

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ordspono 2 mg concentrado para solución para perfusión

Ordspono 80 mg concentrado para solución para perfusión

Ordspono 320 mg concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Ordspono 2 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial de dosis única contiene 2 mg de odronextamab en 1 ml a una concentración de 2 mg/ml.

### Ordspono 80 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial de dosis única contiene 80 mg de odronextamab en 4 ml a una concentración de 20 mg/ml.

### Ordspono 320 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial de dosis única contiene 320 mg de odronextamab en 16 ml a una concentración de 20 mg/ml.

Odronextamab es un anticuerpo biespecífico recombinante basado en la inmunoglobulina (Ig)G4 humana que se une a CD20 y CD3. Odronextamab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en cultivo de células en suspensión de ovario de hámster chino (OHC).

### Excipiente con efecto conocido

El vial de 2 mg de odronextamab contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1 ml, equivalente a 1 mg/ml.

El vial de 80 mg de odronextamab contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada vial de 4 ml, equivalente a 1 mg/ml.

El vial de 320 mg de odronextamab contiene 16 mg de polisorbato 80 en cada vial de 16 ml, equivalente a 1 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido con un pH de 5,8 y un rango de osmolalidad de 276 a 414 mmol/kg para 2 mg/ml (2 mg), y un rango de osmolalidad de 291 a 437 mmol/kg para 20 mg/ml (80 mg y 320 mg).

## 4. DATOS CLÍNICOS

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

Ordspono como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en recaída o refractario (LF R/R) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Ordspono como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario (LBDCG R/R) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

## 4.2 Posología y forma de administración

Ordspono solo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer y que tenga acceso a apoyo médico adecuado para tratar las reacciones graves asociadas al síndrome de liberación de citocinas (SLC) (ver sección 4.4). Debe haber disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC antes de la administración de Ordspono en el ciclo 1. Debe disponerse de acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

### Posología

*Profilaxis, premedicación y posmedicación para el tratamiento de pacientes con LF R/R o LBDCG R/R*

Ordspono debe administrarse a pacientes bien hidratados.

Debe administrarse premedicación para cada dosis de los días 1 y 8 del ciclo 1 y el ciclo 2 y posmedicación para los días 3, 10 y 17 del ciclo 1 y el día 2 del ciclo 2, como se describe en la tabla 1, para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) o reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (ver sección 4.4). La premedicación puede continuar después del día 8 del ciclo 2 hasta que la dosis se tolere sin experimentar SLC ni RRP. Además, se recomienda una profilaxis para reducir el riesgo de infección (ver sección 4.4), síndrome de lisis tumoral (SLT) y reacciones adversas gastrointestinales (GI) inducidas por corticoesteroides.

**Tabla 1: Premedicación y posmedicación para pacientes con LF R/R o LBDCG R/R**

| Ciclo y día de tratamiento                  | Medicación       | Dosis                                                                                                                              | Administración en relación con la perfusión de Ordspono |
|---------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Ciclo 1:</b><br>Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 | Corticoesteroide | Dexametasona 10 mg por vía oral o equivalente<br>Omitir los días 2, 9 y 16 si las perfusiones se administran en días consecutivos. | De 12 a 24 horas antes de la perfusión                  |
|                                             | Corticoesteroide | Dexametasona 20 mg por vía intravenosa                                                                                             | De 1 a 3 horas antes de la perfusión                    |
|                                             | Antihistamínico  | Clorhidrato de difenhidramina 25 mg por vía oral o antihistamínico por vía intravenosa o equivalente                               | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión                |
|                                             | Antipirético     | Paracetamol de 650 mg a 1 000 mg por vía oral                                                                                      | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión                |
| <b>Ciclo 1:</b><br>Días 3, 10 y 17          | Corticoesteroide | Dexametasona 10 mg por vía oral o equivalente                                                                                      | 24 horas después de la perfusión                        |

|                                                                                                                                                                                                     |                  |                                                                                                      |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Ciclo 2:</b><br>Día 1                                                                                                                                                                            | Corticoesteroide | Dexametasona 10 mg por vía oral o equivalente                                                        | De 12 a 24 horas antes de la perfusión   |
|                                                                                                                                                                                                     | Corticoesteroide | Dexametasona 20 mg por vía intravenosa                                                               | De 1 a 3 horas antes de la perfusión     |
|                                                                                                                                                                                                     | Antihistamínico  | Clorhidrato de difenhidramina 25 mg por vía oral o antihistamínico por vía intravenosa o equivalente | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión |
|                                                                                                                                                                                                     | Antipirético     | Paracetamol de 650 mg a 1 000 mg por vía oral                                                        | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión |
| <b>Ciclo 2:</b><br>Día 2                                                                                                                                                                            | Corticoesteroide | Dexametasona 10 mg por vía oral o equivalente                                                        | 24 horas después de la perfusión         |
| <b>Ciclo 2:</b><br>Día 8                                                                                                                                                                            | Corticoesteroide | Dexametasona 10 mg* por vía intravenosa                                                              | De 1 a 3 horas antes de la perfusión     |
|                                                                                                                                                                                                     | Antihistamínico  | Clorhidrato de difenhidramina 25 mg por vía oral o antihistamínico por vía intravenosa o equivalente | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión |
|                                                                                                                                                                                                     | Antipirético     | Paracetamol de 650 mg a 1 000 mg por vía oral                                                        | De 30 a 60 minutos antes de la perfusión |
| *En caso de SLC o RRP con la dosis del día 1 del ciclo 2, administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa para la siguiente dosis hasta que la dosis se tolere sin que se produzca SLC o RRP. |                  |                                                                                                      |                                          |

#### *Dosis recomendada*

La dosis recomendada de Ordspono se da en la tabla 2. En los ciclos 1-4, el ciclo de tratamiento es de 21 días. Cada dosis solo debe administrarse si se tolera la dosis anterior. En el caso de dosis no toleradas, consulte las tablas 4, 5 y 6.

Ordspono debe administrarse hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

**Tabla 2: Dosis recomendada**

|                                                                |        | LF R/R            | LBDCG R/R |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|--------|-------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Día de tratamiento                                             |        | Dosis de Ordspono |           | Duración de la perfusión                                                                                                                                                                                |
| Ciclo 1 <sup>a</sup><br>(aumento<br>progresivo de la<br>dosis) | Día 1  | 0,2 mg            |           | Administrar Ordspono como<br>perfusión de 4 horas.                                                                                                                                                      |
|                                                                | Día 2  | 0,5 mg            |           |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Día 8  | 2 mg              |           |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Día 9  | 2 mg              |           |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Día 15 | 10 mg             |           |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Día 16 | 10 mg             |           |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                |        |                   |           |                                                                                                                                                                                                         |
| Ciclos 2-4 <sup>a</sup>                                        | Día 1  | 80 mg             | 160 mg    | Administrar Ordspono como<br>perfusión de 4 horas el día 1 del<br>ciclo 2. Si se tolera, en todas las<br>dosis posteriores al día 8 del<br>ciclo 2, el tiempo de perfusión<br>puede reducirse a 1 hora. |
|                                                                | Día 8  | 80 mg             | 160 mg    |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Día 15 | 80 mg             | 160 mg    |                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                |        |                   |           |                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                     | <b>LF R/R</b> | <b>LBDCG R/R</b> |                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mantenimiento</b><br>(cada 2 semanas)                                                                                                                                                                            | Comenzar<br>1 semana<br>después del<br>final del<br>ciclo 4                                                                                                         | 160 mg        | 320 mg           | Administrar Ordspono en una<br>perfusión de 1 hora cada dos<br>semanas hasta la aparición de<br>progresión de la enfermedad o<br>toxicidad inaceptable. |
| <b>Mantenimiento</b><br>(cada 4 semanas)                                                                                                                                                                            | Si un paciente<br>presenta<br>respuesta<br>completa (RC)<br>durante<br>9 meses,<br>administrar la<br>dosis de<br>mantenimiento<br>de Ordspono<br>cada<br>4 semanas. | 160 mg        | 320 mg           | Administrar Ordspono en una<br>perfusión de 1 hora cada<br>4 semanas hasta la aparición de<br>progresión de la enfermedad o<br>toxicidad inaceptable.   |
| LF R/R = linfoma folicular en recaída o refractario; LBDCG R/R = linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario<br><sup>a</sup> Para los ciclos 1 a 4, un ciclo de tratamiento corresponde a 21 días. |                                                                                                                                                                     |               |                  |                                                                                                                                                         |

*Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con Ordspono después de retrasar la dosis en pacientes con LF R/R o LBDCG R/R*

En la tabla 3 se dan las recomendaciones para reiniciar el tratamiento después de un retraso de la dosis. Para las recomendaciones para reiniciar el tratamiento después de retrasos de la dosis debidos a SLC, consulte la tabla 4, o, si son debidos a RRP o SLT, consulte la tabla 6.

**Tabla 3: Recomendaciones para reiniciar el tratamiento con Ordspono después de retrasar la dosis**

| <b>Ciclo</b> | <b>Día</b> | <b>Última dosis administrada</b> | <b>Tiempo desde la última dosis administrada</b> | <b>Acción para la siguiente dosis</b>                                                                |
|--------------|------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 1          | 0,2 mg                           | Más de 3 días                                    | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                     |
|              | 2          | 0,5 mg                           | Menos de 2 semanas                               | Administrar la siguiente dosis programada <sup>a</sup>                                               |
|              |            |                                  | 2 semanas o más                                  | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                     |
|              | 8 y 9      | 2 mg                             | Menos de 3 semanas                               | Administrar la siguiente dosis programada <sup>a</sup>                                               |
|              |            |                                  | De 3 a 4 semanas                                 | Administrar 2 mg (día 9 del ciclo 1) y, a continuación, reanudar la pauta de tratamiento prevista.   |
|              |            |                                  | Más de 4 semanas                                 | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                     |
|              | 15 y 16    | 10 mg                            | Menos de 3 semanas                               | Administrar la siguiente dosis programada <sup>a</sup>                                               |
|              |            |                                  | De 3 a 5 semanas                                 | Administrar 10 mg (día 16 del ciclo 1) y, a continuación, reanudar la pauta de tratamiento previsto. |
|              |            |                                  | Más de 5 semanas                                 | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                     |

|               |                                                                                  |                                                                                               |                    |                                                                                                           |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De 2 a 4      | 1, 8, 15                                                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• LF R/R: 80 mg</li><li>• LBDCG R/R : 160 mg</li></ul>  | Menos de 7 semanas | Administrar la siguiente dosis programada <sup>a</sup>                                                    |
|               |                                                                                  |                                                                                               | De 7 a 10 semanas  | Administrar 10 mg (día 16 del ciclo 1) y, a continuación, reanudar el calendario de tratamiento previsto. |
|               |                                                                                  |                                                                                               | Más de 10 semanas  | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                          |
| Mantenimiento | Cada 2 semanas<br>O<br>Cada 4 semanas después de la RC mantenida durante 9 meses | <ul style="list-style-type: none"><li>• LF R/R: 160 mg</li><li>• LBDCG R/R : 320 mg</li></ul> | Menos de 7 semanas | Administrar la siguiente dosis programada <sup>a</sup>                                                    |
|               |                                                                                  |                                                                                               | De 7 a 10 semanas  | Administrar 10 mg (día 16 del ciclo 1) y, a continuación, reanudar el calendario de tratamiento previsto. |
|               |                                                                                  |                                                                                               | Más de 10 semanas  | Reiniciar a partir de 0,2 mg (día 1 del ciclo 1)                                                          |

**NOTA:** Administrar la premedicación y la posmedicación según la tabla 1.  
LF R/R = linfoma folicular en recaída o refractario; LBDCG R/R = linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario

<sup>a</sup> Según la tabla 2, reanudar la pauta de tratamiento sin omitir dosis.

*Tratamiento de las reacciones adversas en el tratamiento de pacientes con LF R/R o LBDCG R/R*

#### Síndrome de liberación de citocinas

El SLC debe identificarse sobre la base de la presentación clínica (ver sección 4.4). Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión. En caso de presunto SLC, se debe suspender Ordspono hasta que la resolución del SLC. El SLC debe tratarse de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 4. Debe administrarse tratamiento sintomático para el SLC, que puede incluir cuidados intensivos para el SLC grave o potencialmente mortal.

Si se produce SLC de grado 1, 2 o 3, debe administrarse premedicación antes de la siguiente dosis de Ordspono, y se deberá monitorizar a los pacientes con mayor frecuencia. Consulte la tabla 1 para obtener más información sobre la premedicación.

