

ANEXO I

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

Columvi 2,5 mg concentrado para solución para perfusión
Columvi 10 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Columvi 2,5 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 2,5 ml de concentrado contiene 2,5 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml.

Columvi 10 mg concentrado para solución para perfusión

Cada vial de 10 ml de concentrado contiene 10 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml.

Glofitamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado anti-CD20 anti-CD3 producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución clara e incolora con un pH de 5,5 y una osmolalidad de 270-350 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y método de administración

Columvi solo se debe administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer y con acceso a soporte médico adecuado para controlar las reacciones adversas graves asociadas con el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC).

Antes de la perfusión de Columvi en los Ciclos 1 y 2, se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC. Se debe garantizar el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas desde el uso de la dosis anterior de tocilizumab (ver sección 4.4).

Pre-tratamiento con obinituzumab

Todos los pacientes en el estudio NP30179 recibieron una dosis única de 1.000 mg de obinituzumab como pretratamiento en el Día 1 del Ciclo 1 (7 días antes de iniciar el tratamiento con Columvi) para reducir el número de linfocitos B circulantes (ver Tabla 2, *Retraso u Omisión de dosis* y sección 5.1)

Obinituzumab se administró como una perfusión intravenosa a 50 mg/h. La velocidad de perfusión se puede aumentar en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.

Consulte la ficha técnica de la obinituzumab para obtener información completa sobre la premedicación, preparación, administración y el tratamiento de las reacciones adversas de obinituzumab.

Premedicación y profilaxis

Profilaxis del síndrome de liberación de citoquinas

Columvi se debe administrar a pacientes bien hidratados. La premedicación recomendada para reducir el riesgo de SLC (ver sección 4.4) se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Premedicación antes de la perfusión de Columvi

Ciclo de tratamiento (Día)	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1 (Día 8, Día 15); Ciclo 2 (Día 1); Ciclo 3 (Día 1)	Todos los pacientes	Glucocorticoides intravenosos ¹	Finalizado al menos 1 hora antes de la perfusión de Columvi
		Analgésico/antipirético oral ²	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Columvi
		Antihistamínico ³	
Infusiones posteriores (todas)	Todos los pacientes	Analgésico/antipirético oral ²	Al menos 30 minutos antes de la perfusión de Columvi
		Antihistamínico ³	
	Pacientes que experimentaron SLC con la dosis previa	Glucocorticoides intravenosos ^{1,4}	Finalizado al menos 1 hora antes de la perfusión de Columvi

¹ 20 mg de dexametasona, 100 mg de prednisona/prednisolona u 80 mg de metilprednisolona.

² Por ejemplo, 1.000 mg de paracetamol.

³ Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

⁴ Se administrará además de la premedicación necesaria a todos los pacientes.

Posología

La posología de Columvi comienza con un esquema posológico escalonado (diseñado para reducir el riesgo de SLC), para finalizar a la dosis recomendada de 30 mg.

Pauta de dosis crecientes de Columvi

Columvi se debe administrar como perfusión intravenosa de acuerdo con el esquema de aumento escalonado de la dosis hasta alcanzar la dosis recomendada de 30 mg (tal como se muestra en la Tabla 2), una vez finalizado el pretratamiento con obinituzumab el Día 1 del Ciclo 1. Cada ciclo dura 21 días.

Tabla 2. Pauta de aumento escalonado de la dosis en monoterapia de Columvi para pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Ciclo de tratamiento		Dosis de Columvi	Duración de la perfusión
Ciclo 1 (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con obinutuzumab ¹	
	Día 8	2,5 mg	4 horas ²
	Día 15	10 mg	
Ciclo 2	Día 1	30 mg	
Ciclo 3 a 12	Día 1	30 mg	2 horas ³

¹ Ver "Pretratamiento con obinutuzumab" descrito anteriormente.

² En los pacientes que experimenten un SLC con la dosis previa de Columvi, la duración de la perfusión se puede ampliar hasta 8 horas (ver sección 4.4).

³ A criterio del médico responsable del tratamiento, si la perfusión anterior se toleró bien. Si el paciente experimentó SLC con una dosis previa, la duración de la perfusión se debe mantener 4 horas.

Monitorización del paciente

- Se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de un posible SLC durante la perfusión y durante al menos 10 horas después de finalizar la perfusión de la primera dosis de Columvi (2,5 mg en el Día 8 del Ciclo 1) (ver sección 4.8).
- Se debe vigilar a los pacientes que hayan presentado un SLC de Grado ≥ 2 con la perfusión anterior una vez finalizada la perfusión. (ver Tabla 3 en la sección 4.2).

Se debe asesorar a todos los pacientes sobre el riesgo, los signos y los síntomas del SLC y se les debe aconsejar que se pongan en contacto con el profesional sanitario inmediatamente si presentan signos y síntomas de SLC (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con Columvi durante un máximo de 12 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Cada ciclo dura 21 días.

Retrasos u omisiones de dosis

Durante la administración escalonada (administración semanal):

- Después del pretratamiento con obinutuzumab, si la dosis de 2,5 mg de Columvi se retrasa más de una semana, se repetirá el tratamiento previo con obinutuzumab.
- Tras administrar la dosis de 2,5 mg o de 10 mg de Columvi, si hay un intervalo sin tratamiento de 2 semanas a 6 semanas, repetir la última dosis tolerada de Columvi y reanudar la dosis escalonada prevista.
- Después de administrar una dosis de 2,5 mg o de 10 mg de Columvi, si hay un intervalo sin tratamiento de Columvi de más de 6 semanas, repetir el pretratamiento con obinutuzumab y Columvi, en dosis crecientes (ver el Ciclo 1 en la Tabla 2).

Después del Ciclo 2 (dosis de 30 mg):

- Si hay un intervalo sin tratamiento de Columvi de más de 6 semanas entre ciclos, repetir el pretratamiento con obinutuzumab y Columvi en dosis crecientes (ver el Ciclo 1 en la Tabla 2) y luego reanudar el ciclo de tratamiento previsto (dosis de 30 mg).

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Columvi.

Tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas

El SLC se debe identificar en función de la manifestación clínica (ver las secciones 4.4 y 4.8). Se debe evaluar a los pacientes para detectar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. Si existe sospecha de un SLC, se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de manejo

del SLC basadas en la clasificación de consenso de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Guía de clasificación y manejo del SLC de la ASTCT

Grado ¹	Manejo SLC	Para la siguiente perfusión programada de Columvi
<p>Grado 1 Fiebre ≥ 38 °C</p>	<p>Si el SLC aparece durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la perfusión y tratar los síntomas • Reanudar la perfusión a una velocidad más lenta cuando los síntomas se resuelvan • Si los síntomas se repiten, interrumpir la perfusión actual <p>Si se produce SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas <p>Si el SLC dura más de 48 h después del tratamiento sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar el uso de corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión • Considere una velocidad de perfusión más lenta²
<p>Grado 2 Fiebre ≥ 38 °C y/o hipotensión sin necesidad de vasopresores y/o hipoxia con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo por cánula nasal o insuflación por vía oral</p>	<p>Si el SLC aparece durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ <p>Si se produce SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión • Considere una velocidad de perfusión más lenta² • Vigilar a los pacientes después de la perfusión^{5, 6}
<p>Para el Grado 2: Uso de Tocilizumab No sobrepasar las 3 dosis de tocilizumab en un periodo de 6 semanas.</p> <p>Si no ha recibido previamente tocilizumab o si ha recibido 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar la primera dosis de tocilizumab⁴ • Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab⁴ • Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo <p>Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar solo una dosis de tocilizumab⁴ • Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo 		

