

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

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.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de Columvi 2,5 ml contiene 1,25 mg (0,5 mg/ml) de polisorbato 20.
Cada vial de Columvi 10 ml contiene 5 mg (0,5 mg/ml) de polisorbato 20.

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 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Columvi, en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes no especificado de otra manera (LBDCG NOS), en recaída o refractario, no elegibles para un trasplante autólogo de células madre (TACM).

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) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés).

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 y en el estudio GO41944 (STARGLO) 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, *Retrasos u omisiones 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 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	20 mg de dexametasona intravenosa 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	
Perfusiones 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	20 mg de dexametasona intravenosa ^{1, 4}	Finalizado al menos 1 hora antes de la perfusión de Columvi

¹ Si el paciente tiene intolerancia a la dexametasona o si no se dispone de dexametasona, se debe administrar 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.

Profilaxis de las infecciones

Se recomienda la profilaxis para reducir el riesgo de infección (ver sección 4.4).

Se debe considerar la profilaxis para citomegalovirus (CMV), herpes, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y otras infecciones oportunistas en pacientes con mayor riesgo (ver sección 4.8).

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 en monoterapia

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, Día		Dosis de Columvi	Duración de la perfusión
Ciclo 1 (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1 000 mg de obinituzumab ¹	
	Día 8	2,5 mg	4 horas ²
	Día 15	10 mg	
Ciclo 2	Día 1	30 mg	2 horas ³
Ciclo 3 a 12	Día 1	30 mg	

¹ Ver "Pretratamiento con obinituzumab" descrito anteriormente.

² En los pacientes que experimenten 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.

Pauta de dosis creciente de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

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 3), una vez finalizado el pretratamiento con obinituzumab el Día 1 del Ciclo 1.

Columvi se administra en combinación con gemcitabina y oxaliplatino en los Ciclos 1 a 8 y en monoterapia en los Ciclos 9 a 12. Cada ciclo dura 21 días.

Tabla 3. Esquema de aumento escalonado de la dosis de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino para pacientes con LBDCG en recaída o refractario

Ciclo de tratamiento, Día		Dosis de Columvi (duración de la perfusión)	Dosis de gemcitabina	Dosis de oxaliplatino
Ciclo 1 (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1000 mg ^a de obinituzumab		
	Día 2	–	1000 mg/m ² , ^b	100 mg/m ² , ^b
	Día 8	2,5 mg (4 horas) ^c	–	–
	Día 15	10 mg (4 horas) ^c		
Ciclo 2	Día 1	30 mg (4 horas) ^{c, d}	1000 mg/m ² , ^{b, d}	100 mg/m ² , ^{b, d}
Ciclo 3 a 8	Día 1	30 mg (2 horas) ^{d, e}	1000 mg/m ² , ^{b, d}	100 mg/m ² , ^{b, d}
Ciclo 9 a 12	Día 1	30 mg (2 horas) ^e	–	–

^a Ver "Pretratamiento con obinituzumab", descrito arriba.

^b Ciclos 1-8: administrar gemcitabina antes de oxaliplatino.

^c En los pacientes que experimenten SLC con la dosis anterior de Columvi, el tiempo de perfusión se puede extender hasta 8 horas (ver sección 4.4).

^d Ciclos 2 a 8: administrar Columvi antes de gemcitabina y oxaliplatino. Gemcitabina y oxaliplatino se pueden administrar el Día 1 o 2.

^e El tiempo de perfusión se puede reducir a 2 horas a criterio del médico, si la perfusión anterior se toleró bien. Si el paciente presentó SLC con una dosis previa, la duración de la perfusión se debe mantener en 4 horas.

Monitorización del paciente

- Cuando se administre Columvi en monoterapia, se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de un posible SLC durante todas las perfusiones de Columvi 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).
- Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de posible SLC durante todas las perfusiones de Columvi y durante al menos 4 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 4 en la sección 4.2).

Después de la administración de Columvi, todos los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de SLC y síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS).

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

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con Columvi en monoterapia durante un máximo de 12 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Cada ciclo dura 21 días.

Se recomienda el tratamiento con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino durante 8 ciclos, seguido de 4 ciclos de Columvi en monoterapia durante un máximo de 12 ciclos de Columvi en total o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes. Cada ciclo es 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 y en la Tabla 3).

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 en la Tabla 3) 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 4.

Tabla 4. Guía de clasificación y manejo del SLC de la ASTCT

Grado¹	Manejo SLC	Para la siguiente perfusión programada de Columvi
Grado 1 Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Si el SLC aparece durante la perfusión: • 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 Si se produce SLC después de la perfusión: • Tratar los síntomas Si el SLC dura más de 48 h después del tratamiento sintomático: • Considerar el uso de corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.	• 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
Grado 2 Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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	Si el SLC aparece durante la perfusión: • Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ Si se produce SLC después de la perfusión: • Tratar los síntomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar el uso de tocilizumab⁴ En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.	• 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 perfusión⁵
Para el Grado 2: 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: • 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 Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas: • 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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: - Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas - Administrar corticosteroides³ - Administrar tocilizumab⁴ Si se produce SLC después de la perfusión: - Tratar los síntomas - Administrar corticosteroides³ - Administrar tocilizumab⁴ En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.	- 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 perfusión⁵ - 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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: - Interrumpir permanentemente el tratamiento con Columvi y tratar los síntomas - Administrar corticosteroides³ - Administrar tocilizumab⁴ En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.	
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: - 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: - 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 Ver sección 4.8 para consultar la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta la aparición de SLC de Grado ≥ 2 tras la administración de dosis de 10 mg y 30 mg de Columvi.

Tratamiento del síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Ante el primer signo de ICANS, en función del tipo y la gravedad, se debe considerar tratamiento de apoyo, evaluación neurológica y la suspensión de la administración de Columvi (ver Tabla 5).

Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha de ICANS, se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 5.