**Tabla 4: Recomendaciones para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas**

| Grado <sup>a</sup> | Síntomas iniciales                                                                                                                                                                | Acciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1            | Fiebre $\geq 38$ °C                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la perfusión de Ordspono.</li> <li>• Trata según las guías de práctica actuales. En casos de edad avanzada, enfermedades concurrentes, fiebre resistente a los antipiréticos, considerar el uso de dexametasona<sup>b</sup> y/o tocilizumab<sup>c</sup>.</li> <li>• Reanudar cuando se resuelvan los síntomas clínicos de SLC.<sup>d</sup></li> </ul>                              |
| Grado 2            | Fiebre $\geq 38$ °C con:<br>Hipotensión que no requiere vasopresores<br>y/o<br>hipoxia que requiere oxígeno <sup>e</sup> de bajo flujo mediante cánula nasal o de forma indirecta | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la perfusión de Ordspono y administrar dexametasona<sup>b</sup> y/o tocilizumab<sup>c</sup>.</li> <li>• Reanudar cuando se resuelvan los síntomas clínicos de SLC.<sup>d</sup></li> <li>• En la siguiente dosis de Ordspono, controlar con más frecuencia y considerar la hospitalización.</li> <li>• En caso SLC recurrente de grado 2, tratar como el SLC de grado 3.</li> </ul> |
| Grado 3            | Fiebre $\geq 38$ °C con:                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la perfusión de Ordspono, administrar</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Grado <sup>a</sup> | Síntomas iniciales                                                                                                                                                                                                         | Acciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina)<br>y/o<br>hipoxia que requiere oxígeno <sup>e</sup> de alto flujo mediante cánula nasal, mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi. | dexametasona <sup>f</sup> y/o tocilizumab <sup>c</sup> y administrar tratamiento sintomático, que puede incluir cuidados intensivos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando se resuelvan los síntomas clínicos del SLC, la siguiente dosis de Ordspono debe administrarse al menos 5 días después de la dosis anterior de la siguiente manera:</li> <li>• Hospitalizar para la siguiente dosis de Ordspono.</li> <li>• Si el SLC aparece el día 1 del ciclo 1 o el día 2 del ciclo 1, deben repetirse las dosis de 0,2 mg o 0,5 mg de Ordspono respectivamente.</li> <li>• Si el SLC aparece el día 8 o posterior del ciclo 1, reducir al 50 % de la última dosis recibida.</li> <li>• Si no hay recidiva, completar el aumento progresivo de la dosis (si procede) y continuar la administración según la tabla 2.</li> <li>• Si hay recidiva del SLC, tratar según las directrices de esta tabla.</li> </ul> Si el SLC es resistente a la dexametasona y al tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar un tratamiento anti-citocinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo.</li> </ul> |
| Grado 4            | Fiebre $\geq 38$ °C con:<br>Hipotensión que requiere varios vasopresores (excepto vasopresina)<br>y/o<br>hipoxia que requiere oxígeno por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y respiración mecánica).       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir permanentemente Ordspono.</li> <li>• Tratar el SLC con la administración de dexametasona<sup>f</sup> y/o tocilizumab<sup>c</sup> y administrar tratamiento sintomático, que puede incluir cuidados intensivos.</li> </ul> Si el SLC es resistente a la dexametasona y al tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar un tratamiento anti-citocinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>a</sup> Basado en la clasificación de consenso del SLC de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) (Lee et al., 2019).

<sup>b</sup> La dexametasona debe administrarse a una dosis de 10-20 mg al día por vía intravenosa (o equivalente).

<sup>c</sup> Tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg por dosis) según sea necesario para el tratamiento del SLC.

<sup>d</sup> En caso de retraso de la dosis, consulte la tabla 3 para obtener información sobre el reinicio de Ordspono después de los retrasos de la dosis.

<sup>e</sup> El oxígeno de bajo flujo se define como oxígeno administrado a  $<6$  l/minuto; el oxígeno de alto flujo se define como oxígeno administrado a  $\geq 6$  l/minuto.

<sup>f</sup> La dexametasona debe administrarse a una dosis de 10-20 mg por vía intravenosa cada 6 horas.

### Toxicidad neurológica

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, considere realizar una evaluación neurológica y descarte otras causas de los síntomas neurológicos. Proporcione tratamiento sintomático, que puede incluir cuidados intensivos.

La tabla 5 recoge recomendaciones para el tratamiento del ICANS. La tabla 6 incluye recomendaciones para el tratamiento de toxicidades neurológicas diferentes del ICANS, además de otras reacciones adversas.

**Tabla 5: Recomendaciones para el tratamiento del ICANS**

| Grado <sup>a,b</sup> | Síntomas iniciales <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Acciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1              | Puntuación de la ICE <sup>c</sup> 7-9<br>o bajo nivel de consciencia: se despierta de forma espontánea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Interrumpir la administración de Ordspono hasta la resolución del ICANS.<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento sintomático: <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar los síntomas neurológicos.</li> <li>Considerar la consulta neurológica y la obtención de imágenes según esté clínicamente indicado.</li> <li>Considerar la profilaxis para las convulsiones con medicamentos anticonvulsivos no sedantes (como levetiracetam).</li> </ul> </li> <li>Considerar el uso de dexametasona.</li> </ul> <p>En caso de SLC concurrente, tratar también con tocilizumab.<sup>e</sup></p> |
| Grado 2              | Puntuación de la ICE <sup>c</sup> 3-6<br>o bajo nivel de consciencia: se despierta con la voz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Interrumpir la administración de Ordspono hasta la resolución del ICANS.<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento sintomático según lo indicado en el grado 1.</li> <li>1 dosis de dexametasona 10 mg por vía intravenosa y reevaluar. Repetir cada 6 a 12 horas según sea necesario hasta la resolución o hasta regresar al nivel inicial.</li> </ul> <p>En caso de SLC concurrente, tratar también con tocilizumab.<sup>e</sup></p>                                                                                                                                                              |
| Grado 3              | Puntuación de la ICE <sup>c</sup> 0-2<br>o bajo nivel de consciencia: se despierta únicamente con estímulos táctiles,<br>o convulsiones, ya sean: <ul style="list-style-type: none"> <li>cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva con rapidez,</li> <li>o</li> <li>crisis no convulsivas determinadas mediante electroencefalograma (EEG) que se resuelvan con una intervención,</li> </ul> | <p>Interrumpir permanentemente Ordspono.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento sintomático según lo indicado en el grado 1.</li> <li>Dexametasona 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas o metilprednisolona 1 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas.<sup>f</sup></li> </ul> <p>En caso de SLC concurrente, tratar también con tocilizumab.<sup>e</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                  |



| Grado <sup>a,b</sup> | Síntomas iniciales <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Acciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | o presión intracraneal (PIC) elevada: edema focal/local determinado mediante técnicas de neuroimagen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Grado 4              | Puntuación de la ICE <sup>c</sup> 0<br><br>o bajo nivel de consciencia, ya sea: <ul style="list-style-type: none"> <li>no se puede despertar al paciente o este requiere de estímulos táctiles vigorosos o repetidos para despertarse, o</li> <li>estupor o coma,</li> </ul> o convulsiones, ya sean: <ul style="list-style-type: none"> <li>convulsión prolongada (&gt;5 minutos) potencialmente mortal, o</li> <li>convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la situación inicial entre ellas,</li> </ul> o signos motores: <ul style="list-style-type: none"> <li>debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia,</li> </ul> o presión intracraneal (ICP) elevada/edema cerebral, con signos/síntomas como: <ul style="list-style-type: none"> <li>edema cerebral difuso determinado mediante técnicas de neuroimagen, o</li> <li>postura de descerebración o decorticación,</li> </ul> o <ul style="list-style-type: none"> <li>parálisis del VI</li> </ul> | Interrumpir permanentemente Ordspono. <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar la atención en UCI y, según esté clínicamente indicado, la ventilación mecánica para proteger las vías respiratorias.</li> <li>Tratamiento sintomático según lo indicado en el grado 1.</li> <li>Corticoesteroides en dosis altas.<sup>f, g</sup></li> <li>En caso de presión intracraneal (PIC) elevada/edema cerebral, seguir el procedimiento habitual para controlar la PIC; considerar la consulta neuroquirúrgica.</li> </ul> En caso de SLC concurrente, tratar también con tocilizumab. <sup>e</sup> |

| Grado <sup>a,b</sup> | Síntomas iniciales <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Acciones |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                      | nervio craneal, o <ul style="list-style-type: none"> <li>• papiledema, o</li> <li>• tríada de Cushing</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |
| <sup>a</sup>         | Grado del ICANS según la clasificación de consenso del ICANS de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |
| <sup>b</sup>         | El grado del ICANS viene determinado por el acontecimiento más grave (puntuación de la ICE, nivel de consciencia, convulsiones, signos motores, PIC elevada/edema cerebral) no atribuible a otras causas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |
| <sup>c</sup>         | Si se puede despertar al paciente y este es capaz de realizar la evaluación de la ICE, evaluar: orientación (capacidad de orientarse según el año, el mes, la ciudad y el hospital = 4 puntos); capacidad de nombrar (nombrar 3 objetos; p. ej., señalar un reloj, un lápiz y un botón = 3 puntos); seguir órdenes (p. ej., “muéstreme dos dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto; escritura (capacidad de escribir una frase normal = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto). Si no se puede despertar al paciente y este no es capaz de realizar la evaluación de la ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos. |          |
| <sup>d</sup>         | En caso de retraso de la dosis, consulte en la tabla 3 para ver cómo reanudar la administración de Ordspono después de retrasos de la dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| <sup>e</sup>         | Tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (no superar los 800 mg/dosis).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |          |
| <sup>f</sup>         | Se recomienda aplicar una profilaxis antifúngica en pacientes a los que se les administren corticoesteroides para el tratamiento del SLC concurrente o la toxicidad neurológica, según esté clínicamente indicado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| <sup>g</sup>         | Por ejemplo, metilprednisolona 1000 mg/día por vía intravenosa durante 3 días, seguida de una reducción progresiva rápida.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |

#### Otras reacciones adversas

**Tabla 6: Modificaciones de la dosis por otras reacciones adversas**

| Reacción adversa                          | Intensidad                | Modificaciones de la dosis de Ordspono                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacciones relacionadas con la perfusión  | Grado 2                   | Interrumpir y tratar adecuadamente. Reanudar a una velocidad de perfusión del 50 % y aumentar según se tolere.                                                                                                                                                                                                          |
|                                           | Grado 3                   | Interrumpir y tratar de acuerdo con la práctica clínica estándar. Después de la resolución del acontecimiento, esperar 24 horas y repetir la dosis (reducir en el 50 % en caso de dosis $\geq 2$ mg).                                                                                                                   |
|                                           | Grado 4                   | Interrumpir de forma permanente.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Infecciones                               | Grados 1-4                | Suspender Ordspono en los pacientes con infección activa hasta que se resuelva la infección. <sup>a</sup><br>En caso de grado 4, considerar la interrupción permanente de Ordspono. <sup>a</sup>                                                                                                                        |
| Toxicidad neurológica diferente del ICANS | Grados 2 <sup>b</sup> y 3 | Interrumpir la administración de Ordspono hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a grado 1 o regresen al nivel inicial.<br>Proporcionar tratamiento sintomático y considerar una evaluación neurológica.                                                                                               |
|                                           | Grado 4                   | Interrumpir permanentemente la administración de Ordspono.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Síndrome de lisis tumoral                 | Grados 3 y 4              | Suspender Ordspono y tratar de acuerdo con la práctica clínica estándar.<br>Tras la resolución completa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En las dosis <math>\leq 0,5</math> mg, reiniciar desde 0,2 mg (ciclo 1, día 1). Si no hay recurrencia, continuar con la pauta posológica según la tabla 2.</li> </ul> |

| Reacción adversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Intensidad                                                      | Modificaciones de la dosis de Ordspono                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>En las dosis <math>\geq 2</math> mg, reanudar al 50 % de la última dosis recibida. Si no hay recurrencia, continuar con la pauta posológica según la tabla 2 sin omitir dosis.</li> <li>Si hay recidiva del SLC, tratar según las directrices de esta tabla.</li> </ul> <p>Mantener al menos 2 días entre dosis consecutivas hasta el final del ciclo 1.</p> |
| Neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ | Suspender Ordspono hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $0,5 \times 10^9/l$ o superior. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Trombocitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$             | Suspender Ordspono hasta que el recuento de plaquetas sea $50 \times 10^9/l$ o superior. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Otras reacciones adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Otras reacciones adversas de grado 3                            | Suspender Ordspono hasta la resolución completa, la resolución a grado 1 o al valor inicial y, a continuación, continuar con la administración. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Otras reacciones adversas de grado 4                            | Interrumpir de forma permanente. Los pacientes con anomalías analíticas transitorias de grado 4 pueden reanudar el tratamiento <sup>a</sup> tras la resolución a grado 1 o al valor inicial.                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Las reacciones adversas se clasificaron en base a los Criterios Terminológicos para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI), versión 4.03, en el estudio 1333, y versión 5.0 en el estudio 1625.</p> <p><sup>a</sup> En caso de retraso de la dosis, consulte la tabla 3 para hallar las recomendaciones sobre el reinicio de Ordspono después de los retrasos de la dosis.</p> <p><sup>b</sup> Debe considerarse el tipo de toxicidad neurológica antes de tomar la decisión de interrumpir la administración de Ordspono.</p> |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Ordspono no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total de  $>3$  a  $10 \times$  LSN y cualquier AST). No se pueden hacer recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ordspono en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Ordspono es solo para uso intravenoso tras su dilución.

