

COLUMVI

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Columvi exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL MEDICAMENTO

Otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo fármaco.

Código ATC: **L01FX28**

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para **perfusión.**

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: glofitamab.

COLUMVI es una solución límpida, incolora, sin conservantes, que se suministra en viales unidosis que contienen:

- 2,5 mg de glofitamab/2,5 **mL** a la concentración de 1 mg/**mL**,
- 10 mg de glofitamab/10 **mL** a la concentración de 1 mg/**mL**.

Excipientes: **L-Histidina, Clorhidrato de L-Histidina monohidrato, L-Metionina, D-Sacarosa, Polisorbato 20, agua para inyectables c.s.p.**

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

El tratamiento con COLUMVI solo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el **diagnóstico y** tratamiento de pacientes con cáncer y que tenga acceso al apoyo médico adecuado para tratar reacciones **adversas graves** asociadas al síndrome de liberación de citocinas (SLC) **y el syndrome 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 usarla si se produjera un SLC. Además, debe estar garantizado el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab. Véase el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

Pretratamiento con obinutuzumab

Todos los pacientes deben recibir una dosis única de 1000 mg de obinutuzumab en el día 1 del ciclo 1 (7 días antes de iniciar el tratamiento con COLUMVI); véanse la Tabla 2 y el epígrafe *Dosis diferidas u omitidas*. Esto es necesario para reducir los linfocitos B circulantes y del tejido linfático y, en consecuencia, disminuir el riesgo de SLC.

El obinutuzumab debe administrarse en una **perfusión** intravenosa (i.v.) a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de **perfusión** puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h.

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

Premedicación y medicación profiláctica

Profilaxis del síndrome de liberación de citocinas

COLUMVI debe administrarse a pacientes bien hidratados. En la Tabla 1 se presenta un resumen de la premedicación **recomendada** para reducir el riesgo de SLC (véase el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Tabla 1 Premedicación antes de la perfusión de COLUMVI para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas

Ciclo de tratamiento (día)	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1 (día 8, día 15); Ciclo 2 (día 1); Ciclo 3 (día 1)	Todos los pacientes	Glucocorticoid e i.v. ^a	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la <u>perfusión</u> de COLUMVI.
		Analgésico/ antipirético por vía oral ^b	Al menos 30 minutos antes de la <u>perfusión</u> de COLUMVI.
		Antihistamínic o ^c	
Todas las <u>perfusiones infusiones</u> posteriores	Todos los pacientes	Analgésico/ antipirético por vía oral ^b	Al menos 30 minutos antes de la <u>perfusión</u> de COLUMVI.
		Antihistamínic o ^c	
	Pacientes que presentaron un SLC con una dosis previa	Glucocorticoid e i.v. ^{a, d}	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la <u>perfusión</u> de COLUMVI.

a 20 mg de dexametasona o 100 mg de prednisona/prednisolona u 80 mg de metilprednisolona.

b Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.

c Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

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

Posología recomendada

La administración de COLUMVI comienza con un esquema de administración de dosis crecientes (diseñado para reducir el riesgo de SLC) hasta llegar a la dosis recomendada de 30 mg.

Esquema de administración de dosis crecientes de COLUMVI

COLUMVI debe administrarse en perfusión i.v. según un esquema de administración de dosis crecientes hasta llegar a la dosis recomendada de 30 mg (tal como se muestra en la Tabla 2), después de finalizar el pretratamiento con obinutuzumab en el día 1 del ciclo 1. Cada ciclo es de 21 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Tabla 2 Esquema de administración de dosis crecientes de COLUMVI en monoterapia para pacientes adultos con LBDCG en recaída o refractario.

Ciclo de tratamiento, día ^a		Dosis de COLUMVI	Duración de la perfusión
Ciclo 1 (Pretratamiento y dosis crecientes)	Día 1	Pretratamiento con obinutuzumab ^b	4 horas ^c
	Día 8	2,5 mg	
	Día 15	10 mg	
Ciclo 2	Día 1	30 mg	
Ciclos 3-12	Día 1	30 mg	2 horas ^d

a Cada ciclo de tratamiento es de 21 días.

b Véase el epígrafe *Pretratamiento con obinutuzumab*, más atrás.

c En los pacientes que hayan presentado un SLC con la dosis previa de COLUMVI, la duración de la **perfusión** puede ampliarse hasta las 8 horas (véanse la Tabla 3 y el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

d Según el criterio del médico, si la **perfusión** previa se toleró bien. Si el paciente presentó un SLC con una dosis previa, la duración de la **perfusión** debe mantenerse en 4 horas.