Grado ¹	Manejo SLC	Para la siguiente perfusión programada de Columvi
Grado 3 Fiebre ≥ 38 °C o hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno de alto flujo por cánula nasal, mascarilla, mascarilla sin reciclador o mascarilla Venturi	Si el SLC aparece durante la perfusión: <ul style="list-style-type: none"> Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ Si se produce SLC después de la perfusión: <ul style="list-style-type: none"> Tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente perfusión Considere una velocidad de perfusión más lenta² Vigilar a los pacientes después de la perfusión^{5, 6} Si el SLC de Grado ≥ 3 se repite en la perfusión siguiente, detener la perfusión inmediatamente y suspender permanentemente el tratamiento con Columvi
Grado 4 Fiebre ≥ 38 °C y/o hipotensión que requiere varios vasopresores (excepto vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)	Si se produce SLC durante la perfusión o después de ella: <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir permanentemente el tratamiento con Columvi y tratar los síntomas Administrar corticosteroides³ Administrar tocilizumab⁴ 	
Para los Grados 3 y 4: uso de Tocilizumab No sobrepasar las 3 dosis de tocilizumab en un periodo de 6 semanas. Si no ha recibido previamente tocilizumab o si ha recibido 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas: <ul style="list-style-type: none"> Administrar la primera dosis de tocilizumab⁴ Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas o la progresión rápida del SLC, administrar la segunda dosis de tocilizumab⁴ Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas: <ul style="list-style-type: none"> Administrar solo una dosis de tocilizumab⁴ Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas o la progresión rápida del SLC, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo 		

¹ Criterios de clasificación por consenso de la Sociedad Estadounidense para el Trasplante y la Terapia Celular (ASTCT) (Lee, 2019).

² La duración de la perfusión se puede prolongar hasta 8 horas, según proceda para ese ciclo (ver Tabla 2).

³ Corticosteroides (p. ej., 10 mg de dexametasona intravenosa, 100 mg de prednisolona intravenosa, 1-2 mg/kg de metilprednisolona intravenosa al día, o equivalente).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (sin exceder los 800 mg), según se administró en el estudio NP30179.

⁵ En el estudio NP30179, se produjo un SLC de Grado ≥ 2 tras la administración de la dosis de 10 mg de Columvi en el Día 15 del Ciclo 1 en el 5,2 % de los pacientes, con una mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de 26,2 horas desde el inicio de la perfusión (intervalo: 6,7 a 144,2 horas).

⁶ En el estudio NP30179, se produjo un SLC de Grado ≥ 2 tras la administración de una dosis de 30 mg de Columvi en el Día 1 del Ciclo 2 en un paciente (0,8 %), con un tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión de 15,0 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $>$ límite superior de la normalidad [LSN] a $\leq 1,5$ x LSN o aspartato-transaminasa [AST] $>$ LSN). No se ha estudiado Columvi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCL 30 a < 90 ml/min). No se ha estudiado Columvi en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Columvi en niños menores de 18 años de edad. No existen datos disponibles.

Forma de administración

Columvi es sólo para uso intravenoso.

Columvi debe ser diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica, antes de la administración intravenosa. Se debe administrar como perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión específica.

Columvi no se debe administrar en inyección intravenosa rápida o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de dilución de Columvi antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Para obtener información sobre contraindicaciones específicas en obinutuzumab, consulte su ficha técnica.

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.

Enfermedad negativa para CD20

Los datos disponibles de los pacientes con LBDCG CD20-negativo tratados con Columvi son limitados y es posible que los pacientes con LBDCG CD20-negativo obtengan menos beneficios que los pacientes con LBDCG CD20-positivo. Se deben tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios asociados al tratamiento de los pacientes con LBDCG CD20-negativo con Columvi.

Síndrome de liberación de citoquinas

Se han notificado casos de SLC, incluidas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibían tratamiento con Columvi (ver sección 4.8).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos e hipoxia. Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC.

La mayoría de los episodios de SLC se produjeron tras la primera dosis de Columvi. Se han notificado elevaciones de las pruebas de la función hepática (AST y alanina transaminasa [ALT] > 3 x LSN y/o bilirrubina total > 2 x LSN) junto con SLC después del uso de Columvi (ver sección 4.8)

Los pacientes en el estudio NP30179 fueron pretratados con obinutuzumab, 7 días antes del inicio del tratamiento con Columvi, y los pacientes deben recibir premedicación con un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide (ver sección 4.2).

Antes de la perfusión de Columvi en los Ciclos 1 y 2, se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de SLC. Se debe garantizar el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas desde el uso de la dosis anterior de tocilizumab.

Los pacientes deben ser vigilados durante todas las perfusiones de Columvi y durante al menos 10 horas después de finalizar la primera perfusión. Para obtener información completa sobre la vigilancia, ver sección 4.2. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas de SLC en algún momento (ver la *Tarjeta de información para el paciente*).

Se debe evaluar a los pacientes para detectar otras posibles causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. El SLC se debe tratar basándose en la sintomatología clínica del paciente y de acuerdo con las directrices de manejo del SLC que se muestran en la Tabla 3 (sección 4.2).

Tarjeta de información para el paciente

El prescriptor debe informar al paciente del riesgo de SLC y de los signos y síntomas de SLC. Se debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de SLC. Se debe proporcionar a los pacientes la tarjeta de información para el paciente y se les debe indicar que lleven la tarjeta en todo momento. En esta tarjeta se describen los síntomas del SLC que, si se presentan, debe insistir al paciente a buscar atención médica inmediata.

Interacción con sustratos del CYP450

La liberación inicial de citoquinas asociada al inicio del tratamiento con Columvi podría suprimir las enzimas del CYP450 y dar lugar a fluctuaciones en la concentración de fármacos administrados de forma concomitante. Al inicio del tratamiento con Columvi, se debe vigilar a los pacientes que estén siendo tratados con sustratos del CYP450 con un estrecho margen terapéutico, ya que las fluctuaciones en la concentración de los fármacos concomitantes pueden provocar toxicidad, pérdida del efecto o acontecimientos adversos (ver sección 4.5).

Infecciones graves

Se han producido infecciones graves (como sepsis y neumonía) en pacientes tratados con Columvi (ver sección 4.8).

No se debe administrar Columvi a pacientes con una infección activa. Se debe tener precaución al considerar el uso de Columvi en pacientes con antecedentes de infección crónica o recurrente, en aquellos con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a infecciones o en aquellos que hayan recibido un tratamiento inmunodepresor previo significativo. Se debe vigilar a los pacientes antes y durante el tratamiento con Columvi para detectar la posible aparición de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas nuevas o reactivadas, y se les debe tratar adecuadamente.

Se debe retirar temporalmente la administración de Columvi en presencia de una infección activa hasta que esta se haya resuelto. Se debe indicar a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de una infección.

Se han notificado casos de neutropenia febril durante el tratamiento con Columvi. Los pacientes con neutropenia febril deben someterse a una evaluación para detectar la infección y recibir tratamiento de inmediato.

Brote tumoral

Se han notificado casos de brote tumoral en pacientes tratados con Columvi (ver sección 4.8). Las manifestaciones consistieron en dolor localizado e hinchazón.

De forma consistente con el mecanismo de acción de Columvi, es probable que el brote tumoral se deba a la afluencia de linfocitos T a las localizaciones tumorales tras la administración de Columvi y pueda simular la progresión de la enfermedad. El brote tumoral no implica un fracaso terapéutico ni representa una progresión tumoral.