- El primer ciclo de Ordspono se administra en una perfusión de 4 horas. Si Ordspono se tolera el día 1 del ciclo 2, el tiempo de perfusión puede reducirse a 1 hora en todas las dosis posteriores. Consulte la tabla 2.
- Ordspono debe administrarse como perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión exclusiva.
- Ordspono no debe administrarse como inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Consulte la tabla 1 para ver la premedicación y la posmedicación.
- En caso de dosis que no se toleran, consulte las tablas 4, 5 y 6 para hallar orientaciones para el tratamiento.

Ordspono debe diluirse utilizando una técnica aséptica.

Para consultar las instrucciones de dilución de Ordspono antes de la administración, ver sección 6.6. Los materiales compatibles con los tubos también se describen en la sección 6.6. Se recomienda usar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 5 micras.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. Si se utiliza una solución de albúmina (humana) en los casos propuestos en la sección 6.6, el nombre y el número de lote deben registrarse claramente para garantizar la trazabilidad completa.

#### Síndrome de liberación de citocinas (SLC) y reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

Ordspono puede causar síndrome de liberación de citocinas (SLC), que puede ser grave o potencialmente mortal (ver sección 4.8).

Los signos y síntomas clínicos de SLC incluyeron, entre otros, fiebre, hipotensión, hipoxia, taquicardia, escalofríos, disnea y cefalea. Los acontecimientos de SLC se dieron predominantemente en el ciclo 1. Se ha observado una elevación transitoria de las enzimas hepáticas en pacientes que experimentan SLC. Consulte en las secciones 4.2 y 4.8 las directrices de monitorización y tratamiento del SLC.

Se debe iniciar el tratamiento de acuerdo con la pauta de aumento progresivo de la dosis, se debe administrar premedicación para reducir el riesgo de SLC y se debe supervisar a los pacientes en consecuencia para detectar un posible SLC posterior a Ordspono. La pauta de aumento progresivo de la dosis y la premedicación se han establecido para reducir el riesgo de SLC y deben ser respetadas (ver sección 4.2).

#### *Monitorización y tratamiento del SLC*

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLC durante y después de la administración de Ordspono para su tratamiento inmediato, y estos deben permanecer cerca de un centro médico cualificado durante al menos 24 horas después de la administración de cada dosis correspondiente a la pauta de aumento progresivo de la dosis de Ordspono y después de la primera dosis completa. Tras el primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente a los pacientes para su hospitalización, deben ser tratados según las directrices que se dan en la tabla 4 y se debe administrar tratamiento sintomático; suspender o interrumpir de forma permanente Ordspono en función de la gravedad. Debe recomendarse a los pacientes que soliciten atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas de SLC en cualquier momento.

Se debe evaluar a los pacientes que experimenten SLC (u otras reacciones adversas que alteren la consciencia) y aconsejarles que no conduzcan ni utilicen maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta su resolución (ver sección 4.7).

Algunas manifestaciones de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC. En caso de RRP, suspender, ralentizar la velocidad de perfusión o interrumpir de forma permanente Ordospono según la gravedad de la reacción (ver sección 4.2).

### Infecciones graves

Ordospono puede causar infecciones graves o mortales (ver sección 4.8).

#### *Monitorización y tratamiento de infecciones graves*

Debe vigilarse a los pacientes antes y durante el tratamiento con Ordospono para detectar la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas y víricas nuevas o reactivadas y poder tratarlos adecuadamente. Ordospono no debe administrarse en presencia de infección activa. Se debe tener precaución al considerar el uso de Ordospono en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas. Deben administrarse antimicrobianos profilácticos según corresponda.

Se recomienda un tratamiento profiláctico para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) en todos los pacientes. Se recomienda un tratamiento profiláctico en los pacientes con antecedentes de infecciones por el virus del herpes e infecciones por citomegalovirus (CMV). Se recomienda un tratamiento antiviral en los pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos contra el núcleo del virus de la hepatitis B y/o carga viral medible. Debe considerarse el uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) según las guías.

Se ha notificado neutropenia febril durante el tratamiento con Ordospono. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar a los pacientes para detectar infecciones y tratarlos con antibióticos, líquidos y otras medidas sintomáticas, de acuerdo con las directrices locales.

Debe suspenderse Ordospono o considerarse la interrupción permanente de Ordospono en función de la intensidad (ver sección 4.2).

### Toxicidad neurológica

Después del tratamiento con Ordospono, se produjeron toxicidades neurológicas, como el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS), la afasia y la encefalopatía, que pueden ser graves.

#### *Monitorización y tratamiento de toxicidades neurológicas*

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, se les debe evaluar y proporcionar tratamiento sintomático; suspender o interrumpir permanentemente Ordospono en función de la intensidad (ver sección 4.2).

Debe recomendarse a los pacientes que soliciten atención médica en caso de presentar signos o síntomas de toxicidad neurológica.

### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT en pacientes que reciben odronextamab (ver sección 4.8). Los pacientes con una elevada carga tumoral, tumores de proliferación rápida o disfunción renal presentan mayor riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar SLT deben estar adecuadamente hidratados y recibir fármacos antihiperuricémicos profilácticos (p. ej., alopurinol o rasburicasa) antes de la administración de odronextamab.

### *Monitorización y tratamiento del SLT*

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de SLT, incluidas pruebas de bioquímica sanguínea, y se deben tratar las anomalías inmediatamente.

### Neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se ha notificado la presencia de neumonitis/EPI, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes a los que se les ha administrado odronextamab, lo cual debe tenerse en cuenta si aparecen síntomas respiratorios sin presencia de ningún microorganismo patógeno causante.

### Tarjeta de información para el paciente

En la tarjeta de información para el paciente se describen los signos y síntomas frecuentes del SLC y la toxicidad neurológica, incluido el ICANS, y se dan instrucciones sobre cuándo debe el paciente solicitar atención médica inmediata. El médico prescriptor debe comentar los riesgos del tratamiento con Ordspono con el paciente. Se debe facilitar a los pacientes la tarjeta de información para el paciente y se les debe indicar que la lleven consigo en todo momento y que la muestren a todos los profesionales sanitarios que los atiendan.

### Inmunización

No deben administrarse vacunas elaboradas con microbios vivos y/o vacunas atenuadas de forma simultánea a Ordspono. No se han realizado estudios en pacientes que hayan recibido recientemente vacunas elaboradas con microbios vivos.

### Excipientes

Este medicamento contiene polisorbato 80, que puede causar reacciones alérgicas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. El inicio del tratamiento con Ordspono provoca una elevación transitoria de las citocinas, que puede inhibir las actividades enzimáticas del CYP450. El mayor riesgo se da durante el ciclo 1 en los pacientes que reciben sustratos concomitantes del CYP450, especialmente si son de índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina, ciclosporina o teofilina). Al iniciar el tratamiento con Ordspono en pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho, se debe considerar una supervisión terapéutica.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ordspono y hasta al menos 6 meses después de la última dosis.

### Embarazo

No se dispone de datos relativos al uso de Ordspono en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con odronextamab. Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana atraviesa la placenta; por tanto, odronextamab tiene el potencial de transferirse de la madre al feto en desarrollo. Según su mecanismo de acción, odronextamab puede causar daño fetal, incluyendo linfopenia de células B, cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.1). No se recomienda utilizar Ordspono durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

### Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de odronextamab en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG humana puede excretarse en la leche materna. Dado el posible riesgo de reacciones adversas graves en el lactante, se debe advertir a las mujeres de que no amamenten durante el tratamiento con Ordspono y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de odronextamab en la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales en los órganos reproductivos masculinos o femeninos ni en los parámetros de fertilidad (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ordspono sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe evaluar a los pacientes que experimenten SLC (u otras reacciones adversas que alteren la consciencia) y aconsejarles que no conduzcan ni utilicen maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta su resolución.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron síndrome de liberación de citocinas (54 %), neutropenia (41 %), pirexia (39 %), anemia (38 %), trombocitopenia (27 %), diarrea (24 %) y COVID-19 (22 %).

Las reacciones adversas de intensidad grave más frecuentes (grado  $\geq 3$  según los CTCAE del NCI) fueron neutropenia (34 %), anemia (19 %), trombocitopenia (13 %), linfopenia (12 %), neumonía (10 %), leucopenia (9 %), COVID-19 (8 %), hipopotasemia (6 %) e hiperglucemia (5 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron síndrome de liberación de citocinas (14 %), neumonía (9 %), COVID-19 (9 %) y pirexia (6 %).

La frecuencia de la interrupción de la perfusión de Ordspono debido a una reacción adversa fue del 16 %.

La frecuencia de interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa fue del 14 %. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción fueron COVID-19 (2,4 %), neumonía (1,3 %) y encefalopatía (0,8 %).

##### Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de los acontecimientos adversos por cualquier causa identificados en una población de seguridad agrupada de 372 pacientes que recibieron odronextamab como monoterapia en dos estudios abiertos y multicéntricos (estudios 1333 y 1625), que incluyeron 153 pacientes con LF R/R y 219 pacientes con LBDCG R/R. La mediana de la exposición a odronextamab fue de 20,4 semanas (intervalo: de 0,4 a 195,7 semanas) (ver sección 5.1).

Durante el desarrollo se usaron dos pautas de aumento progresivo de la dosis diferentes. La pauta de aumento progresivo de la dosis se modificó para reducir el riesgo de SLC después de la inscripción de 175 pacientes (74 con LF R/R y 101 con LBDCG R/R). Se han notificado datos de SLC y RRP en 197 pacientes (79 con LF R/R y 118 con LBDCG R/R) que recibieron la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada.

En la tabla 7 siguiente se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) y las categorías de frecuencia de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia por SOC y término preferente.

**Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes tratados con Ordspono**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas<br/>Término preferente</b> | <b>Cualquier grado</b> | <b>Grados 3 o 4</b> |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                 |                        |                     |
| Infección por COVID-19 <sup>a</sup>                                | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Neumonía <sup>b</sup>                                              | Muy frecuentes         | Muy frecuentes      |
| Infección por citomegalovirus <sup>c</sup>                         | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>            | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| Infección del tracto urinario                                      | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Infección por el virus del herpes <sup>e</sup>                     | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Infección del tracto respiratorio <sup>f</sup>                     | Frecuentes             | Frecuentes          |
| Infección fúngica <sup>g</sup>                                     | Frecuentes             | Poco frecuentes     |
| Sinusitis                                                          | Frecuentes             | Poco frecuentes     |
| Sepsis <sup>h</sup>                                                | Frecuentes             | Frecuentes          |
| Bacteriemia                                                        | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>             |                        |                     |
| Anemia                                                             | Muy frecuentes         | Muy frecuentes      |
| Neutropenia                                                        | Muy frecuentes         | Muy frecuentes      |
| Trombocitopenia                                                    | Muy frecuentes         | Muy frecuentes      |
| Leucopenia                                                         | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Linfopenia                                                         | Muy frecuentes         | Muy frecuentes      |
| Neutropenia febril                                                 | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                         |                        |                     |
| Síndrome de liberación de citocinas <sup>i</sup>                   | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                |                        |                     |
| Hipopotasemia                                                      | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Disminución del apetito                                            | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| Hiper glucemia                                                     | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Hiponatremia                                                       | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Hipofosfatemia                                                     | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Hipomagnesemia                                                     | Frecuentes             | No notificado       |
| Hipoalbuminemia                                                    | Frecuentes             | Poco frecuentes     |
| Síndrome de lisis tumoral                                          | Poco frecuentes        | Poco frecuentes     |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                    |                        |                     |
| Insomnio                                                           | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |



| <b>Clasificación por órganos y sistemas<br/>Término preferente</b>                                                                                                                          | <b>Cualquier grado</b> | <b>Grados 3 o 4</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Alteraciones del estado mental <sup>j</sup>                                                                                                                                                 | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                                                                                                                      |                        |                     |
| Cefalea                                                                                                                                                                                     | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| Neuropatía periférica                                                                                                                                                                       | Frecuentes             | Poco frecuentes     |
| Afasia <sup>k</sup>                                                                                                                                                                         | Poco frecuentes        | Poco frecuentes     |
| Neurotoxicidad                                                                                                                                                                              | Poco frecuentes        | Poco frecuentes     |
| Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras <sup>l</sup>                                                                                                                  | Poco frecuentes        | No notificado       |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                                                                                                                                                 |                        |                     |
| Taquicardia                                                                                                                                                                                 | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                                                                                                                                                |                        |                     |
| Hipotensión                                                                                                                                                                                 | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                                                                                                                  |                        |                     |
| Tos                                                                                                                                                                                         | Muy frecuentes         | No notificado       |
| Disnea                                                                                                                                                                                      | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| Enfermedad pulmonar intersticial                                                                                                                                                            | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                                                                                                                        |                        |                     |
| Diarrea                                                                                                                                                                                     | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Náuseas                                                                                                                                                                                     | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| Dolor abdominal <sup>m</sup>                                                                                                                                                                | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Estreñimiento                                                                                                                                                                               | Muy frecuentes         | No notificado       |
| Vómitos                                                                                                                                                                                     | Muy frecuentes         | Poco frecuentes     |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                                                                                        |                        |                     |
| Erupción <sup>n</sup>                                                                                                                                                                       | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                                                                                                                               |                        |                     |
| Dolor musculoesquelético                                                                                                                                                                    | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>                                                                                                                    |                        |                     |
| Pirexia                                                                                                                                                                                     | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Fatiga <sup>o</sup>                                                                                                                                                                         | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Edema <sup>p</sup>                                                                                                                                                                          | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| <b>Exploraciones complementarias</b>                                                                                                                                                        |                        |                     |
| Alanina aminotransferasa elevada                                                                                                                                                            | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Aspartato aminotransferasa elevada                                                                                                                                                          | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Gammaglutamil transferasa elevada                                                                                                                                                           | Frecuentes             | Frecuentes          |
| Bilirrubina en sangre elevada                                                                                                                                                               | Frecuentes             | Frecuentes          |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>                                                                                                 |                        |                     |
| Reacción relacionada con la perfusión <sup>i</sup>                                                                                                                                          | Muy frecuentes         | Frecuentes          |
| Las reacciones adversas se clasificaron según la versión 4.03 de los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE del NCI) en el |                        |                     |

| Clasificación por órganos y sistemas<br>Término preferente                                                                                                                                                  | Cualquier grado                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Grados 3 o 4 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| estudio 1333 y según la versión 5.0 en el estudio 1625. El SLC se clasificó utilizando los criterios de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT) (Lee et al., 2019). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
| <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye COVID-19 y neumonía por COVID-19.                                                                                                                                                                                                                                                         |              |
| <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye neumonía bacteriana, fúngica y vírica, incluyendo CMV y NPJ.                                                                                                                                                                                                                              |              |
| <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye infecciones por el CMV, reactivaciones y viremia.                                                                                                                                                                                                                                         |              |
| <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica del tracto respiratorio superior.                                                                                                                                                                           |              |
| <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye infección por el virus del herpes y herpes zóster.                                                                                                                                                                                                                                        |              |
| <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye infecciones bacterianas y víricas.                                                                                                                                                                                                                                                        |              |
| <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye infecciones fúngicas sistémicas, de la mucosa y de la piel.                                                                                                                                                                                                                               |              |
| <sup>h</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye sepsis bacteriana, sepsis por pseudomonas, sepsis y shock séptico.                                                                                                                                                                                                                        |              |
| <sup>i</sup>                                                                                                                                                                                                | Se notificaron acontecimientos de SLC y RRP según el juicio del investigador, de acuerdo con el momento de aparición desde el inicio de la perfusión. Los datos de estos acontecimientos se notifican en pacientes tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada (N = 197). |              |
| <sup>j</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye alteraciones del estado mental, trastorno cognitivo, encefalopatía, somnolencia, estado confusional, alteración de la atención y desorientación.                                                                                                                                          |              |
| <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye afasia y disartria.                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                | La puntuación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras ( <i>Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy</i> , ICE) no se realizó de forma sistemática.                                                                                                                           |              |
| <sup>m</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.                                                                                                                                              |              |
| <sup>n</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye dermatitis, eritema, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción cutánea tóxica.                                                                                                                                                                                                |              |
| <sup>o</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluye astenia, fatiga, malestar general y letargo.                                                                                                                                                                                                                                              |              |
| <sup>p</sup>                                                                                                                                                                                                | Incluyen edema localizado, edema generalizado y edema pulmonar.                                                                                                                                                                                                                                   |              |

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### *Síndrome de liberación de citocinas (SLC)*

En los pacientes con LF R/R tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada, la tasa de SLC fue del 58 %, incluyendo SLC de grado 1 (47 %), SLC de grado 2 (10 %) y SLC de grado 3 (1,3 %). El 32 % de los pacientes con LF R/R experimentaron SLC recurrente. En los pacientes con LBDCG R/R tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada, la tasa de SLC fue del 52 %, incluyendo SLC de grado 1 (35 %), SLC de grado 2 (16 %) y SLC de grado 3 (0,8 %). El 20 % de los pacientes con LBDCG R/R experimentaron SLC recurrente.

En los pacientes con LBDCG R/R o LF R/R (combinados) tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada, el 24 % experimentó SLC después del día 1 o 2 del ciclo 1, el 29 % experimentó SLC después del día 8 o 9 del ciclo 1 y el 26 % experimentó SLC después del día 15 o 16 del ciclo 1. A partir del ciclo 2, experimentó SLC el 22 % de los pacientes. A partir del ciclo 3, experimentó SLC el 4,6 % de los pacientes. Con la administración continua de Ordspono, disminuyeron la incidencia y la gravedad del SLC.

De los pacientes que experimentaron SLC, el 96 % presentó un acontecimiento de SLC inicial durante el aumento progresivo de la dosis o con la primera dosis de 80 mg para el LF R/R o de 160 mg para el LBDCG R/R; el 3,7 % tuvo su primer acontecimiento de SLC después de la segunda dosis de 80 mg para el LF R/R o de 160 mg para el LBDCG R/R.

La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde el final de la perfusión de todas las dosis en el grupo combinado de pacientes tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada fue de 19,8 horas (intervalo: de -3,4 horas a 9 días). La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC desde el final de la perfusión en el día 1 o el día 2 del ciclo 1 fue de 6 horas (intervalo: de -2,4 horas a 4 días), el día 8 o el día 9 del ciclo 1 fue de 22 horas (intervalo: de 3,7 horas a 5 días) y el día 15 o el día 16 del ciclo 1 fue de 22 horas (intervalo: de -3,4 horas a 9 días). Se observó elevación transitoria de las enzimas hepáticas (ALT o AST >3 x LSN) concurrente con SLC en el 6,5 % de los pacientes con SLC. Un paciente (0,5 %) se retiró debido a SLC.

El 99 % de los acontecimientos de SLC se resolvió y la mediana de la duración del SLC fue de 2 días (intervalo: de 1 a 10 días).

El 24 % de los pacientes tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada recibió tocilizumab, el 26 %, corticosteroides y el 13 %, tanto tocilizumab como corticosteroides para tratar el SLC.

Hubo hospitalizaciones por SLC en los pacientes tratados con la pauta de aumento progresivo de la dosis recomendada en el 14 % de los pacientes, con una duración de 2,0 días de mediana (intervalo de 1,0 a 9,0 días).

#### *Infecciones graves*

De 153 pacientes con LF R/R que recibieron Ordspono, se produjeron infecciones graves en el 44 % de los pacientes, con infecciones de grado 3 en el 27 % e infecciones de grado 4 en el 2,6 % de los pacientes. Hubo infecciones que fueron mortales en los 90 días posteriores a la última dosis en el 8 % (13/153) de los pacientes; el 62 % (8/13) se debió a infección por COVID-19. Las infecciones graves de grado 3 o superior más frecuentes fueron COVID-19 (9 %), neumonía (8 %), neumonía por COVID-19 (7 %), infección por citomegalovirus (3,3 %), infección urinaria (2,6 %), sepsis (2,6 %) y reactivación de la infección por citomegalovirus (2,0 %).

De 219 pacientes con LBDCG R/R que recibieron Ordspono, se produjeron infecciones graves en el 33 %, con infecciones de grado 3 en el 20 % e infecciones de grado 4 en el 0,9 % de los pacientes. Hubo infecciones que fueron mortales en los 90 días posteriores a la última dosis en el 9 % (19/219) de los pacientes; el 42 % (8/19) se debió a infección por COVID-19. Las infecciones graves de grado 3 o superior más frecuentes fueron neumonía (10 %), COVID-19 (6 %), neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), sepsis (3,2 %) y neumonía por COVID-19 (2,7 %).

#### *Toxicidad neurológica*

De 372 pacientes con LF R/R o LBDCG R/R que recibieron ORDSPONO, las toxicidades neurológicas más frecuentes de cualquier grado fueron cefalea (13 %), mareos (8 %), ansiedad (4,3 %), confusión (3,5 %) y encefalopatía (3 %). Se produjeron reacciones adversas neurológicas de grado 3 o 4 en el 7 % de los pacientes. Se notificó un acontecimiento de ICAN (grado 2) en un paciente (0,3 %).

#### *Síndrome de lisis tumoral*

De 372 pacientes con LF R/R o LBDCG R/R que recibieron ORDSPONO, el SLT se notificó en el 0,5 % de los pacientes (N = 2); ambos acontecimientos fueron de grado 3. Para estos acontecimientos, la aparición del SLT se produjo el día 2 y el día 7, y ambos se resolvieron en el plazo de 2 días.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

Se han notificado sobredosis, con más del doble de la dosis recomendada, en pacientes que tomaban Ordspono. Algunos de estos pacientes experimentaron síntomas compatibles con los riesgos conocidos de Ordspono (ver sección 4.8). En caso de sobredosis, se deberá vigilar atentamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrarles el tratamiento sintomático adecuado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX34

#### Mecanismo de acción

Odronextamab es un anticuerpo biespecífico basado en la IgG4 humana que se une a CD20, un antígeno de superficie de las células B presente en células B normales y malignas, y CD3, un antígeno de las células T asociado al complejo receptor de las células T. La interacción simultánea de los dos brazos de odronextamab da lugar a la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula que expresa CD20, lo que provoca la activación de las células T y la generación de respuesta de las células T citotóxicas policlonales, con la consiguiente lisis redirigida de las células diana, incluyendo las células B malignas.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Recuento de células B circulantes*

Tras la administración de las dosis recomendadas de odronextamab, la mediana de las células B circulantes disminuyó hasta niveles indetectables ( $<1$  célula/microlitro) para la semana 4 (día 1 del ciclo 2, después de la primera dosis de 80 mg para el LF R/R o de 160 mg para el LBDCG R/R) en pacientes con células B detectables al inicio. La reducción de células B se mantuvo mientras los pacientes siguieron en tratamiento.

##### *Concentración de citocinas*

Se midieron las concentraciones séricas de citocinas (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ). Se observó una elevación transitoria de las citocinas circulantes al nivel de dosis de 0,2 mg y superiores. Después de la administración de la pauta de aumento progresivo de la dosis de odronextamab recomendada, la mayor elevación de las concentraciones de citocinas sistémicas se observó en las 24 horas posteriores a cada perfusión intravenosa del ciclo 1, normalmente en las dos primeras semanas. Por lo general, las concentraciones elevadas de citocinas volvieron a los valores iniciales antes de la siguiente perfusión del período de aumento progresivo de la dosis (ciclo 1). Después de las dosis posteriores, se observó una liberación limitada de citocinas.