Vigilancia después de la **perfusión**

- Se debe vigilar a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de un posible SLC durante la **perfusión** y durante al menos 10 horas después de finalizar la **perfusión** de la primera dosis de COLUMVI (2,5 mg en el día 8 del ciclo 1).
- Se debe vigilar a los pacientes que hayan presentado un SLC de grado ≥2 en la **perfusión** previa hasta finalizar la **perfusión** actual. Véase la Tabla 3.

Se debe vigilar a todos los pacientes por si presentan signos y síntomas de SLC o toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (**ICANS**), tras la administración de Columvi. Se debe asesorar a todos los pacientes respecto al riesgo de presentar un SLC o toxicidad neurológica, incluido el **ICANS**, y sus signos y síntomas, y recomendarles que contacten de inmediato con el profesional sanitario que les atiende si presentan signos y síntomas de SLC o toxicidad neurológica, incluido el **ICANS**, en cualquier momento.

Duración del tratamiento

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

Dosis diferidas u omitidas

Durante la administración de dosis crecientes (administración semanal):

- Tras el pretratamiento con obinutuzumab, si la dosis de 2,5 mg de COLUMVI se retrasa más de 1 semana, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

- Tras administrar la dosis de 2,5 mg o de 10 mg de COLUMVI, si hay un periodo sin tratamiento con COLUMVI de 2-6 semanas, se debe repetir la última dosis tolerada de COLUMVI y después reanudar el esquema de administración de dosis crecientes previsto.
- Tras administrar la dosis de 2,5 mg o de 10 mg de COLUMVI, si hay un periodo sin tratamiento con COLUMVI superior a 6 semanas, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab y el esquema de administración de dosis crecientes de COLUMVI (véase el ciclo 1 en la Tabla 2).

Después del ciclo 2 (dosis de 30 mg):

- Si hay un periodo sin tratamiento con COLUMVI superior a 6 semanas entre ciclos, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab y el esquema de administración de dosis crecientes de COLUMVI (véase el ciclo 1 en la Tabla 2) y después reanudar el ciclo de tratamiento previsto (dosis de 30 mg).

Preparación y administración de COLUMVI

Preparación

Antes de la administración i.v., un profesional sanitario debe diluir COLUMVI usando una técnica aséptica. Véase el apartado 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*.

Administración

- COLUMVI debe administrarse en **perfusión** i.v. a través de una línea de **perfusión** reservada para tal fin.
- No se debe administrar COLUMVI en inyección i.v. lenta o rápida (en embolada).
- No se debe mezclar COLUMVI con otros fármacos.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de COLUMVI.

Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas

Se debe identificar el SLC basándose en su presentación clínica (véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones*). Se debe evaluar a los pacientes en busca de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. Si se sospecha un SLC, se debe tratar según las recomendaciones de tratamiento basadas en la clasificación de consenso de la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* [ASTCT] que se presenta en la Tabla 3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Tabla 3 Clasificación del SLC y orientación para el tratamiento del SLC de la ASTCT