Tabla 5. Guía de clasificación y manejo de ICANS

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 1	ICE ³ 7-9 o nivel de consciencia disminuido ⁴ : se despierta espontáneamente	• Manejar el SLC según la Tabla 4. • Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.	• Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.
		Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
Grado 2	ICE ³ 3-6 nivel de consciencia disminuido ⁴ : se despierta con la voz	• Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. • Si no se observa mejoría tras iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas si no se está ya tomando otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menor, luego disminuir gradualmente.	• Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. • Continuar con el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menor, luego disminuir gradualmente.
		Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario	

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 3	ICE ³ 0-2 o nivel de conciencia disminuido ⁴ : se despierta solo con estímulos táctiles; o convulsiones ⁴ , ya sea: • cualquier crisis clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o • crisis no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención;	• Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. • Además, administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas, si no está tomando ya otros corticosteroides. Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior y, a continuación, luego disminuir gradualmente.	• Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. • Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente.
	o aumento de la presión intracraneal: edema focal/local en las neuroimágenes ⁴	Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS. En el caso de los acontecimientos de ICANS de Grado 3 que no mejoren en un plazo de 7 días, considere la posibilidad de suspender definitivamente Columvi. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario	

Grado ¹	Presentación de los síntomas ²	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 4	ICE³ 0 o nivel de consciencia disminuido⁴, ya sea: - el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o - estupor o coma; o convulsiones⁴, ya sea: - convulsiones prolongadas potencialmente mortales (> 5 minutos), o - convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la situación inicial en el intervalo; o alteraciones motoras⁴: - debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia; o aumento de la presión intracraneal/edema cerebral⁴, con signos/síntomas, como: - edema cerebral difuso en las neuroimágenes, o - postura de descerebración o decorticación, o - parálisis del VI par craneal, o - papiledema, o - tríada de Cushing	- Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4. - Como se ha indicado anteriormente, o considerar la administración de metilprednisolona 1 000 mg al día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con metilprednisolona 1 000 mg al día por vía intravenosa durante 2 o más días.	- Administrar dexametasona⁵ 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas. - Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente. - Alternativamente, considerar la administración intravenosa de metilprednisolona 1 000 mg al día durante 3 días; si los síntomas mejoran, se manejará como se ha indicado anteriormente.
		Suspender definitivamente el tratamiento con Columvi. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Se debe considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación más detallada, según sea necesario. En caso de hipertensión intracraneal o edema cerebral, consultar las guías del centro para su tratamiento.	

¹ Criterios de clasificación por consenso de la ASTCT para la ICANS (Lee 2019).

² El tratamiento se determina por el evento más grave, no atribuible a ninguna otra causa.

³ Si el paciente es capaz de despertarse y realizar una evaluación de **la Encefalopatía Asociada a Células Inmunoefectoras (ICE)**, evaluar:

Orientación (orientado en el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos);

Nominación (nombre 3 objetos, p. ej., señale reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos);

Seguir instrucciones (p. ej., "muéstreme 2 dedos" o "cierre los ojos y saque la lengua" = 1 punto);

Escritura (capacidad de escribir una frase estándar = 1 punto);

Atención (contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10 = 1 punto).

Si el paciente no puede despertarse y no puede realizar la evaluación mediante ICE (ICANS de Grado 4) = 0 puntos.

⁴ Atribuible a ninguna otra causa.

⁵ Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

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 $\leq 1,5 \times$ 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 de menos de 18 años. No se dispone de datos.

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 los estudios NP30179 y GO41944 (STARGLO) fueron pretratados con obinutuzumab para reducir el número de linfocitos B circulante y en órganos linfoides 7 días antes del inicio del tratamiento con Columvi. Todos los pacientes deben recibir premedicación con un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide (ver Tabla 1).

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.

Cuando se administre Columvi en monoterapia, los pacientes deben ser vigilados durante todas las perfusiones de Columvi y durante al menos 10 horas después de finalizar la primera perfusión.

Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, los pacientes deben ser vigilados durante todas las perfusiones de Columvi y durante 4 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 4 (sección 4.2).

Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras

Se han producido casos graves de síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) que podrían ser potencialmente amenazantes para la vida o mortales después del tratamiento con Columvi (ver sección 4.8).

La aparición de ICANS puede ser concomitante con el SLC, tras la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Los signos y síntomas clínicos de ICANS pueden incluir, entre otros, confusión, nivel de consciencia disminuido, desorientación, convulsiones, afasia y disgrafía.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de ICANS tras la administración de Columvi y se deben tratar inmediatamente. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento (ver la *Tarjeta de información para el paciente* más abajo).

Ante los primeros signos o síntomas de ICANS, tratar de acuerdo con las directrices de ICANS que se facilitan en la Tabla 5. El tratamiento con Columvi se debe interrumpir o suspender permanentemente según lo recomendado.

Tarjeta de información para el paciente

El prescriptor debe informar al paciente del riesgo de SLC y ICANS y de los signos y síntomas de SLC y ICANS. Se debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si presentan signos y síntomas de SLC y ICANS. 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 y ICANS 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, incluidas infecciones oportunistas, 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. Administrar antimicrobianos profilácticos, según proceda. 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 y tratar según indicación clínica. 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.

Polisorbatos

Este medicamento contiene 1,25 mg de polisorbato 20 en cada vial de 2,5 ml y 5 mg de polisorbato 20 en cada vial de 10 ml, que equivale a 0,5 mg/ml.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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.

La coadministración de gemcitabina u oxaliplatino no afecta a la farmacocinética (FC) del glofitamab.

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 Columvi y hasta 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 materna. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de glofitamab sobre la producción de leche o su presencia en la leche humana. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche humana. 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 importante.

Debido a la posibilidad de que se produzca ICANS, los pacientes que reciben Columvi corren el riesgo de presentar un nivel de consciencia disminuido (ver sección 4.4). Se debe indicar a los pacientes que eviten conducir o utilizar máquinas durante las 48 horas siguientes a cada una de las dos primeras dosis durante el aumento escalonado de la dosis y en el caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS (confusión, desorientación, nivel de consciencia disminuido) y/o SLC (pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos, hipoxia) hasta la resolución de los síntomas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Columvi en monoterapia

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

Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en ≥ 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 %).

Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron trombocitopenia, síndrome de liberación de citoquinas, neutropenia, anemia, náuseas, neuropatía periférica, diarrea, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, erupción, linfopenia, pirexia y vómitos.

Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron síndrome de liberación de citoquinas (20,3 %), pirexia (6,4 %), neumonía (5,8 %), COVID-19 (5,8 %), trombocitopenia (4,7 %), infección del tracto respiratorio (3,5 %), sepsis (2,3 %), neutropenia febril (2,3 %) y diarrea (2,3 %).

Se produjo la suspensión permanente de Columvi debido a una reacción adversa en el 20,9 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión permanente de Columvi fueron COVID-19 (11,6 %), sepsis (1,2 %) y neumonitis (1,2 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractario al tratamiento con Columvi en monoterapia (n=145) en el estudio NP30179 se enumeran en la Tabla 6. Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento con Columvi (intervalo: 1 a 13 Ciclos).