#### Inmunogenicidad

Durante el tratamiento de los estudios 1625 y 1333, se detectaron anticuerpos contra odronextamab (AAF) en el 1,5 % (6/400) de los pacientes. No se observaron anticuerpos neutralizantes. No se observaron indicios de impacto de los AAF en la farmacocinética o la seguridad; sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

#### Eficacia clínica y seguridad

### *Linfoma folicular en recaída o refractario (LF R/R)*

La eficacia de Ordspono se evaluó en 128 pacientes con LF R/R (según la clasificación de 2017 de la OMS) en un estudio abierto, multicéntrico y no aleatorizado de varias cohortes: el estudio 1625. En el ensayo se incluyeron pacientes adultos con linfoma folicular de grado 1-3a histológicamente confirmado que habían sufrido una recidiva o habían experimentado resistencia después de al menos 2 líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. Este estudio incluyó a pacientes con función de la médula ósea y los órganos adecuada. El estudio excluyó a los pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) o alotrasplante de células madre previo.

Tras el aumento progresivo de la dosis del ciclo 1, los pacientes recibieron tratamiento con 80 mg semanales de Ordspono hasta el final del ciclo 4, seguidos de 160 mg cada 2 semanas hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que mantuvieron la respuesta completa (RC) durante 9 meses pasaron de la dosis de mantenimiento de 160 mg cada 2 semanas a 160 mg cada 4 semanas.

En los 128 pacientes con LF R/R del estudio 1625, la mediana de edad era de 61 años (intervalo: de 22 a 84), el 38 % tenía 65 años de edad o más, el 53 % eran varones, el 62 % eran blancos, el 27 % eran asiáticos, el 51 % tenía un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este (EF del ECOG) 0 y el 48 % tenía EF del ECOG 1. La mediana del número de tratamientos previos era de 3 (intervalo de 2 a 13), el 72 % de los pacientes presentó enfermedad resistente a la última línea de tratamiento, el 74 % presentó resistencia a un anticuerpo anti-CD20 en una línea de tratamiento anterior y el 42 % presentó doble resistencia (a anticuerpos anti-CD20 y agentes alquilantes) en cualquier línea de tratamiento. El 14 % de los pacientes había recibido un inhibidor de PI3K previo, el 13 % había recibido lenalidomida previa en combinación con rituximab, el 26 % tenía una puntuación en el Índice internacional de pronóstico de linfoma folicular (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) de 2 (intermedio) y el 58 % tenía una puntuación en el FLIPI de 3 a 5 (alto), el 14 % tenía enfermedad voluminosa, el 49 % presentó progresión de la enfermedad en los 24 meses (POD24) y el 30 % había recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) previo.

La eficacia se estableció sobre la base de la variable primaria de la eficacia de la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la variable secundaria de la duración de la respuesta (DR) evaluado por un comité de revisión independiente (CRI) central utilizando los criterios de Lugano de 2014 (ver tabla 8).

**Tabla 8: Resultados de la eficacia en pacientes con LF R/R en el estudio 1625**

| <b>Variables de la eficacia</b>                                 | <b>Ordspono<br/>(N = 128)</b> |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva (TRO), % (n)</b><br>(IC del 95 %) | 80 % (103)<br>(73, 87)        |
| Tasa de respuesta completa (RC), % (n)<br>(IC del 95 %)         | 73 % (94)<br>(65, 81)         |
| Tasa de respuesta parcial (RP), % (n)<br>(IC del 95 %)          | 7 % (9)<br>(3, 13)            |
| <b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup></b>                | N = 103                       |
| Pacientes con acontecimiento, % (n)                             | 42 % (43)                     |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                    | 23 (18, NE)                   |
| <b>Duración de la respuesta completa (DRC)<sup>b</sup></b>      | N = 94                        |
| Pacientes con acontecimiento, % (n)                             | 38 % (36)                     |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                    | 25<br>(20, NE)                |

| Variables de la eficacia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ordspono<br>(N = 128) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <p>IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.</p> <p><sup>a</sup> La DR se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RP o RC documentada hasta que el paciente experimenta un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero).</p> <p><sup>b</sup> La DRC se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RC documentada hasta que el paciente experimenta un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero).</p> |                       |

La primera evaluación de la respuesta tuvo lugar a las 12 semanas. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 2,7 meses (intervalo: de 1,8 a 7,9 meses) y la mediana del tiempo hasta la primera respuesta completa, de 2,7 meses (intervalo: de 2,3 a 7,9 meses).

La mediana del seguimiento de la DR fue de 17,6 meses (IC del 95 %: 14,8, 29 meses).

#### *Linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario (LBDCG R/R)*

La eficacia de Ordspono se evaluó en 187 pacientes con LBDCG R/R (según la clasificación de la OMS de 2017) en dos estudios abiertos, multicéntricos y no aleatorizados de varias cohortes: Estudio 1625 (n = 127) y estudio 1333 (n = 60). Ambos ensayos incluyeron a pacientes adultos con LBDCG R/R después de al menos 2 líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo un anticuerpo anti-CD20 y un agente alquilante. El estudio 1333 incluyó a pacientes que experimentaron progresión después de un tratamiento con T-CAR. Ambos estudios incluyeron a pacientes con función de la médula ósea y los órganos adecuada. Los estudios excluyeron a los pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) o alotrasplante de células madre previo.

Tras el aumento progresivo de la dosis del ciclo 1, los pacientes recibieron tratamiento con 160 mg semanales de Ordspono hasta el final del ciclo 4, seguidos de 320 mg cada 2 semanas hasta la aparición de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que mantuvieron la RC durante 9 meses pasaron de 320 mg cada 2 semanas a 320 mg cada 4 semanas.

#### Estudio 1625: LBDCG R/R sin tratamiento previo con T-CAR

En los 127 pacientes con LBDCG R/R del estudio 1625, la mediana de edad era de 67 años (intervalo: de 24 a 88), el 57 % tenía 65 años de edad o más, el 60 % eran varones, el 48 % eran blancos, el 42 % eran asiáticos, el 32 % tenía EF del ECOG 0 y el 68 % tenía EF del ECOG 1. La mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (intervalo: de 2 a 8). El diagnóstico era LBDCG de novo en el 76 %, LBDCG transformado a partir de linfoma indolente en el 19 % y transformación de Richter en el 6 %. De estos pacientes, el 87 % presentaba enfermedad resistente a la última línea de tratamiento; el 55 %, enfermedad resistente primaria; el 91 %, LBDCG NE; el 9 %, linfoma B de células de alto grado con reordenamientos génicos con mutación doble o triple (MYC con reordenamientos de BCL2 y/o BCL6); el 56 % tenía un índice pronóstico internacional (IPI) de 3 (intermedio-alto) a 5 (alto); el 44 % presentaba LBDCG similar a células B activadas (AUC)/LBDCG similar a células B del centro no germinal (no GCB); el 78 % mostró resistencia a un anticuerpo anti-CD20 en una línea de tratamiento anterior; el 65 %, doble resistencia (a anticuerpos anti-CD20 y agentes alquilantes) en cualquier línea de tratamiento; y el 17 % había recibido TCMH previo.

La eficacia se estableció sobre la base de la variable principal de la eficacia de la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la variable secundaria de la duración de la respuesta (DR) evaluado por un comité de revisión independiente (CRI) central utilizando los criterios de Lugano de 2014 (ver tabla 9).

**Tabla 9: Resultados de la eficacia en pacientes con LBDCG R/R en el estudio 1625**

| <b>Variables de la eficacia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Ordspono<br/>(N = 127)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva (TRO), % (n)</b><br>(IC del 95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 52 % (66)<br>(43, 61)         |
| Tasa de respuesta completa (RC), % (n)<br>(IC del 95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31 % (40)<br>(24, 40)         |
| Tasa de respuesta parcial (RP), % (n)<br>(IC del 95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 20 % (26)<br>(14, 29)         |
| <b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | N = 66                        |
| Pacientes con acontecimiento, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 61 % (40)                     |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 11 (5, 25)                    |
| <b>Duración de la respuesta completa (DRC)<sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | N = 40                        |
| Pacientes con acontecimiento, % (n)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 50 % (20)                     |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 18 (10, NE)                   |
| IC = intervalo de confianza; K-M = Kaplan-Meier; NE = no estimable.<br><sup>a</sup> La DR se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RP o RC documentada hasta que el paciente experimenta un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero).<br><sup>b</sup> La DRC se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RC documentada hasta que el paciente experimenta un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero). |                               |

La primera evaluación de la respuesta tuvo lugar a las 12 semanas. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue de 2,6 meses (intervalo: de 0,8 a 6,4 meses) y la mediana del tiempo hasta la primera respuesta completa, de 2,6 meses (intervalo: de 1,4 a 8,1 meses).

La mediana del seguimiento de la DR fue de 30 meses (IC del 95 %: 14,7, 32,2 meses).

#### Estudio 1333: LBDCG R/R después de tratamiento con T-CAR

En el estudio 1333, en los 60 pacientes con LBDCG R/R que experimentaron recidiva o resistencia al tratamiento con T-CAR, la mediana de la edad era de 63 años (intervalo: de 27 a 82), el 45 % tenía 65 años de edad o más, el 65 % eran varones, el 77 % eran de raza blanca, el 3,3 % eran de raza negra, el 8 % eran asiáticos, el 23 % tenía EF del ECOG 0 y el 77 % tenía EF del ECOG 1. La mediana del número de tratamientos previos sistémicos era de 3 (intervalo: de 2 a 9) y el 72 % era resistente a T-CAR en cualquier línea de tratamiento.

La eficacia se estableció sobre la base de la variable principal de la eficacia de la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la variable secundaria de la duración de la respuesta (DR) evaluado por un comité de revisión independiente (CRI) central utilizando los criterios de Lugano de 2014 (ver tabla 10).

**Tabla 10: Resultados de la eficacia en pacientes con LBDCG R/R en el estudio 1333**

| <b>Variables de la eficacia</b>                                     | <b>Ordspono<br/>(N = 60)</b> |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Tasa de respuesta objetiva (TRO), % (n)</b><br>(IC del 95 %)     | 48 % (29)<br>(35, 62)        |
| Respuesta completa (RC), % (n)<br>(IC del 95 %)                     | 32 % (19)<br>(20, 45)        |
| Respuesta parcial (RP), % (n)<br>(IC del 95 %)                      | 17 % (10)<br>(8, 29)         |
| <b>Duración de la respuesta (DR)<sup>a</sup></b>                    | N = 29                       |
| Pacientes con acontecimiento, % (n)                                 | 38 % (11)                    |
| Mediana, meses (IC del 95 %)                                        | 15 (3, NE)                   |
| IC = intervalo de confianza; K-M = Kaplan-Meier; NE = no estimable. |                              |

<sup>a</sup> La DR se define como el tiempo transcurrido desde la aparición inicial de una RP o RC documentada hasta que el paciente experimenta un acontecimiento (progresión de la enfermedad documentada o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero).

La mediana de la duración del seguimiento de la DR fue de 15 meses (IC del 95 %: 4,3, 16,3 meses).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ordspono en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas de células B maduras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se caracterizó la farmacocinética (FC) de odronextamab en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (LNH-B) en un intervalo de dosis de 0,03 mg a 320 mg tras la perfusión intravenosa. Durante el periodo de aumento progresivo de la dosis, la disposición de odronextamab depende de la concentración y del tiempo. A medida que los niveles de dosis aumentan con el tratamiento continuado a  $\geq 80$  mg, el perfil FC de odronextamab se vuelve lineal y proporcional a la dosis en estado estable. Los parámetros de exposición a dosis  $\geq 80$  mg fueron aproximadamente proporcionales a la dosis (ver tabla 11). La FC fue parecida en las poblaciones de pacientes con LNH-B evaluadas.

**Tabla 11: Parámetros de exposición previstos de la dosis recomendada para odronextamab**

|                                                                                                              | <b>C<sub>máx.</sub> (mg/l)<sup>a</sup></b> | <b>C<sub>mín.</sub> (mg/l)<sup>a</sup></b> | <b>AUC<sub>τ</sub> (mg*día/l)<sup>a,b</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Linfoma folicular</b>                                                                                     |                                            |                                            |                                                 |
| 80 mg semanales<br>(día 15, ciclo 4, semana 12)                                                              | 44,7 (18,4, 71,4)                          | 28,8 (8,55, 47,9)                          | 238 (88,1, 389)                                 |
| 160 mg cada 2 semanas (estado estable, semanas 24-26)                                                        | 67,9 (29,8, 105)                           | 32,6 (6,95, 55,6)                          | 600 (216, 954)                                  |
| <b>Linfoma B difuso de células grandes</b>                                                                   |                                            |                                            |                                                 |
| 160 mg semanales<br>(día 15, ciclo 4, semana 12)                                                             | 98,2 (49,2, 151)                           | 66,9 (27,6, 103)                           | 544 (254, 825)                                  |
| 320 mg cada 2 semanas (estado estable, semanas 24-26)                                                        | 147 (82,2, 223)                            | 77,9 (35,2, 126)                           | 1380 (672, 2090)                                |
| <sup>a</sup> Los valores son la mediana y los percentiles 5 y 95 de una simulación de 507 sujetos con LNH-B. |                                            |                                            |                                                 |
| <sup>b</sup> AUC <sub>τ</sub> para el intervalo de administración especificado.                              |                                            |                                            |                                                 |

### Distribución

La media geométrica estimada (CV%) del volumen de distribución en estado estable (Vd<sub>ss</sub>) de odronextamab es de 9,34 l (CV% 48,5).