Grado ^a	Tratamiento del SLC	Para la siguiente perfusión programada de COLUMVI
Grado 1 Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)	<p>Si se produce un SLC durante la <u>perfusión</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la perfusión y tratar los síntomas. • Cuando los síntomas se resuelvan, reiniciar la perfusión a una velocidad menor. • Si los síntomas reaparecen, suspender definitivamente la perfusión actual. <p>Si se produce un SLC después de la <u>perfusión</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas. <p>Si el SLC se mantiene durante >48 horas después del tratamiento sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar los corticoesteroides^c. • Considerar el uso de tocilizumab^d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la perfusión siguiente. • Considerar una velocidad de perfusión menor^b.
Grado 2 Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), o hipotensión que no requiera vasopresores o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a bajo flujo mediante cánula nasal u oxígeno indirecto	<p>Si se produce un SLC durante la <u>perfusión</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas. • Administrar corticoesteroides^c. • Considerar el tocilizumab^d. <p>Si se produce un SLC después de la <u>perfusión</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas. • Administrar corticoesteroides^c. • Considerar el uso de tocilizumab^d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la perfusión siguiente. • Considerar una velocidad de perfusión menor^b. • Vigilar a los pacientes después de la perfusión^{e, f}.
<p>Para el SLC de grado 2: Uso de tocilizumab</p> <p>No administrar más de 3 dosis de tocilizumab^d en un periodo de 6 semanas.</p> <p>Si no se usó previamente tocilizumab o si se usó 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar la primera dosis de tocilizumab^d. • Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab^d. • Después de administrar 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunosupresor alternativo <p>Si se han usado 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar solo 1 dosis de tocilizumab. • Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunosupresor alternativo 		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Grado ^a	Tratamiento del SLC	Para la siguiente perfusión programada de COLUMVI
Grado 3 Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), o hipotensión que requiera un vasopresor (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a alto flujo mediante cánula nasal, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de tipo Venturi	<p>Si se produce un SLC durante la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender la perfusión actual y tratar los síntomas. • Administrar corticoesteroides^c. • Administrar tocilizumab^d. <p>Si se produce un SLC después de la perfusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar los síntomas. • Administrar corticoesteroides^c. • Administrar tocilizumab^d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la perfusión siguiente. • Considerar una velocidad de perfusión menor^b. • Vigilar a los pacientes después de la perfusión e, f. • Si se vuelve a producir un SLC de grado ≥ 3 en la siguiente perfusión, se debe detener la perfusión de inmediato y retirar permanentemente COLUMVI .
Grado 4 Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), o hipotensión que requiera varios vasopresores (excluida la vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno mediante presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)	<p>Si se produce un SLC durante la perfusión o después:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirar permanentemente el tratamiento con COLUMVI y tratar los síntomas. • Administrar corticoesteroides^c. • Administrar tocilizumab^d. 	
<p>Para el SLC de grado 3 y grado 4: Uso de tocilizumab No administrar más de 3 dosis de tocilizumab^d en un periodo de 6 semanas.</p> <p>Si no se usó previamente tocilizumab o si se usó 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar la primera dosis de tocilizumab^d. 		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Grado ^a	Tratamiento del SLC	Para la siguiente perfusión programada de COLUMVI
	<ul style="list-style-type: none"> • Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas o si el SLC progresá rápidamente, administrar la segunda dosis de tocilizumab^d. • Después de administrar 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo <u>o</u> un tratamiento inmunosupresor alternativo <p>Si se han usado 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar solo 1 dosis de tocilizumab. • Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas o si el SLC progresá rápidamente, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo <u>o</u> un tratamiento inmunosupresor alternativo 	

- a Criterios de la clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
- b La duración de la **perfusión** puede ampliarse hasta las 8 horas, si fuera adecuado para ese ciclo (véase la Tabla 2).
- c Corticoesteroides (por ejemplo, 10 mg de dexametasona i.v., 100 mg de prednisolona i.v., 1-2 mg/kg de metilprednisolona i.v. al día, o su equivalente).
- d Tocilizumab en dosis de 8 mg/kg i.v. (sin superar los 800 mg).
- e El 5,2 % de los pacientes, se registraron casos de SLC de grado ≥2 tras administrar COLUMVI en dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo (desde el inicio de la **perfusión**) de 26,2 horas (intervalo: 6,7 - 144,2 horas).
- f En un paciente (0,8 %) se registró un SLC de grado ≥ 2 tras administrar COLUMVI en dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, con un tiempo transcurrido hasta el inicio de 15,0 horas.