No se han identificado factores de riesgo específicos de brote tumoral; sin embargo, existe un mayor riesgo de compromiso y morbilidad debido al efecto de masa secundario al brote tumoral en pacientes con tumores voluminosos localizados muy próximos a las vías respiratorias o a un órgano vital. Se recomienda vigilar y evaluar el brote tumoral en localizaciones anatómicas críticas en los pacientes tratados con Columvi. Se deben considerar el uso de corticosteroides y analgésicos para tratar el brote tumoral.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Columvi (ver sección 4.8). Los pacientes con gran masa tumoral, tumores de proliferación rápida, disfunción renal o deshidratación tienen un mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo realizando análisis clínicos y de laboratorio apropiados para determinar el estado de los electrolitos, la hidratación y la función renal. Se deben considerar medidas profilácticas adecuadas con antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol o rasburicasa) e hidratación adecuada antes del pretratamiento con obinutuzumab y antes de la perfusión de Columvi.

El tratamiento del SLT puede incluir hidratación agresiva, corrección de las anomalías electrolíticas, tratamiento antihiperuricémico y tratamiento de apoyo.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de microorganismos vivos durante o después del tratamiento con Columvi. No se recomienda la inmunización con vacunas de microorganismos vivos durante el tratamiento con Columvi.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se prevén interacciones con Columvi a través de las enzimas del citocromo P450, otras enzimas metabolizadoras o de transporte.

La liberación inicial de citoquinas asociada con el inicio del tratamiento con Columvi podría suprimir las enzimas del CYP450. El mayor riesgo de interacciones farmacológicas se produce durante el periodo de una semana siguiente a cada una de las 2 primeras dosis de Columvi (es decir, los Días 8 y 15 del Ciclo 1) en pacientes que reciben sustratos de CYP450 concomitantes con un índice terapéutico estrecho (p. ej., warfarina, ciclosporina). Al inicio del tratamiento con Columvi, se debe considerar una vigilancia estrecha de los pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un estrecho margen terapéutico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Columvi y durante al menos 2 meses después de la última dosis de Columvi.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Columvi en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales (ver sección 5.3).

Glofitamab es una inmunoglobulina G (IgG). Se sabe que la IgG atraviesa la placenta. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, es probable que glofitamab cause depleción de los linfocitos B fetales cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se recomienda utilizar Columvi durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las pacientes que reciben tratamiento con Columvi del posible daño para el feto. Se debe advertir a las pacientes que se pongan en contacto con el médico que las trata si se quedan embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si glofitamab se excreta en leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de glofitamab sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche materna. Se desconoce el potencial de absorción de glofitamab y las reacciones adversas en el lactante. Se debe aconsejar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Columvi y durante 2 meses después de la última dosis de Columvi.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad en humanos. No se ha evaluado la fertilidad en animales para evaluar el efecto de glofitamab sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Columvi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe aconsejar a los pacientes que presenten síntomas de acontecimientos adversos neurológicos y/o síntomas de SLC (pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos, hipoxia) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que desaparezcan los síntomas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron el síndrome de liberación de citoquinas, neutropenia, anemia, trombocitopenia y erupción.

Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron el síndrome de liberación de citoquinas (22,1%), sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%) brote tumoral (3,4%), neumonía por COVID-19 (2,8%), neutropenia febril (2,1%), neutropenia (2,1%) y derrame pleural (2,1%).

Se produjo la suspensión permanente de Columvi debido a una reacción adversa en el 5,5% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión permanente de Columvi fueron COVID-19 (1,4%) y neutropenia (1,4%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractario al tratamiento con Columvi en monoterapia a la dosis recomendada (n=145) en el estudio NP30179 se enumeran en la Tabla 4. Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento con Columvi (intervalo: 1 a 13 Ciclos).

Las reacciones adversas están enumeradas abajo por la clasificación por órganos y sistemas de MeDRA (SOC, por sus siglas en inglés) y categorías de frecuencia. 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 de frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractario tratados con Columvi en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infecciones víricas ¹	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones bacterianas ²	Frecuente	Frecuente
	Infecciones del tracto respiratorio superior ³	Frecuente	Muy raras**
	Sepsis ⁴	Frecuente	Frecuente*
	Infecciones del tracto respiratorio inferior ⁵	Frecuente	Muy raras**
	Neumonía	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Infección del tracto urinario ⁶	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Infecciones fúngicas ⁷	Frecuente	Muy raras**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Brote tumoral	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente	Frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
	Neutropenia Febril ⁸	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas ⁹	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia	Muy frecuente	Frecuente
	Hipomagnesemia	Muy frecuente	Muy raras**
	Hipocalcemia	Muy frecuente	Muy raras**
	Hipopotasemia	Muy frecuente	Frecuencia no conocida
	Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Frecuente	Muy raras**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente	Muy raras**
	Somnolencia	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Temblor	Frecuente	Muy raras**
	Mielitis ¹⁰	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Muy frecuente	Muy raras**
	Diarrea	Muy frecuente	Muy raras**
	Náusea	Muy frecuente	Muy raras**
	Hemorragia gastrointestinal ¹¹	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Muy raras**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹²	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente	Muy raras**
Exploraciones complementarias	Alanina-transaminasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aspartato-transaminasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
	Gamma glutamiltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aumento bilirrubina en sangre	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Enzima hepática aumentada	Frecuente	Frecuente

* Se notificaron reacciones de grado 5. Ver infecciones graves en *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*.

** No se notificaron Grado 3-4.

¹ Incluye COVID-19, neumonía por COVID-19, herpes zóster, gripe y herpes zóster oftálmico.

² Incluye infección por dispositivo vascular, infección bacteriana, infección por *Campylobacter*, infección bacteriana de vías biliares, infección bacteriana de vías urinarias, infección por *Clostridium difficile*, infección por *Escherichia* y peritonitis.

³ Incluye infección respiratoria de vías altas, sinusitis, nasofaringitis, sinusitis crónica y rinitis.

⁴ Incluye sepsis y shock séptico.

⁵ Incluye infección respiratoria de vías bajas y bronquitis.

⁶ Incluye infección urinaria e infección urinaria por *Escherichia*.

⁷ Incluye candidiasis esofágica y candidiasis oral.

⁸ Incluye neutropenia febril e infección neutropénica.

⁹ Basado en la clasificación por consenso de la ASTCT (Lee, 2019).

¹⁰ Se produjo mielitis junto con SLC.

¹¹ Incluye hemorragia gastrointestinal, hemorragia del intestino grueso y hemorragia gástrica.

¹² Incluye erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, eritema, eritema palmar, prurito y erupción eritematosa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

En el estudio NP30179, se produjo SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el 67,6 % de los pacientes, con SLC de Grado 1 en el 50,3 % de los pacientes, SLC de Grado 2 en el

13,1 % de los pacientes, SLC de Grado 3 en el 2,8 % de los pacientes y SLC de Grado 4 en el 1,4 % de los pacientes. El SLC se produjo más de una vez en el 32,4 % (47/145) de los pacientes; 36/47 pacientes presentaron varios episodios de SLC de Grado 1 únicamente. No se produjeron casos mortales de SLC. El SLC se resolvió en todos los pacientes excepto en uno. Un paciente suspendió el tratamiento por SLC.

En los pacientes con SLC, las manifestaciones más frecuentes fueron pirexia (99,0 %), taquicardia (25,5 %), hipotensión (23,5 %), escalofríos (14,3 %) e hipoxia (12,2 %). Los episodios de Grado 3 o superior asociados al SLC fueron hipotensión (3,1%), hipoxia (3,1 %), pirexia (2,0 %) y taquicardia (2,0 %).