### Biotransformación

Se espera que odronextamab se metabolice en péptidos pequeños mediante vías catabólicas.



## Eliminación

La eliminación de odronextamab está mediada por dos procesos paralelos, un proceso catabólico lineal no saturable y una vía mediada por diana saturable no lineal, con mayor aclaramiento a dosis más bajas.

Tras la administración de la última dosis de 160 mg una vez cada 2 semanas en estado estable, el tiempo hasta alcanzar el límite inferior de cuantificación (LIC, 0,00313 mg/l) fue de 19 semanas y el tiempo hasta alcanzar el 1 % de la mediana de la  $C_{\text{máx}}$  de 160 mg una vez cada 2 semanas, de 12 semanas.

Tras la administración de la última dosis de 320 mg una vez cada 2 semanas en estado estable, el tiempo hasta alcanzar el LIC (0,00313 mg/l) fue de 24 semanas y el tiempo hasta alcanzar el 1 % de la mediana de la  $C_{\text{máx}}$  de 320 mg una vez cada 2 semanas, de 16 semanas.

## Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a odronextamab en función de la edad (de 22 a 89 años; N = 507), el sexo, la raza (blanca [N = 316], asiática [N = 129] o negra [N = 7]), el peso corporal, la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática de leve a moderada.

### *Insuficiencia renal*

El análisis farmacocinético poblacional de odronextamab reveló que el aclaramiento de creatinina (AcCr) no afecta a la farmacocinética de odronextamab. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a odronextamab en pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve (N = 178; AcCr de  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min), moderada (N = 110; AcCr de  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min) y grave (N = 4; AcCr de  $\geq 15$  a  $< 30$  ml/min).

### *Insuficiencia hepática*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición a odronextamab en pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (N = 78; bilirrubina total de  $> \text{LSN}$  a  $1,5 \times \text{LSN}$  o AST  $> \text{LSN}$ ) y moderada (N = 5; bilirrubina total  $> 1,5$  a  $3 \times \text{LSN}$  y cualquier AST). Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total de  $> 3$  a  $10 \times \text{LSN}$  y cualquier AST) en la FC de odronextamab.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con odronextamab.

No se han llevado a cabo estudios específicos para evaluar los posibles efectos de odronextamab sobre la fertilidad. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos o femeninos ni efectos en el análisis del semen ni en la ciclicidad menstrual en un estudio toxicológico de dosis repetidas de 16 semanas en macacos.

No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo con odronextamab en animales. Según su mecanismo de acción, odronextamab puede causar linfocitopenia de células B fetal que puede ser perjudicial para el feto y SLC transitorio que puede ser perjudicial para el mantenimiento del embarazo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

L-histidina

Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato  
Sacarosa  
Polisorbato 80 (E433)  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## **6.3 Vida útil**

### Vial sin abrir

3 años

### Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para la solución para perfusión de Ordspono diluida de la siguiente manera:

- en nevera (entre 2 °C y 8 °C) para todas las dosis durante un máximo de 24 horas.
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 6 horas para la dosis de 0,2 mg con albúmina (humana).
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 12 horas para dosis de 0,5 mg o superiores.

Deseche la solución para perfusión diluida si el tiempo de conservación supera estos límites.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### 2 mg concentrado para solución para perfusión

1 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 2 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble azul oscuro que contiene 2 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

### 80 mg concentrado para solución para perfusión

4 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble verde claro que contiene 80 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

### 320 mg concentrado para solución para perfusión

16 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 20 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble blanco que contiene 320 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Precauciones generales

Se debe seguir una técnica aséptica adecuada durante la manipulación de este medicamento. Ordspono no contiene conservantes y está concebido como dosis única. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial. No agitar.

### Instrucciones de dilución

Inspeccione visualmente para detectar partículas y coloración antes de la administración. Ordspono es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido. Deseche el vial si la solución está turbia o coloreada o contiene partículas.

### Preparación de una dosis de 0,2 mg

- Prepare la albúmina (humana) en una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) en una bolsa intravenosa de 100 ml (cloruro de polivinilo [PVC] o poliolefina [PO]) como se indica en la tabla 12 a continuación.
  - **Nota:** La albúmina (humana) solo es necesaria para la dosis de 0,2 mg a fin de evitar la absorción de odronextamab en el filtro intravenoso. Cuando se utilice albúmina (humana), ver Trazabilidad en la sección 4.4.
- La concentración final de albúmina (humana) debe ser del 0,04 %.

**Tabla 12: Ejemplos de concentración de albúmina (humana) y volúmenes necesarios para la dosis de 0,2 mg**

| Concentración de albúmina (humana) <sup>a</sup>                                                                                                              | Volumen de albúmina (humana) para añadir a una bolsa de perfusión de 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 %                                                                                                                                                          | 0,8 ml                                                                                                                                 |
| 20 %                                                                                                                                                         | 0,2 ml                                                                                                                                 |
| 25 %                                                                                                                                                         | 0,16 ml                                                                                                                                |
| <sup>a</sup> Albúmina (humana): utilice la concentración disponible localmente. Son ejemplos, entre otros, las siguientes concentraciones: 5 %, 20 % o 25 %. |                                                                                                                                        |

- Mezcle la solución inyectable de albúmina (humana) y el cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) invirtiéndolos con cuidado. No agitar.
- Obtenga 1 vial de 2 mg de Ordspono.
- Extraiga 0,1 ml del vial de 2 mg de Ordspono utilizando una jeringa de 1 ml y añádalo a la bolsa intravenosa de 100 ml preparada.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

### Preparación de una dosis de 0,5 mg

- Obtenga una bolsa intravenosa de 50 ml (PVC o PO) que contenga solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).
- Obtenga 1 vial de 2 mg de Ordspono.

- Extraiga 0,25 ml del vial de 2 mg de Ordspono utilizando una jeringa de 1 ml y añádalo a la bolsa intravenosa de 50 ml.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

#### Preparación de una dosis de 1 mg o más

- Obtenga una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml (PVC o PO) que contenga solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).
- Obtenga el número necesario de viales y extraiga el volumen correspondiente de Ordspono.
  - Consulte la tabla 13 para ver el volumen específico de la dosis prevista.
  - Consulte la tabla 14 para ver el volumen específico para las modificaciones de la dosis (ver sección 4.2).
- Añada el volumen adecuado de Ordspono a la bolsa intravenosa.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

#### Tablas de resumen para la dilución antes de la administración

**Tabla 13: Volúmenes de Ordspono para añadir a la bolsa de perfusión (dosis estándar)**

| Dosis de Ordspono (mg) | Cantidad de Ordspono por vial (mg) | Concentración del vial (mg/ml) | Volumen total de Ordspono para preparar la dosis (ml) | Albúmina (humana) necesaria | Solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), volumen de la bolsa de perfusión (PO o PVC) (ml) |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,2                    | 2                                  | 2                              | 0,1                                                   | Sí                          | 100                                                                                                       |
| 0,5                    | 2                                  | 2                              | 0,25                                                  | No                          | 50                                                                                                        |
| 2                      | 2                                  | 2                              | 1                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 10                     | 2                                  | 2                              | 5                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 80                     | 80                                 | 20                             | 4                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 160                    | 80                                 | 20                             | 8                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 320                    | 320                                | 20                             | 16                                                    | No                          | 50 o 100                                                                                                  |

**Tabla 14: Otros volúmenes de Ordspono que añadir a la bolsa de perfusión para modificaciones de la dosis**

| Dosis de Ordspono (mg) | Cantidad de Ordspono por vial (mg) | Concentración del vial (mg/ml) | Volumen total de Ordspono (ml) | Albúmina (humana) necesaria | Solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), volumen de la bolsa de perfusión (PO o PVC) (ml) |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                      | 2                                  | 2                              | 0,5                            | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 5                      | 2                                  | 2                              | 2,5                            | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 40                     | 80                                 | 20                             | 2                              | No                          | 50 o 100                                                                                                  |

Para consultar las condiciones de conservación de la solución diluida en bolsas de perfusión, ver sección 6.3.

#### Forma de administración

Ordspono es solo para uso por vía intravenosa tras su dilución. Ordspono debe diluirse utilizando una técnica aséptica.

- El primer ciclo de Ordspono se administra en una perfusión de 4 horas. Si Ordspono se tolera el día 1 del ciclo 2, el tiempo de perfusión puede reducirse a 1 hora en todas las dosis posteriores.
- Ordspono no debe administrarse como inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Consulte la tabla 1 para ver la premedicación y la posmedicación.
- En caso de dosis que no se toleran, consulte las tablas 4, 5 y 6 para hallar orientaciones para el tratamiento.

Después de diluir Ordspono según las instrucciones anteriores, administre de la siguiente manera:

- Conecte la bolsa de perfusión intravenosa preparada que contiene la solución final de Ordspono a una sonda intravenosa fabricado con cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE) o poliuretano (PU). Se recomienda utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 5 micras.
- Cebe con Ordspono hasta el final de la sonda intravenosa.
- No mezcle Ordspono con otros medicamentos ni administre simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Una vez finalizada la perfusión de Ordspono, enjuague la vía de perfusión con un volumen suficiente de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se administre todo el contenido de la bolsa de perfusión.

#### Eliminación

Se debe minimizar la liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no deben desecharse a través de los desagües y debe evitarse su eliminación en la basura doméstica.

Se deben seguir estrictamente los siguientes puntos en relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos punzantes:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente para objetos punzantes (recipiente desechable para objetos punzantes).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 22 de agosto de 2024

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanda

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.



Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Ordspono, todos los pacientes/cuidadores que se espera que utilicen Ordspono tengan acceso a/reciban la tarjeta de información para el paciente que informará y explicará a los pacientes los riesgos del síndrome de liberación de citocinas (SLC) y la toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). La tarjeta de información para el paciente también incluye información importante para los profesionales sanitarios que lo tratan de que el paciente está recibiendo Ordspono, que puede causar SLC y toxicidad neurológica, incluido ICANS.

- **La tarjeta de información para el paciente** contendrá los siguientes mensajes clave:
  - Una descripción de los signos y síntomas clave del SLC y la toxicidad neurológica, incluido ICANS.
  - Un recordatorio de que se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica cualificado durante al menos 24 horas después de la administración de cada dosis correspondiente a la pauta de aumento progresivo de la dosis de Ordspono y después de la primera dosis completa.
  - Una descripción de cuándo solicitar atención urgente de un profesional sanitario o ayuda de urgencia, en caso de signos y síntomas del SLC o la toxicidad neurológica, incluido ICANS.
  - Los datos de contacto del médico prescriptor.