Manejo de la toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (**ICANS!**)

La toxicidad neurológica, incluido el **ICANS**, debe identificarse en función de las manifestaciones clínicas (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluido el **ICANS**, y en función del tipo y la intensidad de dicha toxicidad neurológica, se debe considerar tratamiento de apoyo, evaluación de neurología y suspensión de la administración de Columvi según la Tabla 4. Se deben descartar otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha un **ICANS**, se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Tabla 4 Directrices sobre el manejo de la toxicidad neurológica^a, incluido el **ICANS^b**

Grado ^{a,b}	Medidas
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con Columvi y vigilar los síntomas de toxicidad neurológica. Si el ICANS es de grado 1,^b considerar una dosis única de 10 mg de dexametasona, si no se están tomando otros corticoesteroides.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de Columvi hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a un grado 1 o a la situación inicial.^{c,d} Proporcionar tratamiento de apoyo y considerar una consulta y una evaluación neurológicas. Si el ICANS es de grado 2,^b tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 12 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente.
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de Columvi hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a un grado 1 o a la situación inicial durante al menos 7 días.^{d,e} En caso de eventos neurológicos de grado 3 que duren más de 7 días, considerar la suspensión permanente de Columvi. Proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, y considerar una consulta y una evaluación neurológicas. Si el ICANS es de grado 3,^b tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente. Considerar la posibilidad de medicación anticonvulsiva no sedante para la profilaxis de las convulsiones hasta la resolución del ICANS. Usar medicamentos anticonvulsivos para el manejo de las convulsiones según sea necesario.
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspender definitivamente la administración de Columvi. Proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, y considerar una consulta y una evaluación neurológicas. Si el ICANS es de grado 4,^b tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente. Considerar la posibilidad de medicación anticonvulsiva no sedante para la profilaxis de las convulsiones hasta la resolución del ICANS. Usar medicamentos anticonvulsivos para el manejo de las convulsiones según sea necesario.

a Grado de toxicidad neurológica según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), versión 4.03.

b Criterios de la clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) [7].

c Considerar el tipo de toxicidad neurológica antes de decidir que se suspende la administración de Columvi.

d Consultar el apartado de *Dosis diferidas u omitidas* para obtener orientación sobre el reinicio de la administración de Columvi después del retraso de la dosis.

e Evaluar la relación beneficio/riesgo antes de reanudar el tratamiento con Columvi.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de COLUMVI en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de COLUMVI en pacientes ≥ 65 años. (Véanse los apartados 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de COLUMVI en pacientes con disfunción renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] de 30 a <90 mL/min). No se ha estudiado COLUMVI en pacientes con disfunción renal grave. (Véanse los apartados 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total $>$ límite superior de la normalidad [LSN] a $\leq 1,5 \times$ LSN o aspartato-transaminasa [AST] $>$ LSN). No se han realizado estudios específicos de COLUMVI en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. (Véanse los apartados 2.5 *Uso en poblaciones especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

COLUMVI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Columvi o a cualquiera de los excipientes.

Consúltense las contraindicaciones específicas del obinutuzumab en su ficha técnica.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Consúltense las advertencias y precauciones específicas del obinutuzumab en su ficha técnica.

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

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 CD-20-negativo con COLUMVI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Síndrome de liberación de citocinas

Se han notificado casos de SLC, incluidas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibían COLUMVI.

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 alanine transaminasa [ALT] > 3 x LSN y/o bilirrubina total > 2 x LSN) junto con SLC después del uso de COLUMVI.

En el estudio NP30179, se registraron casos de SLC de cualquier grado (criterios de la ASTCT) en el 64,3 % de los pacientes. El 3,9 % de los pacientes presentaron SLC de grado 3 o 4. No hubo casos mortales de SLC. La mayoría de los eventos de SLC se produjeron después de la primera dosis de COLUMVI. Véase el apartado 2.6.1 *Descripción de determinadas reacciones adversas*.

Para reducir la aparición del SLC, se debe tratar a los pacientes con obinutuzumab, 7 días antes de comenzar la administración de COLUMVI, y premedicarlos con un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide. Véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Antes de la perfusión de COLUMVI en los ciclos 1 y 2, se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla si se produjera un SLC. Además, debe estar garantizado el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

Se debe vigilar a los pacientes durante todas las perfusiones de COLUMVI y durante al menos 10 horas después de finalizar la primera perfusión. Para obtener información completa sobre la vigilancia de los pacientes, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. El médico prescriptor debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si en cualquier momento aparecieran signos o síntomas de un SLC.

Se debe evaluar a los pacientes en busca de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. El SLC se debe tratar en función de la presentación clínica en el paciente y conforme a la orientación para el tratamiento del SLC que se proporciona en la Tabla 3 (véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*).

Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se ha notificado toxicidad neurológica, incluido el ICANS, en pacientes que recibieron Columvi, incluidas reacciones graves y mortales. Las manifestaciones del ICANS consistieron en somnolencia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio y desorientación. La mayoría de los casos de ICANS se produjeron durante el ciclo 1 del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

tratamiento con Columvi; sin embargo, algunos eventos se produjeron en ciclos posteriores. Véase el apartado 2.6.1 *Descripción de determinadas reacciones adversas*.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el **ICANS**, tras la administración de Columvi. El médico prescriptor debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de un SLC.

Ante los primeros signos o síntomas de un **ICANS**, se deben seguir las directrices sobre el manejo del SNACI que se facilitan en la **Tabla 4**. El tratamiento con Columvi se debe interrumpir o suspender **permanentemente** según se recomiende. Véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Tarjeta de información para el paciente

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

Infecciones graves

En pacientes tratados con COLUMVI se han registrado infecciones graves (como sepsis y neumonía) (véase el apartado 2.6.1 *Descripción de determinadas reacciones adversas*).

No se debe administrar COLUMVI a pacientes con una infección activa. Es necesario actuar con precaución cuando se considere el uso de COLUMVI en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, pacientes con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a las infecciones, o pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento inmunosupresor significativo. Se debe vigilar a los pacientes antes del tratamiento con COLUMVI y durante dicho tratamiento para detectar la aparición de posibles infecciones bacterianas o micóticas, o de infecciones víricas nuevas o reactivadas, y tratarlos convenientemente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

En presencia de una infección activa, se debe suspender temporalmente el tratamiento con COLUMVI hasta que se haya resuelto la infección. Se debe indicar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan signos y síntomas indicativos de una infección.

Se han notificado casos de neutropenia febril durante el tratamiento con COLUMVI. Los pacientes con neutropenia febril deben ser evaluados para detectar infecciones y recibir tratamiento sin demora.

Exacerbación tumoral

Se han notificado casos de exacerbación tumoral en pacientes que recibían COLUMVI. La exacerbación tumoral se manifiesta por dolor e hinchazón localizados (véase el apartado 2.6.1 *Descripción de determinadas reacciones adversas*).

En consonancia con el mecanismo de acción de COLUMVI, es probable que la exacerbación tumoral se deba a la afluencia de linfocitos T a las zonas tumorales después de administrar COLUMVI y puede parecerse a la progresión del cáncer. La exacerbación tumoral no implica el fracaso terapéutico ni representa la progresión tumoral.

No se han encontrado factores de riesgo de exacerbación tumoral específicos; no obstante, existe un riesgo elevado de afectación y morbilidad debido al efecto de masa secundario a la exacerbación tumoral en pacientes con tumores con gran masa ubicados muy cerca de las vías respiratorias o de un órgano vital. Se recomienda el seguimiento y la evaluación en busca de exacerbaciones tumorales en zonas anatómicas clave en los pacientes tratados con COLUMVI, así como su tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con COLUMVI (véase el apartado 2.6.1 *Descripción de determinados eventos adversos*). Los pacientes con una gran masa tumoral, tumores de proliferación rápida, disfunción renal o deshidratación tienen mayor riesgo de presentar un SLT.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes mediante las pruebas clínicas y de laboratorio apropiadas para determinar el estado electrolítico, la hidratación y la función renal. Antes de la **perfusión** de COLUMVI se deben considerar las medidas profilácticas apropiadas con antihiperuricémicos (por ejemplo, alopurinol o rasburicasa) y la hidratación adecuada **antes del pretratamiento con obinutuzumab y antes de la perfusión de COLUMVI**.

El tratamiento del SLT puede incluir hidratación intensiva, corrección de las alteraciones electrolíticas, tratamiento antihiperuricémico y tratamiento sintomático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

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.

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 (por ejemplo, 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.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

COLUMVI no se asocia a la posibilidad de abuso o dependencia.