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractario al tratamiento con Columvi en combinación con gemcitabina a oxaliplatino (n = 172) en el estudio GO41944 (STARGLO) se enumeran en la Tabla 7. Los pacientes recibieron una mediana de 11 ciclos de tratamiento con Columvi (intervalo: 1 a 13 Ciclos).

Las reacciones adversas están enumeradas abajo por la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6. 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	Poco frecuente
	Infección del tracto urinario ⁶	Frecuente	Poco frecuente
	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	Poco frecuente
	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**
	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ¹⁰	Frecuente	Poco frecuente*
	Somnolencia	Frecuente	Poco frecuente
	Temblor	Frecuente	Muy raras**
	Mielitis ¹¹	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Muy frecuente	Muy raras**
	Diarrea	Muy frecuente	Muy raras**
	Náusea	Muy frecuente	Muy raras**
	Hemorragia gastrointestinal ¹²	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Muy raras**
	Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹³	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 de bilirrubina en sangre	Frecuente	Poco frecuente
	Enzima hepática aumentada	Frecuente	Frecuente

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

** No se notificaron acontecimientos de 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 ICANS basados en Lee 2019 e incluyen somnolencia, trastorno cognitivo, estado de confusión, delirio y desorientación.

¹¹ Se produjo mielitis junto con SLC.

¹² Incluye hemorragia gastrointestinal, hemorragia del intestino grueso y hemorragia gástrica.

¹³ Incluye erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, eritema, eritema palmar, prurito y erupción eritematosa.

Tabla 7. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractarios tratados con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	COVID-19 ¹	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones del tracto respiratorio ²	Muy frecuente	Frecuente*
	Neumonía ³	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones por citomegalovirus ⁴	Frecuente	Poco frecuente
	Infecciones por el virus del herpes ⁵	Frecuente	Poco frecuente
	Infección del tracto urinario ⁶	Frecuente	Frecuente
	Sepsis ⁷	Frecuente	Frecuente*
	Infecciones por <i>Candida</i> ⁸	Frecuente	Muy rara**
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Poco frecuente	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Brote tumoral ⁹	Frecuente	Muy rara**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Linfopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas ¹⁰	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia	Muy frecuente	Frecuente
	Hiponatremia	Muy frecuente	Poco frecuente
	Hipomagnesemia	Frecuente	Muy rara**
	Hipocalcemia	Frecuente	Poco frecuente
	Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ¹¹	Muy frecuente	Frecuente
	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras ¹²	Frecuente	Poco frecuente
	Cefalea	Frecuente	Muy rara**
	Temblor	Poco frecuente	Muy rara**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Frecuente	Muy rara*, **
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Poco frecuente
	Dolor abdominal ¹³	Muy frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente	Muy rara**
	Colitis ¹⁴	Frecuente	Frecuente
	Pancreatitis ¹⁵	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹⁶	Muy frecuente	Poco frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ¹⁷	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente	Poco frecuente
Exploraciones complementarias	Aspartato-transaminasa elevada	Muy frecuente	Frecuente
	Alanina-transaminasa elevada	Muy frecuente	Frecuente
	Fosfatasa alcalina en sangre elevada	Muy frecuente	Poco frecuente
	Gamma glutamiltransferasa elevada	Muy frecuente	Frecuente
	Lactatodehidrogenasa en sangre elevada	Muy frecuente	Muy rara**
	Aumento bilirrubina en sangre ¹⁸	Frecuente	Muy rara**
	Enzima hepática aumentada	Poco frecuente	Muy rara**

* Se notificaron reacciones de grado 5. Ver *Descripción de reacciones adversas*.

** No se notificaron acontecimientos de Grado 3-4.

¹ Incluye COVID-19, neumonía por COVID-19 y prueba de SARS-CoV-2 positiva.

² Incluye infección del tracto respiratorio alto, infección del tracto respiratorio bajo, infección del tracto respiratorio e infección bacteriana del tracto respiratorio.

³ Incluye neumonía, neumonía bacteriana y neumonía neumocócica.

⁴ Nueva aparición o reactivación. Incluye infección por citomegalovirus, prueba de citomegalovirus positiva, reactivación de la infección por citomegalovirus y viremia por citomegalovirus.

⁵ Nueva aparición o reactivación. Incluye herpes zóster e infección por virus herpes.

⁶ Incluye infección del tracto urinario y urosepsis.

⁷ Incluye sepsis, sepsis estreptocócica, shock séptico y sepsis enterocócica.

⁸ Incluye candidiasis oral e infección por cándida.

⁹ Incluye brote tumoral y dolor tumoral.

¹⁰ Basado en la clasificación por consenso de la ASTCT (Lee, 2019).

¹¹ Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, disestesia, parestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y polineuropatía.

¹² Incluye estado confusional, delirio e ICANS.

¹³ Incluye dolor abdominal, molestia abdominal, Dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor gastrointestinal.

¹⁴ Incluye colitis, colitis isquémica y enterocolitis.

¹⁵ Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

¹⁶ Incluye erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular, eritema, prurito, erupción eritematosa, urticaria y eritema multiforme.

¹⁷ Incluye artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, mialgia, dolor de cuello, dolor en una extremidad, dolor torácico musculoesquelético y dolor torácico no cardíaco.

¹⁸ Incluye bilirrubina elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las descripciones siguientes se basan en la información sobre las reacciones adversas significativas de Columvi en monoterapia y/o en tratamiento combinado. Los detalles de las reacciones adversas significativas de Columvi cuando se administra en combinación se presentan por separado si se observaron diferencias clínicas relevantes respecto a la administración de Columvi en monoterapia.

Síndrome de liberación de citoquinas

Columvi en monoterapia

Se produjo SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el 67,6 % de los pacientes que recibieron Columvi en monoterapia; se notificó 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 pacientes (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.

Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Se produjo SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el 44,2 % de los pacientes que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino; se notificó SLC de Grado 1 en el 31,4 % de los pacientes, SLC de Grado 2 en el 10,5 % de los pacientes y SLC de Grado 3 en el 2,3 % de los pacientes. El SLC se produjo más de una vez en el 21,5 % (37/172) de los pacientes; 30/37 pacientes presentaron varios episodios de SLC de Grado 1 únicamente. No se produjeron casos de SLC de grado 4 o mortales. 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 (98,7 %), hipotensión (22,4 %), escalofríos (17,1 %) e hipoxia (14,5 %). Los episodios de Grado 3 o superior asociados al SLC fueron hipotensión (6,6 %), hipoxia (5,3 %), pirexia (3,9 %), escalofríos (1,3 %) y diarrea (1,3 %).