#### **E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a(4) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| <b>Descripción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Fecha límite</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Con el fin de aportar más pruebas de la eficacia y la seguridad de odronextamab en el linfoma B difuso de células grandes en recaída o refractario, el TAC dará los resultados del estudio R1979-HM-2299, un ensayo en fase III aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de odronextamab en comparación con el tratamiento estándar en participantes con linfoma no hodgkiniano de células B agresivo en recaída o refractario.                        | Noviembre de 2028   |
| Con el fin de aportar más pruebas de la eficacia y la seguridad de odronextamab en el linfoma folicular en recaída o refractario, el TAC dará resultados del estudio R1979-ONC-22102, un ensayo en fase III abierto y aleatorizado para comparar la eficacia y la seguridad de odronextamab en combinación con lenalidomida frente a rituximab en combinación con lenalidomida en participantes recidivantes o resistentes con linfoma folicular y linfoma de zona marginal. | Septiembre de 2031  |

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ordspono 2 mg concentrado para solución para perfusión  
odronextamab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 2 mg de odronextamab en 1 ml a una concentración de 2 mg/ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
2 mg/1 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Para perfusión intravenosa tras su dilución

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No agite el vial

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1843/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ordspono 2 mg concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)  
odronextamab  
i.v. tras la dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 mg/1 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ordspono 80 mg concentrado para solución para perfusión  
odronextamab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 80 mg de odronextamab en 4 ml a una concentración de 20 mg/ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

80 mg/4 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Para perfusión intravenosa tras su dilución

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No agite el vial

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1843/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ordspono 80 mg concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)  
odronextamab  
i.v. tras la dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

80 mg/4 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ordospono 320 mg concentrado para solución para perfusión  
odronextamab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 320 mg de odronextamab en 16 ml a una concentración de 20 mg/ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

320 mg/16 ml

1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Para perfusión intravenosa tras su dilución

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

No agite el vial

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/24/1843/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ordspono 320 mg concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)  
odronextamab  
i.v. tras la dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

320 mg/16 ml

**6. OTROS**

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN EL SEPARADOR DEL ENVASE EN FORMA DE UN FOLLETO EN PAPEL INCLUIDO EN EL EMBALAJE EXTERIOR</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                 |
|-----------------|
| <b>6. OTROS</b> |
|-----------------|

**Separador del envase**

Estas páginas se han dejado en blanco intencionadamente.  
El prospecto impreso se incluye en la caja.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### **Ordspono 2 mg concentrado para solución para perfusión** **Ordspono 80 mg concentrado para solución para perfusión** **Ordspono 320 mg concentrado para solución para perfusión** odronextamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- El médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Léala atentamente y siga las instrucciones que aparecen en ella. Lleve consigo esta tarjeta de información para el paciente en todo momento.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o al personal de enfermería cuando le atiendan o si acude al hospital.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Ordspono y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Ordspono
3. Cómo se administra Ordspono
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ordspono
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Ordspono y para qué se utiliza**

Ordspono es un tipo de anticuerpo que es un medicamento contra el cáncer. Ordspono contiene el principio activo odronextamab.

Ordspono se utiliza en adultos para tratar los siguientes cánceres de la sangre:

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

En el LF y el LBDCG, un tipo de glóbulos blancos que le protegen de las infecciones llamados “células B” se vuelve canceroso. Las células B anómalas no funcionan correctamente y crecen demasiado rápido. Estas células B cancerosas desplazan a las células B normales de la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Ordspono se administra a pacientes que ya han probado al menos dos tratamientos previos para el LF o el LBDCG, cuando el cáncer no ha respondido (resistente) o ha vuelto a aparecer (recidivante).

#### **Cómo funciona Ordspono**

El principio activo de Ordspono, odronextamab, es un anticuerpo monoclonal biespecífico. Se trata de un tipo de proteína que se une a dos dianas específicas del organismo.

- Odronextamab se une a una sustancia diana que se encuentra en las células B, incluyendo las células B cancerosas, y a otra diana que se encuentra en las células T, un tipo diferente de glóbulos blancos.
- Las células T son otra parte de las defensas del organismo que pueden destruir las células invasoras.
- Al hacer de puente entre las células T y las células B, Ordspono estimula las células T para destruir las células B cancerosas.
- Esto ayuda a controlar el LF y el LBDCG y a prevenir su propagación.

## 2. Qué necesita saber antes de recibir Ordspono

### No debe recibir Ordspono

- si es alérgico a odronextamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si cree que puede ser alérgico o no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de recibir Ordspono.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir Ordspono si:

- ha tenido alguna vez problemas de corazón, pulmón, hígado o riñón;
- tiene una infección o ha tenido una infección en el pasado que ha durado mucho tiempo o que sigue reapareciendo. Una infección debe tratarse antes de que reciba Ordspono;
- ha recibido una vacuna recientemente o le toca recibirla en un futuro próximo. Algunas vacunas no se deben administrar mientras esté recibiendo tratamiento con Ordspono.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores o no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de recibir Ordspono.

Informe a su médico de inmediato si presenta signos o síntomas de alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación durante el tratamiento con Ordspono o después del mismo. Es posible que necesite tratamiento médico inmediato. Los signos o síntomas más frecuentes de cada efecto adverso se enumeran en la sección 4 en “Efectos secundarios graves”.

- **Síndrome de liberación de citocinas (SLC):** afección que puede darse con los medicamentos que estimulan las células T. El SLC puede ser potencialmente mortal.
  - Los signos o síntomas del SLC pueden incluir fiebre, mareo o aturdimiento y dificultad para respirar.
  - Es posible que le administren medicamentos que ayudan a reducir los posibles efectos adversos del SLC antes o después de ciertas perfusiones.
  - El médico controlará cómo está funcionando su tratamiento y le pedirá que permanezca cerca de un centro de atención médica cualificado durante al menos 24 horas después de la administración de cada dosis correspondiente a la pauta de aumento progresivo de la dosis de Ordspono y después de la primera dosis completa.
- **Infecciones:** puede presentar signos o síntomas de infección (por ejemplo, fiebre, escalofríos, tos o dolor al orinar), incluidas infecciones potencialmente mortales que podrían provocar la muerte.
  - Los signos y síntomas de infección pueden variar en función de la localización de la infección en el organismo.
  - El médico puede recetarle otro medicamento para prevenir ciertos tipos de infección mientras esté recibiendo Ordspono.
- **Síndrome de liberación de citocinas (SLC):** puede que experimente signos o síntomas que pueden incluir confusión o problemas con el uso del lenguaje.



- **Síndrome de lisis tumoral:** algunas personas podrían desarrollar niveles inusuales de ciertas sales (como potasio y ácido úrico) en la sangre como consecuencia de la rápida desintegración de las células cancerosas durante el tratamiento.
  - El médico o el personal de enfermería harán análisis de sangre para detectar la aparición de esta afección.
  - Antes de cada perfusión de Ordspono deberá estar bien hidratado y es posible que le den medicamentos para ayudarle a reducir los niveles elevados de ácido úrico.
  - Estas medidas pueden ayudar a reducir los posibles efectos secundarios del síndrome de lisis tumoral.
- **Inflamación pulmonar (neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial):** puede presentar signos o síntomas como la aparición de tos o el empeoramiento de la misma y la falta de aliento.

## Niños y adolescentes

Ordspono no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

## Otros medicamentos y Ordspono

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos de plantas.

## Embarazo

Es importante que informe a su médico antes y durante el tratamiento si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. No se recomienda utilizar Ordspono durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Ordspono puede dañar al feto.

## Anticoncepción

Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Ordspono.

## Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Ordspono ni durante al menos 6 meses después del último. Esto se debe a que se desconoce si algún Ordspono pasa a la leche materna y, por tanto, podría dañar al bebé.

## Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ordspono sobre su capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas es pequeña. Algunas personas pueden sentirse cansadas, mareadas, aturcidas o confusas mientras toman Ordspono. Si nota síntomas que puedan afectar a su capacidad para conducir, no conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que los síntomas desaparezcan. Consulte la sección 4 para obtener más información sobre los efectos adversos.

## Ordspono contiene polisorbato 80

El vial de 2 mg de odronextamab contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada vial de 1 ml, equivalente a 1 mg/ml.

El vial de 80 mg de odronextamab contiene 4 mg de polisorbato 80 en cada vial de 4 ml, equivalente a 1 mg/ml.

El vial de 320 mg de odronextamab contiene 16 mg de polisorbato 80 en cada vial de 16 ml, equivalente a 1 mg/ml.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

### **3. Cómo se administra Ordspono**

Ordspono se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de estos tratamientos. Siga la pauta de tratamiento que le haya explicado su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

#### **Cómo se administra Ordspono**

Ordspono se administra en una vena, en forma de goteo (perfusión intravenosa).

- En los ciclos 1, 2, 3 y 4, un ciclo de tratamiento es de 21 días.
- Ordspono se administra durante 4 horas durante el ciclo 1 y el día 1 del ciclo 2.
- Las siguientes dosis pueden administrarse durante 1 hora si los efectos adversos no son demasiado graves.
- Después del ciclo 4, recibirá una dosis de mantenimiento cada 2 semanas.

#### **Medicamentos administrados antes y después del tratamiento con Ordspono**

Recibirá otros medicamentos antes y después del tratamiento con Ordspono en los días 1 y 8 de los ciclos 1 y 2. Estos medicamentos ayudan a reducir el riesgo de SLC y de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). Estos medicamentos pueden ser:

- Corticoesteroides, como dexametasona
- Paracetamol
- Un antihistamínico, como difenhidramina

Después del día 8 del ciclo 2, su médico decidirá si necesita continuar tomando otros medicamentos para reducir los efectos adversos de Ordspono durante ciclos futuros.

#### **Cuánto Ordspono se administra**

Para el tratamiento del linfoma folicular (LF) y del linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), el ciclo de tratamiento de Ordspono de los ciclos 1, 2, 3 y 4 es de 21 días.

En el ciclo 1, le administrarán dosis crecientes de Ordspono para tratar el LF o el LBDCG los días siguientes:

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

En los ciclos 2, 3 y 4, le administrarán una dosis los días 1, 8 y 15:

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

Si la dosis de Ordspono se retrasa por cualquier motivo, es posible que tenga que reiniciar el tratamiento desde el ciclo 1.

Una semana después del final del ciclo 4, le administrarán una dosis de mantenimiento cada 2 semanas.

Las dosis de mantenimiento son las siguientes:

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

Si el cáncer lleva en remisión al menos 9 meses, el médico podrá tomar la decisión de reducir la frecuencia de administración de cada 2 semanas a cada 4 semanas.

El médico podrá continuar el tratamiento mientras siga respondiendo a Ordspono o mientras los efectos adversos no sean demasiado graves. El médico podrá retrasar o detener por completo el tratamiento con Ordspono si experimenta determinados efectos adversos.

### **Si se salta una cita**

Si no acude a una cita, concierte otra inmediatamente. Para que el tratamiento sea totalmente eficaz, es muy importante no saltarse ninguna dosis.

### **Si interrumpe el tratamiento con Ordspono**

No interrumpa el tratamiento con Ordspono a menos que lo haya comentado con su médico. El motivo es que interrumpir el tratamiento puede empeorar su afección.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos adversos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento o incluso después de su finalización.

### **Efectos adversos graves**

Informe a su médico de inmediato si nota algún síntoma de los siguientes efectos adversos graves. Es posible que solo tenga uno o algunos de estos síntomas.

### **Síndrome de liberación de citocinas (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

Los signos y síntomas pueden incluir:

- fiebre (38 °C o más)
- sensación de mareo o aturdimiento
- latido cardíaco rápido o irregular
- dificultad para respirar
- escalofríos o temblores
- dolor de cabeza

### **Infecciones (muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

Los signos y síntomas pueden incluir:

- fiebre (38 °C o más)
- escalofríos o temblores
- tos o sensación de falta de aliento
- dolor de garganta
- dolor al orinar

**Infecciones muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- COVID 19
- infección de los pulmones (neumonía)
- infección por citomegalovirus, que puede causar complicaciones graves en personas con un sistema inmunitario comprometido
- infección de la nariz y la garganta (infección de las vías respiratorias superiores)
- infección de las partes del cuerpo que recogen y transportan orina (infección urinaria)
- infección por el virus del herpes

**Infecciones frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- infección de las vías respiratorias
- infección fúngica
- inflamación de los senos paranasales (sinusitis)
- envenenamiento de la sangre (sepsis)
- bacterias en la sangre (bacteriemia)

**Efectos en el sistema nervioso (poco frecuentes:** pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

Los signos y síntomas pueden incluir:

- dolor de cabeza
- mareo
- deterioro de la función cerebral, como problemas para pensar
- ansiedad
- confusión

**Síndrome de lisis tumoral (poco frecuente:** puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

Los signos y síntomas pueden incluir:

- debilidad
- dificultad para respirar
- confusión
- latido cardíaco irregular
- calambres musculares

**Inflamación pulmonar (neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial) (frecuente:** puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

Los signos y síntomas pueden incluir:

- falta de aliento
- aparición de tos o empeoramiento de la misma

Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas durante el tratamiento con Ordspono o después del mismo. Es posible que necesite tratamiento médico.

## **Otros efectos adversos**

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si experimenta alguno de estos efectos adversos.