Se produjo SLC de cualquier grado en el 54,5 % de los pacientes tras la primera dosis de 2,5 mg de Columvi en el Día 8 del Ciclo 1, con una mediana de tiempo hasta el inicio (desde el inicio de la perfusión) de 12,6 horas (intervalo: 5,2 a 50,8 horas) y una mediana de duración de 31,8 horas (intervalo: 0,5 a 316,7 horas); en el 33,3 % de los pacientes tras la dosis de 10 mg en el Día 15 del Ciclo 1, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 26,8 horas (intervalo: 6,7 a 125 horas), mediana de duración de 16,5 horas (intervalo: 0,3 a 109,2 horas) y en el 26,8 % de los pacientes tras la dosis de 30 mg en el Ciclo 2, con una mediana de tiempo transcurrido hasta el inicio de 28,2 horas (intervalo: 15,0 a 44,2 horas) y una mediana de duración de 18,9 horas (intervalo: 1,0 a 180,5 horas). Se notificó SLC en el 0,9 % de los pacientes en el Ciclo 3 y en el 2 % de los pacientes después del Ciclo 3.

Se produjo SLC de Grado ≥ 2 en el 12,4 % de los pacientes tras la primera dosis de Columvi (2,5 mg), con una mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de 9,7 horas (intervalo: 5,2 a 19,1 horas) y una mediana de la duración de 50,4 horas (intervalo: 6,5 a 316,7 horas). Tras administrar la dosis de 10 mg de Columvi el Día 15 del Ciclo 1, la incidencia de SLC de Grado ≥ 2 se redujo al 5,2 % de los pacientes, con una mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del episodio de 26,2 horas (intervalo: 6,7 a 144,2 horas) y una mediana de la duración de 30,9 horas (intervalo: 3,7 a 227,2 horas). Se produjo SLC de Grado ≥ 2 tras administrar la dosis de 30 mg de Columvi el Día 1 del Ciclo 2 en un paciente (0,8 %), con un tiempo transcurrido hasta la aparición de 15,0 horas y una duración de 44,8 horas. No se notificó ningún SLC de Grado ≥ 2 después del Ciclo 2.

En 145 pacientes, 7 (4,8 %) presentaron elevaciones en las pruebas de la función hepática (AST y ALT $> 3 \times$ LSN y/o bilirrubina total $> 2 \times$ LSN) notificadas simultáneamente con el SLC (n=6) o con progresión de la enfermedad (n=1).

De los 25 pacientes que presentaron un SLC de Grado ≥ 2 después de administrar Columvi, 22 (88,0 %) recibieron tocilizumab, 15 (60,0 %) recibieron corticosteroides y 14 (56,0 %) recibieron tanto tocilizumab como corticosteroides. Diez pacientes (40,0 %) recibieron oxígeno. Los 6 pacientes (24,0 %) con SLC de Grado 3 o 4 recibieron un único vasopresor.

La mediana de la duración de la hospitalización notificada fue de 4 días (intervalo: de 2 a 15 días) en el 22,1 % de los pacientes que sufrieron un SLC tras la administración de Columvi.

Infecciones graves

En el estudio NP30179, se notificaron infecciones graves en el 15,9 % de los pacientes. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%) y neumonía por COVID-19 (2,8 %). Se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 4,8 % de los pacientes (debido a sepsis, neumonía por COVID-19 y COVID-19). Cuatro pacientes (2,8 %) presentaron infecciones graves concomitantemente con neutropenia de Grado 3 o 4.

Neutropenia

Se notificó neutropenia (incluida la disminución del recuento de neutrófilos) en el 40,0 % de los pacientes y neutropenia grave (Grado 3 o 4) en el 29,0 % de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer episodio de neutropenia fue de 29 días (intervalo: de 1 a 203 días). Se produjo neutropenia prolongada (de más de 30 días de duración) en el 11,7 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes con neutropenia (79,3 %) fueron tratados con G-CSF. Se notificó neutropenia febril en el 3,4 % de los pacientes.

Brote tumoral

Se notificó brote tumoral en el 11,7% de los pacientes, incluido brote tumoral de Grado 2 en el 4,8 % de los pacientes y brote tumoral de Grado 3 en el 2,8 % de los pacientes. Se notificó brote tumoral con afectación de ganglios linfáticos de la cabeza y del cuello, con dolor y afectación de ganglios linfáticos torácicos con síntomas de dificultad respiratoria debido al desarrollo de derrame pleural. La mayoría de los episodios de brote tumoral (16/17) se produjeron durante el Ciclo 1 y no se notificaron episodios de brote tumoral después del Ciclo 2. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de brote tumoral de cualquier grado fue de 2 días (intervalo: de 1 a 16 días) y la mediana de la duración fue de 3,5 días (intervalo: de 1 a 35 días).

De los 11 pacientes que presentaron un brote tumoral de Grado ≥ 2 , 2 (18,2 %) recibieron analgésicos, 6 (54,5 %) recibieron corticosteroides y analgésicos, incluidos los derivados de la morfina, 1 (9,1 %) recibió corticosteroides y antieméticos y 2 (18,2 %) no requirieron tratamiento. Todos los episodios de brote tumoral se resolvieron, excepto en un paciente con un episodio de Grado ≥ 2 . Ningún paciente suspendió el tratamiento por brote tumoral.

Síndrome de lisis tumoral

Se notificó SLT en 2 pacientes (1,4 %) y fue de Grado 3 en cuanto a la intensidad en ambos casos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del SLT fue de 2 días y la mediana de su duración fue de 4 días (intervalo: 3-5 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

No existe experiencia con sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados buscando signos o síntomas de reacciones adversas, y se debe instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos; otros anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, código ATC: L01FX28

Mecanismo de acción

Glofitamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une bivalentemente al CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B y monovalentemente al CD3 expresado en el complejo receptor de los linfocitos T expresado en la superficie de los linfocitos T. Mediante la unión simultánea a CD20 en el linfocito B y a CD3 en el linfocito T, glofitamab interviene en la formación de una sinapsis inmunológica con la consiguiente activación y proliferación potente de los linfocitos T, secreción de citoquinas y liberación de proteínas citolíticas que dan lugar a la lisis de los linfocitos B que expresan CD20.

Farmacodinámica

En el estudio NP30179, el 84 % (84/100) de los pacientes ya presentaban una depleción de linfocitos B (< 70 células/ μ l) antes del tratamiento previo con obinutuzumab. La depleción de linfocitos B aumentó al 100 % (94/94) después del pretratamiento con obinutuzumab antes del inicio del tratamiento con Columvi y se mantuvo baja durante el tratamiento con Columvi.

Durante el Ciclo 1 (dosis crecientes), se observaron aumentos transitorios de las concentraciones plasmáticas de IL-6 a las 6 horas de la perfusión de Columvi, que se mantuvieron elevadas 20 horas después de la perfusión y volvieron a los valores iniciales antes de la siguiente perfusión.

Electrofisiología cardíaca

En el estudio NP30179, 16/145 pacientes expuestos a glofitamab presentaron un valor de QTc > 450 ms después del inicio. El investigador consideró que uno de estos casos tenía trascendencia clínica. Ningún paciente suspendió el tratamiento por prolongación del intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

LBDCG en recaída o refractario

Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, con múltiples cohortes (NP30179) para evaluar Columvi en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario. En la cohorte de LBDCG en monoterapia de un solo grupo (n = 108), los pacientes con LBDCG en recaída o refractario debían haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico, incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y una antraciclina. No se incluyeron en el estudio los pacientes con transformación de LF3b y síndrome de Richter. Se esperaba que los pacientes presentaran LBDCG CD20+, pero la idoneidad para el uso de biomarcadores no era un requisito para la inclusión (ver sección 4.4).