Se produjo SLC de cualquier grado en el 34,9 % 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: 4,4 a 54,7 horas) y una mediana de duración de 19,8 horas (intervalo: 2,0 a 168,0 horas); en el 14,4 % 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 22,8 horas (intervalo: 7,4 a 81,2 horas), mediana de duración de 10,6 horas (intervalo: 1,0 a 248,5 horas) y en el 9,3 % de los pacientes tras la dosis de 30 mg en el Ciclo 2, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 23,5 horas (intervalo: 14,7 a 33,4 horas) y una mediana de duración de 18,4 horas (intervalo: 8,3 a 137,0 horas). Se notificó SLC en el 6,7 % de los pacientes en el Ciclo 3 y en el 11,0 % de los pacientes después del Ciclo 3.

Se produjo SLC de grado ≥ 2 en el 10,5 % de los pacientes después de la primera dosis de Columvi (2,5 mg), con una mediana de tiempo hasta el inicio de 12,0 horas (intervalo: 4,4 a 30,5 horas) y una mediana de duración de 42,3 horas (intervalo: 3,5 a 143,7 horas). En la mayoría (14/18) de los pacientes que presentaron SLC de Grado ≥ 2 , el SLC apareció en las 8 horas siguientes al inicio de la primera dosis de Columvi (2,5 mg) o apareció fiebre $\geq 1,5$ horas antes del inicio de otros síntomas de SLC de Grado ≥ 2 . 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 1,8 % de los pacientes, con una mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del episodio de 22,3 horas (intervalo: 7,4 a 22,8 horas) y una mediana de la duración de 37,0 horas (intervalo: 34,8 a 248,5 horas). No se produjeron acontecimientos de SLC de Grado ≥ 2 tras administrar la dosis de 30 mg de Columvi el Día 1 del Ciclo 2. Tres pacientes (2,0 %) presentaron SLC de Grado ≥ 2 después del Ciclo 2 (todos ellos acontecimientos de Grado 2).

En los 172 pacientes, 2 pacientes (1,2 %) presentaron elevaciones en las pruebas de la función hepática (AST y ALT $> 3 \times \text{LSN}$) notificadas simultáneamente con el SLC.

De los 76 pacientes que presentaron un SLC de cualquier grado, 28 pacientes (36,8 %) recibieron tocilizumab, 39 (51,3 %) recibieron corticosteroides y 18 (23,7 %) recibieron tanto tocilizumab como corticosteroides.

De los 22 pacientes que presentaron un SLC de Grado ≥ 2 después de la administración de Columvi, 16 (72,7 %) recibieron tocilizumab, 15 (68,2 %) recibieron corticosteroides y 12 (54,5%) recibieron tanto tocilizumab como corticosteroides. Once pacientes (50,0 %) recibieron oxígeno. Los 4 pacientes (18,2 %) con SLC de Grado 3 recibieron un único vasopresor.

El 19,8 % de los pacientes fueron hospitalizados debido a SLC después de la administración de Columvi y la mediana de la duración de la hospitalización notificada fue de 5 días (intervalo: 2 a 85 días).

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización se notificaron ICANS, incluyendo de Grado 3 o superior. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la ICANS fueron confusión, nivel de consciencia disminuido, desorientación, convulsiones, afasia y disgrafía. Según los datos disponibles, la aparición de toxicidad neurológica fue concomitante con el SLC en la mayoría de los casos.

El tiempo observado hasta la aparición de la mayoría de los casos de ICANS fue de 1-7 días, con una mediana de 2 días después de la dosis más reciente. Solo se notificaron unos pocos eventos que se hubieran producido más de un mes después del inicio de la administración de Columvi.

Infecciones graves

Se notificaron infecciones graves en el 15,9 % de los pacientes que recibieron Columvi en monoterapia. 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.

Se notificaron infecciones graves en el 22,7 % de los pacientes que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en ≥ 2 % de los pacientes fueron neumonía (5,8%), COVID-19 (4,7 %) e infección respiratoria de vías bajas (2,9 %). Se notificaron muertes relacionadas con la infección en el 3,5 % de los pacientes (debido a COVID-19, neumonía, infección del tracto respiratorio y shock séptico). Un paciente (0,6 %) presentaron una infección grave (neumonía) concomitantemente con neutropenia de Grado 3.

Neumonitis

Se notificaron acontecimientos de neumonitis (excluida la neumonía de etiología infecciosa) en 2 pacientes (1,2 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino; ambos acontecimientos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido desde la primera dosis de Columvi hasta el inicio de la neumonitis fue de 168 días (intervalo: 102 a 255 días).

Colitis

Se notificó colitis (Grado 4) en 1 paciente (0,7 %) que recibió Columvi en monoterapia, con un tiempo hasta la aparición de 104 días desde la primera dosis de Columvi.

Se notificaron acontecimientos de colitis (excluidos los acontecimientos de etiología infecciosa) en 4/172 pacientes (2,3 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino. Dos pacientes (1,2 %) presentaron acontecimientos de Grado 3. La mediana del tiempo transcurrido desde la primera dosis de Columvi hasta el inicio de la colitis fue de 154 días (intervalo: 115 a 187 días).

Infecciones oportunistas

Se notificaron acontecimientos de CMV en 6/467 pacientes (1,3 %) que recibieron Columvi en monoterapia, y 1 paciente (0,2 %) presentó coriorretinitis por CMV de Grado 3. Se notificó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en 4/467 pacientes (0,9 %), 3 de los cuales (0,6 %) presentaron acontecimientos de Grado 3.

Se notificaron acontecimientos de CMV en 11 pacientes (6,4 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino, y 1 paciente (0,6 %) presentó viremia por CMV de Grado 3. Se notificó candidiasis oral en 3 pacientes (1,7 %), todos ellos acontecimientos de Grado 1-2. Se notificó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (Grado 3) en 1 paciente (0,6 %), el mismo paciente con viremia por CMV de Grado 3. Se notificó meningitis por *Borellia* (Grado 2) en 1 paciente (0,6 %).

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 que recibieron Columvi en monoterapia. 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 que recibieron Columvi en monoterapia, 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 pacientes (18,2 %) recibieron analgésicos, 6 pacientes (54,5 %) recibieron corticosteroides y analgésicos, incluidos los derivados de la morfina, 1 paciente (9,1 %) recibió corticosteroides y antieméticos y 2 pacientes (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 %) que recibieron Columvi en monoterapia 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.