2.4.3 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 conciencia disminuido. 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 conciencia disminuido) y/o SLC (pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos, hipoxia) hasta la resolución de los síntomas.**

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Fecundidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad en humanos. No se ha evaluado la fertilidad en animales para evaluar el efecto del glofitamab sobre la fertilidad. Véase el apartado 3.3.3 Alteración de la fecundidad.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 2 meses siguientes a la última dosis de COLUMVI.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

2.5.2 Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras reciban tratamiento con COLUMVI. No hay datos disponibles sobre el uso de COLUMVI en mujeres embarazadas. El Columvi es una inmunoglobulina G (IgG). La IgG atraviesa la barrera placentaria. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, es probable que el Columvi cause una disminución de los linfocitos B fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes que estén recibiendo COLUMVI de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de COLUMVI durante el parto.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si el Columvi se excreta en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos del Columvi en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Es sabido que la IgG humana está presente en la leche humana. No se sabe si es posible que el Columvi se absorba ni si el lactante amamantado podría presentar reacciones adversas. Se debe advertir a las mujeres que interrumpan la lactancia natural durante el tratamiento con COLUMVI y durante los 2 meses posteriores a la última dosis de COLUMVI.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de COLUMVI en pacientes pediátricos.

2.5.5 Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia de COLUMVI entre los pacientes ≥ 65 años y los menores de 65 años. No es necesario ajustar la dosis de COLUMVI en pacientes ≥ 65 años. Véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.6 Disfunción renal

Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (ClCr de 30 a <90 mL/min). No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de COLUMVI en pacientes con disfunción renal grave. Véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Disfunción hepática

Teniendo en cuenta el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total $>$ LSN a $\leq 1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN). No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de COLUMVI en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Véanse los apartados 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

COLUMVI en monoterapia

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (Tabla 5) se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes con **LBDCG en recaída o refractario** tratados con COLUMVI en monoterapia

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) Reacción adversa	COLUMVI N = 145		
	Todos los grados (categoría de frecuencia)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas ^a	Muy frecuente	67,6	4,1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ^b	Muy frecuente	40,0	29,0
Anemia ^c	Muy frecuente	30,3	7,6
Trombocitopenia ^d	Muy frecuente	24,1	6,9
Linfopenia ^e	Frecuente	4,8	4,8
Neutropenia febril ^f	Frecuente	3,4	3,4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	Muy frecuente	15,9	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipofosfatemia	Muy frecuente	18,6	6,2
Hipomagnesemia	Muy frecuente	15,2	0
Hipocalcemia	Muy frecuente	12,4	0
Hipopotasemia	Muy frecuente	10,3	0,7
Hiponatremia	Frecuente	8,3	1,4
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	1,4	1,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^g	Muy frecuente	20,0	1,4
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	Muy frecuente	14,5	0
Diarrea	Muy frecuente	13,8	0
Náuseas	Muy frecuente	10,4	0
Hemorragia gastrointestinal ^h	Frecuente	2,8	2,8
Vómitos	Frecuente	4,1	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Exacerbación tumoral	Muy frecuente	11,7	2,8
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Muy frecuente	10,3	0
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células immunoefectoras ^{a,q}	Frecuente	4,8	0,7*
Somnolencia	Frecuente	4,8	0,7*
Tremor	Frecuente	1,4	0,7

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Mielitis ⁱ	Poco frecuente	1,4	0
Infecciones e infestaciones			
Infecciones víricas ^j	Muy frecuente	11,0	3,4*
Infecciones bacterianas ^k	Frecuente	6,2	1,4
Infecciones respiratorias de vías altas ^l	Frecuente	5,5	0
Sepsis	Frecuente	4,1	2,8*
Infecciones respiratorias de vías bajas ^m	Frecuente	2,1	0
Neumonía	Frecuente	4,1	0,7
Infección urinaria	Frecuente	2,8	0,7
Micosis ⁿ	Frecuente	1,4	0
Exploraciones complementarias			
Alanina-transaminasa aumentada	Frecuente	9,0	2,8
Aspartato-transaminasa aumentada	Frecuente	8,3	2,8
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuente	9,0	1,4
γ-glutamiltransferasa aumentada	Frecuente	6,9	2,8
Bilirrubina en sangre aumentada	Frecuente	4,1	0,7
Enzima hepática aumentada	Frecuente	1,4	1,4
Trastornos psiquiátricos			
Estado confusional	Frecuente	1,41	0

* Las reacciones de grado 5 notificadas fueron: covid-19 (2,1 %), sepsis (1,4 %), neumonía por covid-19 (1,4 %) y delirio (0,7 %). Según la clasificación de consenso de la ASTCT .