Se excluyó del estudio a los pacientes con un estado funcional ECOG \geq 2, cardiopatía significativa (como cardiopatía de clase III o IV de la New York Heart Association, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmias inestables o angina inestable), neumopatía activa significativa, insuficiencia renal (CICr < 50 ml/min con elevación de la creatinina sérica), enfermedad autoinmunitaria activa que precisara tratamiento inmunodepresor, infecciones activas (es decir, VEB crónica activa, hepatitis C aguda o crónica, hepatitis B, VIH), leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma del SNC actual o historia previa o afectación del SNC, antecedentes de síndrome de activación macrófaga/linfocitosis hemofagocítica, antecedentes de alotrasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante previo de órganos o transaminasas hepáticas \geq 3 x LSN.

Todos los pacientes recibieron pretratamiento con obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1. Los pacientes recibieron 2,5 mg de Columvi en el Día 8 del Ciclo 1, 10 mg de Columvi en el Día 15 del Ciclo 1 y 30 mg de Columvi en el Día 1 del Ciclo 2 según el esquema de administración escalonada. Los pacientes siguieron recibiendo 30 mg de Columvi el Día 1 de los Ciclos 3 a 12. La duración de cada ciclo fue de 21 días. Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento con Columvi (intervalo: de 1 a 13 ciclos); el 34,7 % recibió 8 o más ciclos y el 25,7 % recibió 12 ciclos de tratamiento con Columvi.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron las siguientes: mediana de edad de 66 años (intervalo: 21-90 años), con un 53,7 % de 65 años de edad o más y un 15,7 % de 75 años de edad o más; 69,4 % de varones; 74,1 % de raza blanca, 5,6 % de raza asiática y 0,9 % de raza negra o afroestadounidense; 5,6 % de raza hispana o latina; y estado funcional según la escala del ECOG de 0 (46,3 %) o 1 (52,8 %). La mayoría de los pacientes (71,3 %) tenían un LBDCG no especificado de otra manera, el 7,4 % presentaba LBDCG transformado de linfoma folicular, el 8,3 % presentaba linfoma de células B de alto grado (LBCGH) u otra histología transformado del linfoma folicular, el 7,4 % presentaba un LBCGH y el 5,6 % presentaba linfoma mediastínico primario de linfocitos B (LBPM). La mediana del número de líneas de tratamiento previas fue de 3 (intervalo: 2-7): el 39,8 % de los pacientes habían recibido 2 líneas de tratamiento previas y el 60,2 % habían recibido 3 o más

líneas de tratamiento previas. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa (todos los pacientes habían recibido tratamiento alquilante y el 98,1 % de los pacientes habían recibido tratamiento con antraciclinas) y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con anticuerpos monoclonales anti-CD20; el 35,2 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con linfocitos T CAR y el 16,7 % de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. La mayoría de los pacientes (89,8 %) tenían un cáncer resistente al tratamiento, el 60,2 % de los pacientes tenían un cáncer primario resistente al tratamiento y el 83,3 % de los pacientes eran resistentes a su último tratamiento previo.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta completa (RC) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CIE) según los criterios de Lugano de 2014. La mediana global de la duración del seguimiento fue de 15 meses (intervalo: de 0 a 21 meses). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DOR), la duración de la respuesta completa (DRC) y el tiempo transcurrido hasta la primera respuesta completa (TFCR), según la evaluación del CIE.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: Resumen de eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Parámetro de eficacia	Columvi N=108
Respuesta completa	
Pacientes con RC, n (%)	38 (35,2)
95% IC	[26,24, 44,96]
Tasa de respuesta completa	
Pacientes con RC o RP, n (%)	54 (50,0)
95% IC	[40,22, 59,78]
Duración de la respuesta completa¹	
Mediana DOCR, meses [IC 95%]	NA [18,4, NA]
Rango, meses	0 ² -20 ²
12-meses DOCR, % [IC 95%] ³	74.6 [59.19, 89.93]
Duración de respuesta (DOR)⁴	
Mediana duración, meses [IC 95%]	14.4 [8.6, NA]
Rango, meses	0 ² -20 ²
Tiempo de primera respuesta completa	
Median TPRC, días [IC 95%]	42 [41, 47]
Rango, días	31-308

IC=Intervalo de Confianza; NA=No Alcanzado, RP: Respuesta Parcial..

Se llevó a cabo un análisis de hipótesis sobre el criterio principal de valoración de la tasa de RC evaluada por CRI.

¹ La fecha de corte para la inclusión de datos clínicos se define como la fecha de la primera respuesta completa hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.

² Observaciones censuradas.

³ Tasas sin episodios basadas en estimaciones de Kaplan-Meier.

⁴ La DOR se define como la fecha de la primera respuesta (RP o RC) hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa.

La mediana de seguimiento de la DOR fue de 12,8 meses (intervalo: de 0 a 20 meses).

Inmunogenicidad

De los 418 pacientes del estudio NP30179, solo dos (0,5 %) eran negativos para anticuerpos anti-glofitamab al inicio del estudio y pasaron a ser positivos después del tratamiento. Dado el escaso número de pacientes con anticuerpos contra glofitamab, no es posible descartar conclusiones sobre un posible efecto de la inmunogenicidad en la eficacia o la seguridad.

Población pediátrica

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

Los análisis no compartimentales indican que la concentración sérica de glofitamab alcanza la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) al final de la perfusión y disminuye de forma biexponencial. Glofitamab muestra una farmacocinética lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (0,005 a 30 mg) y es independiente del tiempo.

Absorción

Columvi se administra en perfusión intravenosa. La concentración máxima de glofitamab ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzó al final de la perfusión.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución en el compartimiento central fue de 3,33 l, valor próximo al volumen sérico total. El volumen de distribución en el compartimiento periférico fue de 2,18 l.

Biotransformación

No se ha estudiado el metabolismo de glofitamab. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

Los datos de la concentración sérica de glofitamab a lo largo del tiempo se describen mediante un modelo farmacocinético poblacional con dos compartimentos, y ambos, aclaramiento independiente del tiempo y aclaramiento variable respecto al tiempo.

La vía de aclaramiento independiente del tiempo se estimó en 0,602 l/día y la vía de aclaramiento variable del tiempo inicial fue de 0,396 l/día, con una disminución exponencial con el tiempo ($K_{des} \sim 0,445$ l/día). La semivida de eliminación estimada desde el valor inicial del aclaramiento total hasta el aclaramiento independiente del tiempo solamente se estimó en 1,56 días.

Según el análisis farmacocinético poblacional, la semivida efectiva en la fase lineal (es decir, después de que la contribución de la variación del tiempo del aclaramiento se haya reducido a una cantidad insignificante) es de 6,54 días (IC 95%: 3,74, 9,41).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en la exposición al glofitamab entre los pacientes de 65 años o más y los menores de 65 años, según el análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de glofitamab demostró que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de glofitamab. La farmacocinética de glofitamab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CICr de 30 a < 90 ml/min) fue similar a la de pacientes con función renal normal. No se ha estudiado Columvi en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la insuficiencia hepática leve no afecta a la farmacocinética de glofitamab. La farmacocinética de glofitamab en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > LSN a $\leq 1,5 \times$ LSN o AST > LSN) fue similar a la de los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado Columvi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Efectos de la edad, género y peso corporal

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de glofitamab en función de la edad (21 a 90 años), género y peso corporal (31 kg a 148 kg).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinogénico y mutagénico de glofitamab.

Fertilidad

No se han realizado evaluaciones de la fertilidad en animales para evaluar el efecto de glofitamab.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales para evaluar el efecto de glofitamab. Teniendo en cuenta la escasa transferencia placentaria de anticuerpos durante el primer trimestre, el mecanismo de acción del glofitamab (disminución de los linfocitos B, activación de los linfocitos T dependiente de la diana y liberación de citoquinas), los datos de seguridad disponibles con glofitamab y los datos sobre otros anticuerpos anti-CD20, el riesgo de teratogenicidad es bajo. La disminución prolongada de los linfocitos B puede aumentar el riesgo de infección oportunista, que puede causar pérdida fetal. El SLC transitorio asociado a la administración de Columvi también puede ser perjudicial para el feto (ver sección 4.6).