Efectos farmacodinámicos

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. El porcentaje de pacientes con depleción de linfocitos B aumentó al 100 % (94/94) después del pretratamiento con obinutuzumab antes del inicio del tratamiento con Columvi, y el recuento de linfocitos B se mantuvo bajo 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.

En el estudio GO41944 (STARGLO), el 63,9 % (115/180) de los pacientes ya presentaban una depleción de linfocitos B (< 70 células/ μ l) antes del tratamiento previo con obinutuzumab. La proporción de pacientes con depleción de linfocitos B aumentó al 79,4 % (143/180) después del pretratamiento con obinutuzumab antes del inicio del tratamiento con Columvi, y el recuento de linfocitos B se mantuvo bajo durante el tratamiento con Columvi.

Electrofisiología cardíaca

En el estudio NP30179, 16/145 pacientes expuestos a Columvi 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.

En el estudio GO41944 (STARGLO), 16/172 pacientes expuestos a Columvi presentaron un valor de QTc posterior al inicio > 450 ms. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a una prolongación del intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

LBDCG en recaída o refractario

Columvi en monoterapia

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 ≥ 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 (CrCl < 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 macrofágica/linfocitosis hemofagocítica, antecedentes de alotrasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante previo de órganos o transaminasas hepáticas $\geq 3 \times$ 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 (LBAG) u otra histología transformado del linfoma folicular, el 7,4 % presentaba un LBAG y el 5,6 % presentaba linfoma mediastínico primario de linfocitos B grandes (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 (CRI) 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 8.

Tabla 8: 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).

Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

La eficacia de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (Columvi+GemOx) se evaluó en el estudio GO41944 (STARGLO), un ensayo clínico abierto, multicéntrico, aleatorizado en el que participaron 274 pacientes con LBDCG no especificado de otra manera (LBDCG NOS) en recaída o refractario.

El estudio incluyó pacientes con LBDCG NOS que habían recibido una única línea de tratamiento previa y que no eran candidatos a un trasplante autólogo de células madre (TACM) o que habían recibido ≥ 2 tratamientos previos. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG ≤ 2 , CrCl ≥ 30 ml/min, transaminasas hepáticas $\leq 2,5 \times$ LSN, sin cardiopatía significativa (como cardiopatía de

clase III o IV de la New York Heart Association, infarto de miocardio en los últimos 3 meses, arritmias inestables o angina inestable) y sin linfoma del SNC actual o historia previa o enfermedad en el SNC, sin enfermedad autoinmunitaria activa que precisara tratamiento inmunodepresor, sin infecciones activas (es decir, infección activa crónica por Epstein Barr (CAEBV), hepatitis B o hepatitis C activa), y sin antecedentes de los siguientes: VIH, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfohistiocitosis hemofagocítica, antecedentes de trasplante alogénico de células madre o de trasplante de órganos.

Se excluyó a los pacientes con LBAG, LBPM o antecedentes de transformación de enfermedad indolente a LBDCG

Los pacientes que recibieron una única línea de tratamiento previa no se consideraron candidatos a trasplante si cumplían al menos uno de los siguientes criterios: edad ≥ 70 años, estado funcional ECOG 2, fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40 %, respuesta insuficiente a la terapia de rescate previa al TACM, CrCl ≤ 45 ml/min, otras enfermedades concomitantes o criterios que impidan el uso del trasplante conforme a la práctica habitual local o según la opinión del investigador, o negativa del paciente a recibir quimioterapia de dosis altas y/o un trasplante.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir Columvi+GemOx (n = 183) o rituximab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (R-GemOx; n = 91) durante 8 ciclos, seguido de 4 ciclos adicionales de Columvi en monoterapia en los pacientes del grupo de Columvi+GemOx. La aleatorización se estratificó en función del número de líneas previas de tratamiento sistémico para el LBDCG (1 frente a ≥ 2) y el resultado del último tratamiento sistémico (recaída frente a refractario).

En el grupo de Columvi+GemOx, los pacientes recibieron pretratamiento con obinutuzumab en el Día 1 del Ciclo 1 seguido de 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 gemcitabina (1000 mg/m²) y el oxaliplatino (100 mg/m²) se administraron por vía intravenosa el Día 2 del Ciclo 1 y luego el Día 1 de los ciclos posteriores, hasta el Ciclo 8. La duración de cada ciclo fue de 21 días en ambos grupos. Los pacientes recibieron una mediana de 11 ciclos de tratamiento con Columvi (intervalo: de 1 a 13 ciclos); el 64,5 % recibieron 8 o más ciclos y el 44,8 % recibieron 12 ciclos de tratamiento con Columvi.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron las siguientes: mediana de edad de 68 años (intervalo: 20-88 años), con un 62,8 % de 65 años de edad o más y un 23,7 % de 75 años de edad o más; 57,7 % de varones; 42 % de raza blanca, 50 % de raza asiática y 1,1 % de raza negra o afroamericanos; 5,8 % de raza hispana o latina; y estado funcional ECOG de 0 (43,3 %), 1 (46,6 %) o 2 (10,1 %). La mayoría de los pacientes (62,8 %) habían recibido 1 línea previa de tratamiento sistémico; el 37,2 % de los pacientes habían recibido 2 o más líneas previas. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa y la mayoría (98,5 %) habían recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD20; el 7,7 % de los pacientes habían recibido tratamiento con células CART y el 4,0 % habían recibido un trasplante autólogo de células madre. La mayoría de los pacientes (66,8 %) tenían un cáncer resistente al tratamiento; el 55,8 % tenían un cáncer primario resistente al tratamiento y el 60,6 % eran resistentes a su último tratamiento previo. Los motivos más frecuentes por los que los pacientes no se consideraron candidatos a trasplante fueron la edad (42,3 %), la negativa del paciente a recibir quimioterapia de dosis altas y/o un trasplante (34,7 %) y una respuesta insuficiente a la terapia de rescate (9,9 %).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). En el momento del análisis principal especificado a priori, se observó una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes aleatorizados al grupo de Columvi+GemOx en comparación con los pacientes aleatorizados al grupo de R-GemOx (HR 0,59; IC del 95 %: 0,40; 0,89; valor de p = 0,011). La mediana de la SG en el grupo de R-GemOx fue de 9,0 meses (IC del 95 %: 7,3; 14,4) y no se alcanzó en el grupo de Columvi+GemOx (IC del 95 %: 13,8; NE.). Se observaron también mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de RC, según la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI), con Columvi+GemOx en comparación con R-GemOx. La

mediana de la SLP fue de 12,1 meses (IC del 95 %: 6,8; 18,3) en el grupo de Columvi+GemOx frente a 3,3 meses (IC del 95 %: 2,5; 5,6) en el grupo de R-GemOx (HR 0,37, IC del 95 %: 0,25; 0,55; valor de $p < 0,001$). La tasa de respuesta completa fue del 50,3 % con Columvi+GemOx frente a un 22,0 % con R-GemOx, una diferencia del 28,3 % (valor de $p < 0,001$).