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Fiebre (pirexia)
- Dolor muscular o dolor óseo (musculoesquelético)
- Sensación de cansancio (fatiga)
- Diarrea
- Erupción cutánea
- Tos

- Hinchazón de manos, tobillos o pies (edema)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Estreñimiento
- Reacción relacionada con la perfusión (RRP)
- Sensación de menos hambre (disminución del apetito)
- Dificultad para quedarse o permanecer dormido (insomnio)
- Tensión arterial baja (hipotensión)
- Cefalea
- Sensación de falta de aliento en reposo o con la actividad (disnea)
- Vómitos

#### Revelados en los análisis de sangre

- Cantidad baja de glóbulos rojos (anemia), que puede provocar sensación de cansancio o falta de aliento
- Niveles bajos de algunos tipos de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia, linfopenia), que pueden aumentar el riesgo de infección
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia), que puede hacer que tenga más probabilidades de presentar hematomas o hemorragias
- Nivel bajo de potasio, sodio o fosfato (hipopotasemia, hiponatremia o hipofosfatemia)
- Nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Nivel alto de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa en sangre

#### **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Latido cardíaco rápido o irregular (taquicardia)
- Debilidad, entumecimiento y dolor, normalmente en manos y pies (neuropatía periférica)
- Confusión, desorientación, somnolencia (alteraciones del estado mental)
- Una afección que puede causar inflamación del tejido pulmonar que puede afectar a su capacidad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial)
- Fiebre debida a niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco)

#### Revelados en los análisis de sangre

- Nivel alto de gammaglutamiltransferasa, una enzima que se encuentra principalmente en el hígado
- Nivel bajo de magnesio (hipomagnesemia)
- Nivel bajo de albúmina (hipoalbuminemia)
- Niveles elevados de bilirrubina, lo que puede causar una coloración amarillenta de la piel o los ojos, y orina oscura

#### **Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dificultad para hablar (afasia)
- Degradación rápida de las células tumorales, denominada síndrome de lisis tumoral. Esto puede causar alteraciones químicas en la sangre y daño en los órganos, incluyendo los riñones, el corazón y el hígado
- Efectos sobre el sistema nervioso, con síntomas que pueden incluir confusión o disminución de la alerta (síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras)

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico. incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Ordspono

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El almacenamiento de Ordspono estará a cargo de profesionales sanitarios en el hospital o la clínica. Esta información de almacenamiento es para su uso.

### Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### Solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para la solución para perfusión de Ordspono diluida de la siguiente manera:

- En nevera (entre 2 °C y 8 °C) para todas las dosis durante un máximo de 24 horas.
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 6 horas para la dosis de 0,2 mg con albúmina (humana).
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 12 horas para dosis de 0,5 mg o superiores.

Deseche la solución para perfusión diluida si el tiempo de conservación supera estos límites.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no superarían las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Su médico eliminará correctamente cualquier medicamento innecesario. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Ordspono

- El principio activo es odronextamab.
- Ordspono 2 mg: cada vial contiene 2 mg de odronextamab (en 1 ml de concentrado) a una concentración de 2 mg/1 ml.

- Ordspono 80 mg: cada vial contiene 80 mg de odronextamab (en 4 ml de concentrado) a una concentración de 20 mg/1 ml.
- Ordspono 320 mg: cada vial contiene 320 mg de odronextamab (en 16 ml de concentrado) a una concentración de 20 mg/1 ml.

Los demás componentes son L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables (ver “Ordspono contiene polisorbato 80” en la sección 2).

### **Aspecto de Ordspono y contenido del envase**

Ordspono concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) se suministra en forma de solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, en un vial de vidrio.

Cada envase contiene un vial.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Regeneron Ireland DAC  
Raheen Business Park  
Limerick  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 0800 89383

#### **Latvija**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 8000 5874

#### **България**

Regeneron Ireland DAC  
Тел.: 008002100419

#### **Lietuva**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 8 800 33598

#### **Česká republika**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 050 148

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Regeneron Ireland DAC  
Tél/Tel: 8007-9000

#### **Danmark**

Regeneron Ireland DAC  
Tlf: 80 20 03 57

#### **Magyarország**

Regeneron Ireland DAC  
Tel.: 06-809-93029

#### **Deutschland**

Regeneron GmbH  
Tel.: 0800 330 4267

#### **Malta**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 80065169

#### **Eesti**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 800 004 4845

#### **Nederland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 020 0943

**Ελλάδα**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 00800 44146336

**España**

Regeneron Spain S.L.U.  
Tel: 900031311

**France**

Regeneron France SAS  
Tél: 080 554 3951

**Hrvatska**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0800 787 074

**Ireland**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 1800800920

**Ísland**

Regeneron Ireland DAC  
Sími: 800 4431

**Italia**

Regeneron Italy S.r.l.  
Tel: 800180052

**Κύπρος**

Regeneron Ireland DAC  
Τηλ: 800 925 47

**Sverige**

Regeneron Ireland DAC  
Tel: 0201 604786

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

---



Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Deben tenerse en cuenta los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos.

### Instrucciones de dilución

#### Precauciones generales

Se debe seguir una técnica aséptica adecuada durante la manipulación de este medicamento. Ordspono no contiene conservantes y está concebido como dosis única. Deseche la parte no utilizada que quede en el vial. No agitar.

### **Naturaleza y contenido del envase**

#### 2 mg concentrado para solución para perfusión

1 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 2 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble azul oscuro que contiene 2 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

#### 80 mg concentrado para solución para perfusión

4 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 10 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble verde claro que contiene 80 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

#### 320 mg concentrado para solución para perfusión

16 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de vidrio transparente de tipo I de 20 ml con tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y cápsula de cierre sellada de aluminio con botón de cierre extraíble blanco que contiene 320 mg de odronextamab.

Envase de un vial.

### Instrucciones de dilución

Inspeccione visualmente para detectar partículas y coloración antes de la administración. Ordspono es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido. Deseche el vial si la solución está turbia o coloreada o contiene partículas.

#### Preparación de una dosis de 0,2 mg

- Prepare la albúmina (humana) en una solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) en una bolsa intravenosa de 100 ml (cloruro de polivinilo [PVC] o poliolefina [PO]) como se indica en la tabla 1 a continuación.
  - **Nota:** La albúmina (humana) solo es necesaria para la dosis de 0,2 mg a fin de evitar la absorción de odronextamab en el filtro intravenoso. Cuando se utilice albúmina (humana), ver Trazabilidad en la sección 4.4.
- La concentración final de albúmina (humana) debe ser del 0,04 %.

**Tabla 1: Ejemplos de concentración de albúmina (humana) y volúmenes necesarios para la dosis de 0,2 mg**

| Concentración de albúmina (humana) <sup>a</sup>                                                                                                              | Volumen de albúmina (humana) para añadir a una bolsa de perfusión de 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 %                                                                                                                                                          | 0,8 ml                                                                                                                                 |
| 20 %                                                                                                                                                         | 0,2 ml                                                                                                                                 |
| 25 %                                                                                                                                                         | 0,16 ml                                                                                                                                |
| <sup>a</sup> Albúmina (humana): utilice la concentración disponible localmente. Son ejemplos, entre otros, las siguientes concentraciones: 5 %, 20 % o 25 %. |                                                                                                                                        |

- Mezcle la solución inyectable de albúmina (humana) y el cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) invirtiéndolos con cuidado. No agitar.
- Obtenga 1 vial de 2 mg de Ordspono.
- Extraiga 0,1 ml del vial de 2 mg de Ordspono utilizando una jeringa de 1 ml y añádalo a la bolsa intravenosa de 100 ml preparada.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

#### Preparación de una dosis de 0,5 mg

- Obtenga una bolsa intravenosa de 50 ml (PVC o PO) que contenga solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).
- Obtenga 1 vial de 2 mg de Ordspono.
- Extraiga 0,25 ml del vial de 2 mg de Ordspono utilizando una jeringa de 1 ml y añádalo a la bolsa intravenosa de 50 ml.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

#### Preparación de una dosis de 1 mg o más

- Obtenga una bolsa intravenosa de 50 ml o 100 ml (PVC o PO) que contenga solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %).
- Obtenga el número necesario de viales y extraiga el volumen correspondiente de Ordspono.
  - Consulte la tabla 2 para ver el volumen específico de la dosis prevista.
  - Consulte la tabla 3 para ver el volumen específico para las modificaciones de la dosis (ver sección 4.2 de la FT/RCP).
- Añada el volumen adecuado de Ordspono a la bolsa intravenosa.
- Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.

#### Tablas de resumen para la dilución antes de la administración

**Tabla 2: Volúmenes de Ordspono para añadir a la bolsa de perfusión (dosis estándar)**

| Dosis de Ordspono (mg) | Cantidad de Ordspono por vial (mg) | Concentración del vial (mg/ml) | Volumen total de Ordspono para preparar la dosis (ml) | Albúmina (humana) necesaria | Solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), volumen de la bolsa de perfusión (PO o PVC) (ml) |
|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,2                    | 2                                  | 2                              | 0,1                                                   | Sí                          | 100                                                                                                       |
| 0,5                    | 2                                  | 2                              | 0,25                                                  | No                          | 50                                                                                                        |
| 2                      | 2                                  | 2                              | 1                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |
| 10                     | 2                                  | 2                              | 5                                                     | No                          | 50 o 100                                                                                                  |

| <b>Dosis de Ordspono (mg)</b> | <b>Cantidad de Ordspono por vial (mg)</b> | <b>Concentración del vial (mg/ml)</b> | <b>Volumen total de Ordspono para preparar la dosis (ml)</b> | <b>Albúmina (humana) necesaria</b> | <b>Solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), volumen de la bolsa de perfusión (PO o PVC) (ml)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80                            | 80                                        | 20                                    | 4                                                            | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |
| 160                           | 80                                        | 20                                    | 8                                                            | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |
| 320                           | 320                                       | 20                                    | 16                                                           | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |

**Tabla 3: Otros volúmenes de Ordspono que añadir a la bolsa de perfusión para modificaciones de la dosis**

| <b>Dosis de Ordspono (mg)</b> | <b>Cantidad de Ordspono por vial (mg)</b> | <b>Concentración del vial (mg/ml)</b> | <b>Volumen total de Ordspono (ml)</b> | <b>Albúmina (humana) necesaria</b> | <b>Solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %), volumen de la bolsa de perfusión (PO o PVC) (ml)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                             | 2                                         | 2                                     | 0,5                                   | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |
| 5                             | 2                                         | 2                                     | 2,5                                   | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |
| 40                            | 80                                        | 20                                    | 2                                     | No                                 | 50 o 100                                                                                                         |

Para consultar las condiciones de almacenamiento de la solución diluida en bolsas de perfusión, ver Conservación a continuación.

#### Forma de administración

Ordspono es solo para uso intravenoso tras su dilución. Ordspono debe diluirse utilizando una técnica aséptica.

- El primer ciclo de Ordspono se administra en una perfusión de 4 horas. Si Ordspono se tolera el día 1 del ciclo 2, el tiempo de perfusión puede reducirse a 1 hora en todas las dosis posteriores.
- Ordspono no debe administrarse como inyección intravenosa rápida o en bolo.
- Consulte la tabla 1 para ver la premedicación y la posmedicación.
- En caso de dosis que no se toleran, consulte las tablas 4, 5 y 6 para hallar orientaciones para el tratamiento.

Después de diluir Ordspono según las instrucciones anteriores, administre de la siguiente manera:

- Conecte la bolsa de perfusión intravenosa preparada que contiene la solución final de Ordspono a una sonda intravenosa fabricado con cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE) o poliuretano (PU). Se recomienda utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 5 micras.
- Cebe con Ordspono hasta el final de la sonda intravenosa.
- No mezcle Ordspono con otros medicamentos ni administre simultáneamente otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.
- Una vez finalizada la perfusión de Ordspono, enjuague la vía de perfusión con un volumen suficiente de solución inyectable de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9 %) para asegurarse de que se administre todo el contenido de la bolsa de perfusión.

## Conservación

### Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior original para protegerlo de la luz.

### Conservación de la solución diluida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para la solución para perfusión de Ordspono diluida de la siguiente manera:

- En nevera (entre 2 °C y 8 °C) para todas las dosis durante un máximo de 24 horas.
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 6 horas para la dosis de 0,2 mg con albúmina (humana).
- a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante un máximo de 12 horas para dosis de 0,5 mg o superiores.

Deseche la solución para perfusión diluida si el tiempo de conservación supera estos límites.

## Eliminación

Se debe minimizar la liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no deben desecharse a través de los desagües y debe evitarse su eliminación en la basura doméstica.

Se deben seguir estrictamente los siguientes puntos en relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos punzantes:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente para objetos punzantes (recipiente desechable para objetos punzantes).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.