Toxicidad sistémica

En un estudio en monos cynomolgus, los animales que experimentaron SLC grave tras una dosis intravenosa única de glofitamab (0,1 mg/kg) sin obinutuzumab como pretratamiento presentaron erosiones en el tracto gastrointestinal e infiltrados de células inflamatorias en el bazo y los sinusoides hepáticos y esporádicamente en algunos otros órganos. Estos infiltrados de células inflamatorias fueron probablemente secundarios a la activación de las células inmunitarias inducida por citoquinas. El tratamiento previo con obinutuzumab atenuó la liberación de citoquinas inducida por glofitamab y los efectos adversos relacionados al reducir los linfocitos B en sangre periférica y tejido linfático. Esto permitió administrar dosis de glofitamab al menos 10 veces mayores (1 mg/kg) en monos cynomolgus, obteniéndose una $C_{\text{máx}}$ de hasta 3,74 veces la $C_{\text{máx}}$ humana con la dosis recomendada de 30 mg.

Todos los hallazgos con glofitamab se consideraron efectos mediados farmacológicamente y reversibles. No se realizaron estudios de más de 4 semanas de duración, ya que glofitamab fue muy inmunógeno en monos cynomolgus y produjo una pérdida de exposición y de efecto farmacológico.

Dado que todos los pacientes con LBDCG en recaída o refractarios al tratamiento han estado expuestos anteriormente al tratamiento anti-CD20, es probable que la mayoría tengan concentraciones bajas de linfocitos B circulantes debido a los efectos residuales del tratamiento anti-CD20 previo, antes del tratamiento con obinutuzumab. Por consiguiente, es posible que el modelo animal sin tratamiento previo con rituximab (u otro anti-CD20) no refleje plenamente el contexto clínico.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato
L-metionina
Sacarosa
Polisorbato 20 (E 432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

30 meses.

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física durante hasta 72 horas a 2 °C - 8 °C y 24 horas a 30 °C seguida de un tiempo máximo de perfusión de 8 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente más de 24 horas de 2 °C a 8 °C, a no ser que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 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

Columvi 2,5 mg concentrado para solución para perfusión

2,5 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de 6 ml (vidrio incoloro de tipo I) con tapón (goma butílica).

Tamaño de envase de 1 vial.

Columvi 10 mg concentrado para solución para perfusión

10 ml de concentrado para solución para perfusión en un vial de 15 ml (vidrio incoloro de tipo I) con tapón (goma butílica).

Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Instrucciones para la dilución

- Columvi no contiene conservantes y está indicado para un solo uso.
- Columvi debe ser diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica, antes de la administración intravenosa.
- Inspeccionar visualmente el vial de Columvi para detectar partículas o cambios de color antes de la administración. Columvi es una solución incolora y transparente. Deseche el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas visibles.
- Extraer el volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o de solución inyectable de cloruro de sodio 4,5 mg/ml (0,45 %), como se describe en la Tabla 6, de la bolsa de perfusión utilizando una aguja y una jeringa estériles y desechar.
- Extraer del vial el volumen necesario de concentrado de Columvi para la dosis prevista utilizando una aguja y una jeringa estériles y diluir en la bolsa de perfusión (ver Tabla 6). Deseche todo el producto que quede en el vial.
- La concentración final de glofitamab después de la dilución debe ser de 0,1-0,6 mg/ml.
- Invierta suavemente la bolsa de perfusión para mezclar la solución y evitar la formación excesiva de espuma. No se debe agitar.
- Inspeccionar la bolsa de perfusión para descartar partículas y desechar si están presentes.
- Antes de iniciar la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión debe estar a temperatura ambiente (25 °C).

Tabla 6. Dilución de Columvi para perfusión

Dosis a administrar de Columvi	Tamaño de la bolsa de perfusión	Volumen de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) que se debe extraer y desechar	Volumen de Columvi para añadir
2,5 mg	50 ml	27,5 ml	2,5 ml
	100 ml	77,5 ml	2,5 ml
10 mg	50 ml	10 ml	10 ml
	100 ml	10 ml	10 ml
30 mg	50 ml	30 ml	30 ml
	100 ml	30 ml	30 ml

Para diluir Columvi solo se debe utilizar solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %), ya que no se han analizado otros disolventes.

Cuando se diluye con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de perfusión intravenosa de poli cloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) o poliolefina sin PVC. Cuando se diluye con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de perfusión intravenosa de PVC.

No se han observado incompatibilidades con los equipos de perfusión con superficies en contacto con el producto de poliuretano (PUR), PVC o PE y membranas de filtro en línea compuestas de polietersulfona (PES) o polisulfona. El uso de membranas filtrantes en línea es opcional.

Eliminación

Los viales de Columvi son de un solo uso.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1742/001
EU/1/23/1742/002

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

Fecha de la primera autorización:

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 <http://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

Roche Diagnostics GmbH.
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemania

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

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 de la regulación (EC) N° 507/2006 y, consecuentemente el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe presentar 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 IP 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**

Antes del uso de Columvi en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los canales de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

Los materiales de prevención de riesgos tienen como finalidad:

- Informar a los médicos para que proporcionen a cada paciente la tarjeta de información para el paciente e informen al paciente sobre su contenido, que incluye una lista de los síntomas del SLC para instar a los pacientes a tomar medidas, incluida la búsqueda de atención médica inmediata en caso de que se produzca.
- Promover las acciones del paciente, incluida la búsqueda de atención médica inmediata, en caso de aparición de síntomas de SLC.
- Informar a los médicos sobre el riesgo de brote tumoral y sus manifestaciones.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro en el que se comercialice Columvi, todos los profesionales sanitarios (PS) que puedan prescribir, dispensar o utilizar Columvi tengan acceso/se les provea de un folleto para profesionales sanitarios que contendrá:

- Una descripción del brote tumoral e información sobre el reconocimiento precoz, el diagnóstico adecuado y el control del brote tumoral.
- Un recordatorio para proporcionar a cada paciente la tarjeta de información para el paciente, que incluye una lista de síntomas del SLC para instar a los pacientes a buscar atención médica inmediata en caso de que se produzcan.

A todos los pacientes que reciban Columvi se les proporcionará una tarjeta de información para el paciente, que contendrá los siguientes elementos clave:

- Datos de contacto del prescriptor de Columvi.
- Lista de síntomas del SLC para instar a los pacientes a tomar medidas, incluida la búsqueda de atención médica inmediata en caso de que se produzcan.
- Instrucciones para que el paciente lleve la tarjeta del paciente en todo momento y la comparta con los profesionales sanitarios implicados en su atención (es decir, profesionales sanitarios de atención urgente, etc.).
- Información para los profesionales sanitarios que tratan al paciente de que el tratamiento con Columvi se asocia al riesgo de SLC.