Los resultados de supervivencia global, SLP y RC de un análisis actualizado realizado después de 10,5 meses adicionales de seguimiento siguen demostrando el beneficio de la combinación Columvi+GemOx en comparación con la combinación R-GemOx. Los resultados principales se resumen en la Tabla 9. En la Figura 1 y la Figura 2 se presentan las gráficas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP del análisis actualizado, respectivamente. Un análisis exploratorio de subgrupos en el momento del análisis actualizado mostró un cociente de riesgos instantáneos para la SG de 1,09 (IC del 95 %: 0,54; 2,18) y un cociente de riesgos instantáneos para la SLP de 0,84 (IC del 95 %: 0,44; 1,59) para los pacientes reclutados en Europa.

Tabla 9. Eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario tratados con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (población de análisis ITT)

Variable de eficacia	Análisis actualizado (mediana del periodo de observación = 20,7 meses)	
	Columvi+GemOx n = 183	R-GemOx n = 91
Supervivencia global		
Número (%) de muertes	80 (43,7)	52 (57,1)
Mediana (IC del 95 %), meses	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,43; 0,88)	
Supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI		
Número (%) de pacientes con evento	90 (49,2)	54 (59,3)
Mediana (IC del 95 %), meses	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (IC del 95 %)	0,40 (0,28; 0,57)	
Tasa de respuesta completa evaluada por el CRI		
Pacientes con respuesta (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Tasa de respuesta objetiva evaluada por el CRI		
Pacientes con respuesta (%) (RC, RP)	125 (68,3)	37 (40,7)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %)	27,7 % (14,7; 40,6)	

IC = intervalo de confianza; HR = cociente de riesgos instantáneos; NE = no estimable

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio GO41944 (STARGLO, análisis actualizado; población de análisis ITT)

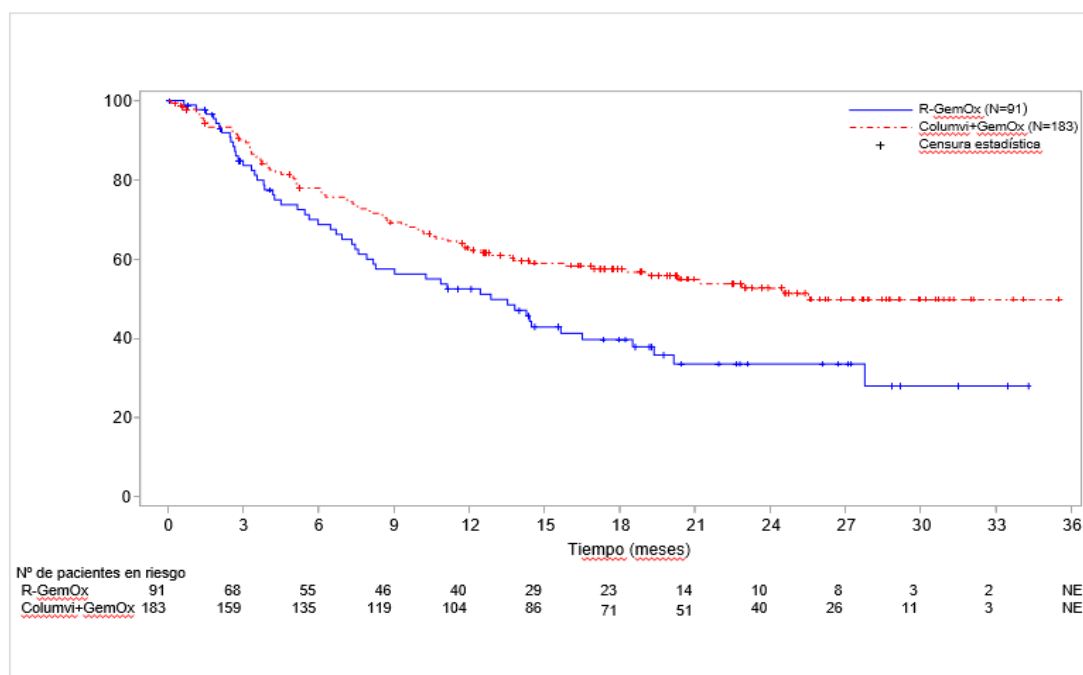
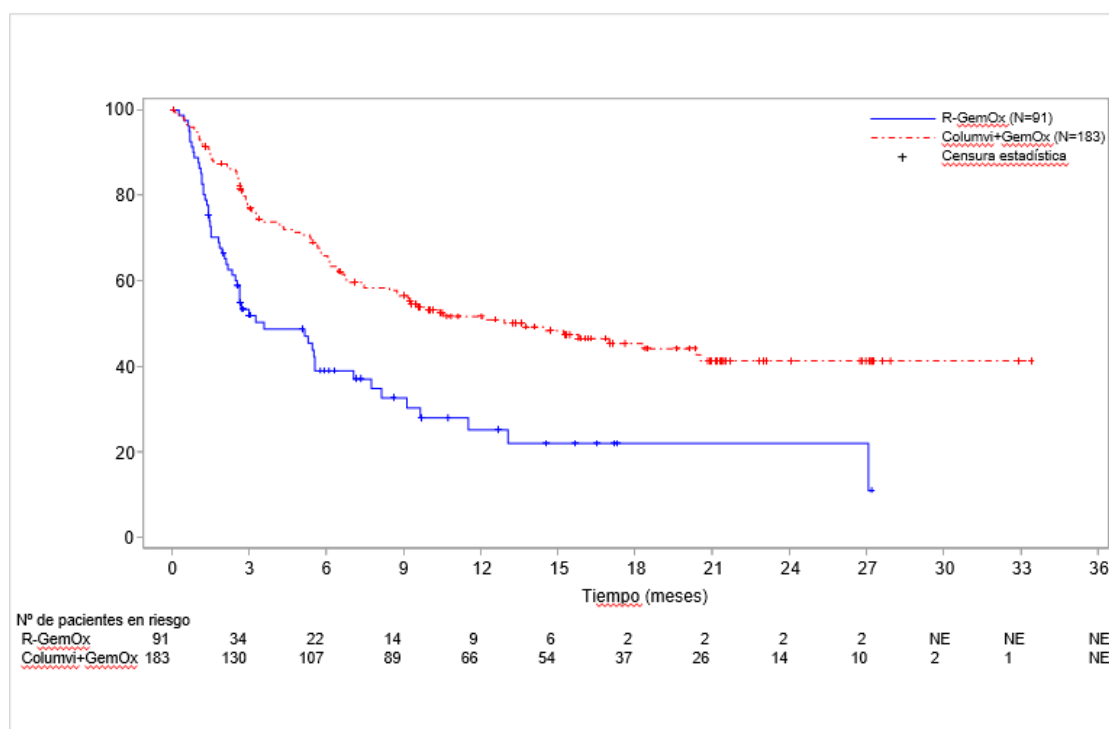


Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el IRC en el estudio GO41944 (STARGLO, análisis actualizado; población de análisis ITT)



Inmunogenicidad

De los 608 pacientes de todos los estudios, solo 4 pacientes (0,7 %) 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 extraer 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).

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 3,34 l, valor próximo al volumen sérico total. El volumen de distribución en el compartimiento periférico fue de 2,35 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 0,633 l/día y la vía de aclaramiento variable del tiempo inicial fue de 0,814 l/día, con una disminución exponencial con el tiempo ($K_{des} \sim 1,5$ l/día). La semivida de eliminación estimada desde el valor inicial del aclaramiento total hasta el aclaramiento independiente del tiempo solamente se estimó en 0,471 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 7,92 días (media geométrica, IC 95%: 4,69, 11,90).

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 (CrCl 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 niveles bajos 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

Histidina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Metionina
Sacarosa
Polisorbato 20 (E 432)
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 Periodo de validez

Vial sin abrir

30 meses.

Solución diluida para perfusión intravenosa

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, la solución diluida 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 (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

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 y otras manipulaciones

La solución diluida de Columvi se puede administrar mediante perfusión en bolsa intravenosa (todas las dosis) o mediante perfusión con jeringa intravenosa (solo para la dosis de 2,5 mg).

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.

Preparación de la bolsa de perfusión intravenosa

- 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 10, 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 10). 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 10. Dilución de Columvi para perfusión con bolsa intravenosa

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 concentrado 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

Preparación de la jeringa de perfusión intravenosa (solo para la dosis de 2,5 mg)

Utilizar un método de dos jeringas con un conector para preparar la dosis. El volumen final de la solución diluida es de 25 ml.

- Extraer 22,5 ml 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 %) de una bolsa de perfusión con una jeringa del tamaño adecuado (p. ej., 30 ml).

- Extraer con una aguja estéril 2,5 ml de concentrado de Columvi del vial a una segunda jeringa. Deseche todo el producto que quede en el vial.
- Acoplar un conector a las dos jeringas y transferir el concentrado de Columvi a la jeringa que contiene la solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o la solución inyectable de cloruro sódico de 4,5 mg/ml (0,45 %). La concentración final de glofitamab tras la dilución debe ser de 0,1 mg/ml.
- Desconectar las jeringas. Introducir aire en la jeringa que contiene la solución diluida de Columvi y cerrarla.
- Invertir suavemente la jeringa para mezclar la solución, evitando que se produzca demasiada espuma. No agitar.
- Eliminar las burbujas de aire de la jeringa antes de la administración.

Administración

Administrar únicamente en perfusión intravenosa.

No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o bolo intravenoso.

Administrar como perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión específica utilizando una bomba de perfusión intravenosa o una bomba de jeringa durante un máximo de 8 horas.

Cuando la bolsa o jeringa de perfusión de Columvi esté vacía, asegúrese de que se administra toda la dosis de Columvi despejando la vía de infusión con una bolsa o jeringa de infusión que contenga solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o solución inyectable de cloruro sódico de 4,5 mg/ml (0,45 %). Continuar la perfusión a la misma velocidad según la Tabla 2

Incompatibilidades

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. Cuando se diluye con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de perfusión intravenosa de PVC. Cuando se diluye con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %), Columvi es compatible con jeringas compuestas por PP.

No se han observado incompatibilidades con los equipos de perfusión con superficies en contacto con el producto de poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadieno (PB), polieteruretano (PEU), policarbonato (PC), silicona, politetrafluoroetileno (PTFE) o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), 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: 7 de julio de 2023
Fecha de la última renovación: 8 de mayo de 2025

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**

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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 IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs 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.

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 y del ICANS 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 y/o de ICANS.
- 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 y ICANS 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 y ICANS 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 y ICANS.

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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Histidina, Histidina clorhidrato monohidrato, Metionina, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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 ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Histidina, Histidina clorhidrato monohidrato, Metionina, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

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

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). Columvi se puede administrar solo (en monoterapia) o con otros medicamentos llamados quimioterapia.

- Columvi se administra en monoterapia cuando el cáncer ha reaparecido (recaída) o no respondió a tratamientos previos (refractario) y han recibido dos o más tratamientos previos
- Columvi se administra con los medicamentos gemcitabina y oxaliplatino cuando el cáncer ha reaparecido (recaída) o no ha respondido a tratamientos previos (resistencia) y no se puede recibir un trasplante de células madre.

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 use Columvi

- si es alérgico al glofitamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico al obinutuzumab, otro medicamento que se administra antes de iniciar el tratamiento con Columvi (ver también la sección 3 "Cómo se administra Columvi"), o a alguno 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 empezar a usar 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 neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras:** efectos sobre el sistema nervioso. Los síntomas incluyen sensación de confusión, desorientación, disminución de la alerta, convulsiones o dificultad para escribir y/o hablar. Se requiere una estrecha vigilancia.

- **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 y hierbas medicinales.

Embarazo y anticoncepción

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar 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 humana y pudiera afectar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

Columvi puede influir en su capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar cualquier herramienta o máquina.

No conduzca, no utilice herramientas ni utilice máquinas durante al menos 48 horas después de cada una de sus dos primeras dosis de Columvi o si desarrolla síntomas de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (como sensación de confusión, desorientación, disminución de la alerta, convulsiones o dificultad para escribir y/o hablar) y/o síntomas del síndrome de liberación de citoquinas (como fiebre, latido cardíaco rápido, mareos o aturdimiento, escalofríos o dificultad para respirar). Si actualmente tiene estos síntomas, evite estas actividades y póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico. Ver sección 4 para mayor información sobre los efectos adversos.