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 del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC deberá presentar el informe actualizado del estudio clínico con un seguimiento mínimo de 2 años desde el final del tratamiento del último paciente incluido en la población principal de análisis de la seguridad del estudio NP30179 en el ámbito del procedimiento EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
A fin de aportar más evidencia de la eficacia y la seguridad de glofitamab en el LBDCG, el TAC presentará los resultados del estudio GO41944, un estudio Fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad de glofitamab en combinación con gemcitabina más oxaliplatino frente a rituximab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino en pacientes con LBDCG recidivante o resistente.	Q3 2024

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Columvi 2,5 mg concentrado para solución para perfusión
glofitamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial de 2,5 ml contiene 2,5 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
L-histidina,
L-histidina clorhidrato monohidrato,
L-metionina,
sacarosa,
polisorbato 20,
agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
2,5 mg/2,5 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la dilución
Para un sólo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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 agitar

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1742/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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**

VIAL

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

Columvi 2,5 mg concentrado estéril para solución para perfusión
glofitamab
Vía Intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 mg/2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Columvi 10 mg concentrado para solución para perfusión
glofitamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial de 10 ml contiene 10 mg de glofitamab a una concentración de 1 mg/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
L-histidina,
L-histidina clorhidrato monohidrato,
L-metionina,
sacarosa,
polisorbato 20,
agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
10 mg/10 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la dilución
Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

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 agitar

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1742/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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**

VIAL

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

Columvi 10 mg concentrado estéril para solución para perfusión
glofitamab
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Columvi 2,5 mg concentrado para solución para perfusión **Columvi 10 mg concentrado para solución para perfusión** glofitamab

▼ 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 usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Columvi y para qué se utiliza

Qué es Columvi

Columvi es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo glofitamab.

Para que se utiliza Columvi

Columvi se utiliza para tratar a adultos con un cáncer llamado "linfoma B difuso de células grandes" (LBDCG). Se utiliza cuando el cáncer:

- ha reaparecido (recaída), o
- no respondió a tratamientos previos.

Linfoma B difuso de células grandes es un cáncer que afecta a una parte de su sistema inmunitario (las defensas del organismo).

- Afecta a un tipo de glóbulos blancos llamados "linfocitos B".
- En el LBDCG, los linfocitos B se multiplican de forma descontrolada y se acumulan en los tejidos.

Cómo funciona Columvi

- El principio activo de Columvi, glofitamab, es un anticuerpo monoclonal biespecífico, un tipo de proteína que se une a dos dianas específicas del organismo. Se une a una proteína específica de la superficie de los linfocitos B, incluidos los linfocitos B cancerosos, y también a otra proteína de la superficie de los linfocitos T (otro tipo de glóbulo blanco). Esto activa los linfocitos T y hace que se multipliquen. Esto, a su vez, provoca la destrucción de los linfocitos B, incluidas las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Columvi

No se le debe administrar Columvi

- si es alérgico a glofitamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a obinutuzumab, otro medicamento que se administra antes de iniciar el tratamiento con Columvi (ver también la sección 3 "Cómo se administra Columvi"), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de usar Columvi.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que se le administre Columvi si:

- tiene una infección
- ha tenido una infección de larga duración (crónica) o una infección que sigue apareciendo (recurrente)
- tiene o ha tenido cualquier problema de riñón, hígado o corazón
- está planeando vacunarse en un futuro próximo

Si le aplica alguna de las anteriores (o no está seguro), contacte con su médico antes de que se le administre Columvi.

Preste atención a los efectos secundarios graves.

Algunos efectos adversos de Columvi son graves y potencialmente mortales. Estos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Columvi.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos mientras recibe Columvi. Los síntomas de cada efecto adverso están enumerados en la sección 4.

- **Síndrome de liberación de citoquinas** – es un trastorno inflamatorio exagerado asociado con medicamentos que estimulan las células T, caracterizado por fiebre y deterioro de múltiples órganos del cuerpo. El síndrome de liberación de citoquinas es más probable durante el ciclo 1 después de administrar Columvi (ver sección 3 "Cómo se administra Columvi"). Se requiere una estrecha vigilancia.
Antes de cada perfusión, se le debe administrar medicamentos que ayuden a reducir los posibles efectos adversos de síndrome de liberación de citoquinas.
- **Síndrome de lisis tumoral** – algunas personas pueden presentar niveles inusuales de algunas sales en la sangre (como potasio y ácido úrico) causados por la rápida rotura de las células cancerosas durante el tratamiento. Su médico o enfermero le hará análisis de sangre para comprobar su estado. Antes de cada perfusión, se le debe hidratar bien y se le administrarán medicamentos que pueden ayudar a reducir los niveles altos de ácido úrico. Estos pueden ayudar a reducir los posibles efectos adversos de síndrome de lisis tumoral.
- **Brote tumoral** – reacción a ciertos medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario y que parece similar a un empeoramiento del cáncer

- **Infecciones** – puede tener signos de infección, que varían dependiendo de dónde se encuentre la infección en el cuerpo.

Si tiene o cree que puede tener alguno de los síntomas anteriores, informe a su médico inmediatamente.

Su médico puede:

- administrarle otros medicamentos para reducir los síntomas y prevenir complicaciones,
- interrumpir su tratamiento durante un corto periodo de tiempo, o
- interrumpir completamente su tratamiento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar en niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que Columvi no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Columvi

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta e hierbas medicinales.

Embarazo y anticoncepción

- Si está embarazada, piensa que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.
- No le deben administrar Columvi si está embarazada. Esto se debe a que es posible que Columvi pueda dañar al feto.
- Si se puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras esté siendo tratada con Columvi y durante los 2 meses siguientes a la última dosis.
- Si se queda embarazada mientras está en tratamiento con Columvi, informe a su médico inmediatamente.

Lactancia

No debe dar lactancia materna mientras le estén administrando Columvi y hasta 2 meses después de la última dosis. Esto se debe a que no se conoce si Columvi pasa a la leche materna y pudiera afectar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Columvi sobre la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas es pequeña.

Si nota cualquier síntoma que pueda afectar a su capacidad para conducir, incluyendo síntomas del síndrome de liberación de citoquinas (como fiebre, latido cardíaco rápido, sensación de mareo o aturdimiento, escalofríos o dificultad para respirar) - no conduzca, monte en bicicleta o use herramientas o máquinas hasta que se sienta mejor. Ver sección 4 para más información sobre los efectos adversos.

3. Cómo usar Columvi

Columvi se le administrará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer, en un hospital.

Medicamentos administrados antes de tratamiento con Columvi

- **Siete días antes de empezar el tratamiento con Columvi**, se le administrará otro medicamento, obinutuzumab, para reducir el número de linfocitos B en sangre.
- **Entre 30 y 60 minutos antes de que le administren Columvi**, es posible que le administren otros medicamentos (premedicación) para ayudar a reducir las reacciones asociadas con el síndrome de liberación de citoquinas. Estos medicamentos pueden incluir:
 - Un corticosteroide como dexametasona
 - Un medicamento para bajar la fiebre, como paracetamol
 - Un antihistamínico como difenhidramina

Cuánto y con qué frecuencia recibirá Columvi

Puede recibir hasta 12 ciclos de tratamiento con Columvi. Cada ciclo dura 21 días. Durante los dos primeros ciclos, su médico comenzará el tratamiento con Columvi con una dosis baja y la aumentará gradualmente hasta la dosis completa.

A continuación, se indica el calendario de administración normal.

Ciclo 1: incluirá un pretratamiento y 2 dosis bajas de Columvi durante los 21 días siguientes:

- Día 1 - pretratamiento con obinutuzumab
- Día 8 - dosis inicial de 2,5 mg de Columvi
- Día 15 - dosis intermedia de 10 mg de Columvi

Ciclo 2 al Ciclo 12: solo una dosis en los 21 días siguientes:

- Día 1 - dosis completa de 30 mg de Columvi

Cómo se administra y monitorización de Columvi

Columvi se administra mediante goteo en vena (perfusión intravenosa). Su médico ajustará el tiempo necesario para la perfusión dependiendo de cómo responda al tratamiento.