Columvi contiene polisorbatos

Este medicamento contiene 1,25 mg de polisorbato 20 en cada vial de 2,5 ml y 5 mg de polisorbato 20 en cada vial de 10 ml, que equivale a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Columvi

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

Medicamentos administrados antes del 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 le vigilará durante todas las infusiones de Columvi y ajustará el tiempo necesario para la perfusión dependiendo de cómo responda al tratamiento.

- Su primera perfusión se administrará durante 4 horas. Cuando se administre Columvi en monoterapia, su médico le vigilará cuidadosamente durante la primera perfusión y durante las 10 horas siguientes a su finalización. Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, su médico le vigilará estrechamente durante la primera perfusión y durante 4 horas después de finalizar la perfusión. 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
- **Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (frecuente):** los síntomas pueden consistir, entre otros, en confusión, desorientación, disminución de la alerta, convulsiones o dificultad para escribir y/o hablar
- **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:

Columvi utilizado solo

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), que puede afectar a la capacidad del organismo para combatir las infecciones
- 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 hasta 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de la médula espinal (mielitis), que puede causar debilidad o entumecimiento muscular
- inflamación del intestino grueso (colitis), que puede causar dolor abdominal, deposiciones con sangre y necesidad imperiosa de defecar

Columvi utilizado en combinación con medicamentos contra el cáncer

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

- disminución de los niveles en sangre de:
 - plaquetas (un tipo de célula sanguínea; trombocitopenia), que pueden causar hematomas o sangrado
 - 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
 - linfocitos (un tipo de glóbulos blancos; linfopenia), que puede afectar a la capacidad del organismo para combatir las infecciones
- sensación de mareo (náusea)
- entumecimiento, sensación de hormigueo, sensación de ardor, dolor, molestias o debilidad y/o dificultad para caminar (neuropatía periférica)
- diarrea
- aumento de los niveles, medidos en los análisis de sangre, de enzimas hepáticas
- erupción
- fiebre
- vómitos
- dolor en los músculos y en los huesos
- dolor abdominal (de tripa)
- estreñimiento
- niveles bajos en los análisis de sangre de potasio (hipopotasemia) o sodio (hiponatremia)
- infección por COVID-19 causada por un virus llamado coronavirus (SARS-CoV-2)
- infección pulmonar (neumonía), que puede causar fiebre, tos y dificultad para respirar
- infecciones del tracto respiratorio, como moqueo, garganta irritada, infecciones de los senos y resfriados de pecho

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- niveles bajos en los análisis de sangre de magnesio, calcio o fosfato
- infecciones víricas nuevas o recurrentes, como herpes e infección por citomegalovirus
- infecciones bacterianas, como infección del tracto urinario
- infección de la sangre (septicemia), que puede causar fiebre, escalofríos y confusión
- infección producida por hongos
- aumento de los niveles en sangre de: bilirrubina, que puede causar coloración amarillenta de la piel o los ojos
- fiebre con niveles bajos de neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- inflamación del intestino grueso (colitis), que puede causar dolor abdominal, deposiciones con sangre y necesidad imperiosa de defecar
- inflamación del páncreas
- inflamación de los pulmones (neumonitis), que puede causar tos y dificultad para respirar

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

- temblores
- enzimas hepáticas aumentadas (en los análisis clínicos), lo que puede ser un signo de inflamación del hígado
- infección pulmonar (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*)

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, 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 Columvi

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de la conservación de este medicamento y de la correcta eliminación del producto no utilizado. Esta 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 (entre 2 °C y 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 glofitamab (en 10 ml de concentrado) a una concentración de 1 mg/ml
- Los demás componentes son: histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, metionina, sacarosa, polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Columvi contiene polisorbatos”).

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

Responsable de la fabricación

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

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

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел.: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda 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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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:

La solución diluida de Columvi se puede administrar mediante perfusión en bolsa intravenosa (todas las dosis) o mediante perfusión con jeringa intravenosa (solo para la dosis de 2,5 mg).

Columvi se debe administrar en perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión 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.

Preparación de la bolsa de perfusión intravenosa

- 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 con bolsa intravenosa

Dosis de Columvi que se debe administrar	Tamaño de la bolsa de perfusión	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

Preparación de la jeringa de perfusión intravenosa (solo para la dosis de 2,5 mg)

Utilizar un método de dos jeringas con un conector para preparar la dosis. El volumen final de la solución diluida es de 25 ml.

- Extraer 22,5 ml 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 %) de una bolsa de perfusión con una jeringa del tamaño adecuado (p. ej., 30 ml).
- Extraer con una aguja estéril 2,5 ml de concentrado de Columvi del vial a una segunda jeringa. Deseche todo el producto que quede en el vial.

- Acoplar un conector a las dos jeringas y transferir el concentrado de Columvi a la jeringa que contiene la solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o la solución inyectable de cloruro sódico de 4,5 mg/ml (0,45 %). La concentración final de glofitamab tras la dilución debe ser de 0,1 mg/ml.
- Desconectar las jeringas. Introducir aire en la jeringa que contiene la solución diluida de Columvi y cerrarla.
- Invertir suavemente la jeringa para mezclar la solución, evitando que se produzca demasiada espuma. No agitar.
- Eliminar las burbujas de aire de la jeringa antes de la administración.

Administración

Administrar únicamente en perfusión intravenosa.

No se debe administrar en inyección intravenosa rápida o bolo intravenoso.

Administrar como perfusión intravenosa a través de una vía de perfusión específica utilizando una bomba de perfusión intravenosa o una bomba de jeringa intravenosa durante un máximo de 8 horas.

Cuando la bolsa o jeringa de perfusión de Columvi esté vacía, asegúrese de que se administra toda la dosis de Columvi despejando la vía de infusión con una bolsa o jeringa de infusión que contenga solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o solución inyectable de cloruro sódico de 4,5 mg/ml (0,45 %). Continuar la perfusión a la misma velocidad.

Incompatibilidades

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. Cuando se diluye con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de perfusión intravenosa compuestas de PVC.

Cuando se diluye con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %), Columvi es compatible con jeringas compuestas por PP.

No se han observado incompatibilidades con los equipos de perfusión con superficies en contacto con el producto de poliuretano (PUR), PVC, PE polibutadieno (PB), polieteruretano (PEU), policarbonato (PC), silicona, politetrafluoroetileno (PTFE) o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), 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.