- Su primera perfusión se administrará durante 4 horas. Su médico le vigilará cuidadosamente durante la primera perfusión y durante las 10 horas siguientes a su finalización. Esto es para controlar cualquier signo o síntoma de síndrome de liberación de citoquinas.
- Para las siguientes perfusiones, su médico puede que le vigile después de finalizar la perfusión. Esto será necesario si ha tenido un síndrome de liberación de citoquinas moderado o grave con su dosis previa.
- Si no tiene ningún síndrome de liberación de citoquinas después de 3 dosis, su médico puede administrarle las siguientes perfusiones durante 2 horas.

Si olvidó una dosis de Columvi

Si pierde una cita, pida otra lo antes posible. Para que el tratamiento sea completamente efectivo, es muy importante no perder ninguna dosis.

Antes de interrumpir el tratamiento con Columvi

Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento. Interrumpir el tratamiento puede hacer que su estado empeore.

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.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los efectos adversos graves citados a continuación - puede necesitar tratamiento médico urgente.

- **Síndrome de liberación de citoquinas (muy frecuente):** los síntomas pueden incluir, entre otros fiebre, latido cardíaco rápido, sensación de mareo o aturdimiento, náuseas, dolor de cabeza, picor, confusión, escalofríos y dificultad para respirar
- **Infecciones (muy frecuentes):** los síntomas pueden incluir entre otros fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, quemazón al orinar
- **Brote Tumoral (muy frecuente):** los síntomas pueden incluir, entre otros, inflamación dolorosa de los ganglios linfáticos, dolor torácico, dificultad para respirar con facilidad o dolor en la zona del tumor
- **Síndrome de lisis tumoral (frecuente):** los síntomas pueden incluir, entre otros, debilidad, dificultad para respirar, sensación de confusión, latido irregular del corazón y calambres musculares

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos o si empeoran:

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

- disminución de los niveles en sangre de:
 - neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos; neutropenia), que pueden causar fiebre o cualquier síntoma de infección
 - glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio, malestar y palidez en la piel
 - plaquetas (un tipo de célula sanguínea; trombocitopenia), que pueden causar hematomas o sangrado
- fiebre
- concentraciones bajas, según las determinaciones realizadas en los análisis de sangre, de fosfato, magnesio, calcio o potasio
- erupción
- estreñimiento
- diarrea
- sensación de mareo (náusea)
- infecciones víricas, como infección pulmonar, herpes zóster
- dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- niveles bajos de sodio, medidos en los análisis de sangre, que pueden causar cansancio, espasmos musculares o calambres
- aumento de los niveles, medidos en los análisis de sangre, de enzimas hepáticas y bilirrubina (sustancia amarilla en la sangre), que puede causar coloración amarillenta de la piel o los ojos, y orina oscura
- infecciones bacterianas, como infección del tracto urinario, infección en el estómago o a su alrededor

- micosis (infección por hongos)
- infecciones de nariz y garganta (infecciones de las vías respiratorias altas)
- infecciones de los pulmones como bronquitis o neumonía (infecciones de las vías respiratorias bajas), que pueden causar fiebre, tos y dificultad para respirar
- infección de la sangre (septicemia), que puede causar fiebre, escalofríos y confusión
- niveles bajos, según lo determinado en los análisis de sangre, de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos; linfopenia)
- fiebre con niveles bajos de neutrófilos (neutropenia febril)
- vómitos
- sangrado en el estómago o el intestino (hemorragia gastrointestinal), que puede causar heces negras o sangre en el vómito
- confusión
- temblor
- somnolencia

Poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de la médula espinal (mielitis), que puede causar debilidad o entumecimiento muscular

Si nota alguno de los efectos secundarios descritos anteriormente o si empeoran, informe a su médico inmediatamente.

Comunicación de efectos secundarios

Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye otros 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 Columvi

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de la conservación de este medicamento y de la correcta eliminación del producto no utilizado. La siguiente información está destinada a profesionales sanitarios.

- 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 en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No utilice este medicamento si está turbio, decolorado o contiene partículas.

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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Columvi

- El principio activo es glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: cada vial contiene 2,5 miligramos de glofitamab (en 2,5 ml de concentrado) a una concentración de 1 mg/ml

- Columvi 10 mg: cada vial contiene 10 miligramos de gilotamab (en 10 ml de concentrado) a una concentración de 1 mg/ml
- Los demás componentes son: L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, sacarosa, polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Columvi concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es una solución transparente e incolora que se presenta en un vial de vidrio.

Cada envase de Columvi contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД ДГАΥΑΑΑΑΥ
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/ Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel.: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel.: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharma A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel.: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel.: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tel.: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
ΤΟ λ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0)1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel.: +34 - 91 324 81 00

Francia

Roche
Tel: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Irlanda

Roche Products (Ireland)Ltd.
Tel: +353 (0)1 469 0700

Ísland

Roche Pharma A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel.: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Tel.: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Ltd
Tel.: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S. R. L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel.: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel.: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel.: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland)Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

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.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Columvi se debe administrar en infusión intravenosa a través de una vía de infusión específica. No se debe administrar como un bolo intravenoso.

A continuación, se detallan las instrucciones de dilución de Columvi antes de la administración.

Instrucciones para la dilución

- Columvi no contiene conservantes y está indicado para un solo uso
- Antes de la administración intravenosa, Columvi debe ser diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.
- No agite el vial. Inspeccione visualmente el vial de Columvi para detectar partículas o decoloración antes de la administración. Columvi es una solución transparente e incolora. Deseche el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas visibles.
- Extraer el volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o de solución inyectable de cloruro sódico de 4,5 mg/ml (0,45 %), como se describe en la Tabla 1, de la bolsa de perfusión utilizando una aguja y una jeringa estériles y desechar la solución.
- Extraer el volumen necesario de concentrado de Columvi para la dosis prevista del vial con una aguja y una jeringa estériles y diluir en la bolsa de perfusión (ver la Tabla 1 a continuación). Deseche todo el producto que quede en el vial.
- La concentración final de glofitamab después de la dilución debe ser de 0,1 a 0,6 mg/ml.
- Invertir suavemente la bolsa de perfusión para mezclar la solución y evitar la formación excesiva de espuma. No se debe agitar.
- Inspeccionar la bolsa de perfusión para descartar partículas y desechar si están presentes.
- Antes de iniciar la perfusión intravenosa, el contenido de la bolsa de perfusión debe estar a temperatura ambiente (25 °C).

Tabla 1. Dilución de Columvi para perfusión

Dosis de Columvi que se debe administrar	Tamaño de la bolsa de infusión	Volumen de solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) que debe extraerse y desecharse	Volumen de concentrado de Columvi que se añade
2,5 mg	50 ml	27,5 ml	2,5 ml
	100 ml	77,5 ml	2,5 ml
10 mg	50 ml	10 ml	10 ml
	100 ml	10 ml	10 ml
30 mg	50 ml	30 ml	30 ml
	100 ml	30 ml	30 ml

Solo se debe utilizar cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable para diluir Columvi, ya que no se han analizado otros disolventes.

Cuando se diluye con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), Columvi es compatible con bolsas de perfusión intravenosa compuestas de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) o poliolefina sin PVC. Cuando se diluye con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de infusión intravenosa compuestas de PVC.

No se han observado incompatibilidades con los equipos de infusión con superficies en contacto con el producto de poliuretano (PUR), PVC o PE y membranas de filtro en línea compuestas de polietersulfona (PES) o polisulfona. El uso del filtro en línea con membranas es opcional.

Solución diluida para perfusión intravenosa

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante un máximo de 72 horas a 2-8 °C y 24 horas a 30 °C seguidas de un tiempo de perfusión máximo de 8 horas.

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

Eliminación

El vial de Columvi es de un solo uso.

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.