b Incluye los términos de neutropenia y cifra de neutrófilos disminuida.

c Incluye los términos de anemia y hemoglobina disminuida.

d Incluye los términos de trombocitopenia y cifra de plaquetas disminuida.

e Incluye los términos de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.

f Incluye los términos de neutropenia febril e infección neutropénica.

g Incluye los términos de erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, eritema, eritema palmar, prurito y erupción eritematosa.

h Incluye los términos de hemorragia gastrointestinal, hemorragia del intestino grueso y hemorragia gástrica.

i La mielitis se produjo concomitantemente con el SLC.

j Incluye los términos de covid-19, neumonía por covid-19, herpes zóster, gripe y herpes zóster oftálmico.

k Incluye los términos de infección de dispositivo vascular, infección por *Campylobacter*, infección bacteriana de las vías biliares, infección bacteriana urinaria, infección por *Clostridium difficile*, infección por *Escherichia* y peritonitis.

l Incluye los términos de infección respiratoria de vías altas, sinusitis, nasofaringitis, sinusitis crónica y rinitis.

m Incluye los términos de sepsis y choque séptico.

n Incluye los términos de infección respiratoria de vías bajas y bronquitis.

o Incluye los términos de infección urinaria e infección urinaria por *Escherichia*, incluye el término de candidiasis esofágica y candidiasis oral.

q Incluye somnolencia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio y desorientación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Síndrome de liberación de citocinas

En el estudio NP30179, se registraron casos de SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el **67,6 %** de pacientes, SLC de grado 1 en el **50,3 %** de 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. No hubo casos mortales de SLC. El SLC se resolvió en todos los pacientes salvo en uno. En un paciente se retiró definitivamente el tratamiento con COLUMVI debido a un SLC.

En los pacientes con SLC, las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron: pirexia (99,0 %), taquicardia (26,3 %), hipotensión (**23,5 %**), escalofríos (**14,3 %**) e hipoxia (**12,2 %**). Los eventos de grado ≥ 3 asociados al SLC fueron: hipotensión (**3,1 %**), hipoxia (**3,1 %**), pirexia (2,0%) y taquicardia (2,0%).

Se registraron casos de SLC de cualquier grado en el 54,5 % de los pacientes después de administrar la dosis de 2,5 mg de COLUMVI en el día 8 del ciclo 1, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo (desde el inicio de la perfusión infusión) de 12,6 horas (intervalo: 5,2-50,8 horas) **y una mediana de duración de 31,8 horas (intervalo: 0,5 a 316,7 horas)**; en el 33,3 % de los pacientes después administrar la dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1, siendo la mediana del tiempo hasta el comienzo de 26,8 horas (intervalo: 6,7-125,0 horas); y en el 26,8 % de los pacientes después de administrar la dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de **28,2 horas** (intervalo: 15, 0-44,2 horas). Se notificó el SLC en el 0,9 % de los pacientes en el ciclo 3 y en el 2,0 % de los pacientes después del ciclo 3.

Se notificaron casos de SLC de grado ≥ 2 en el 12,4 % de pacientes después de la primera dosis de COLUMVI (2,5 mg), siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de 9,7 horas (intervalo: 5,2-19,1 horas) y la mediana de la duración de 50,4 horas (intervalo: 6,5-316,7 horas). Tras administrar una dosis de 10 mg de COLUMVI en el día 15 del ciclo 1, la incidencia de SLC de grado ≥ 2 disminuyó al 5,2% de los pacientes, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de 26,2 horas (intervalo: 6,7-144,2 horas) y la mediana de la duración de 30,9 horas (intervalo: 3,7-227,2 horas). En 1 paciente (0,8 %) se registró un SLC de grado ≥ 2 tras administrar COLUMVI en dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, siendo el tiempo transcurrido hasta el inicio de 15,0 horas y la duración de 44,8 horas. No se notificó ningún SLC de grado ≥ 2 después del ciclo 2.

Entre los 25 pacientes que presentaron un SLC de grado ≥ 2 después de recibir COLUMVI, 22 (88,0 %) recibieron tocilizumab, 15 (60,0 %) recibieron corticoesteroides y 14 (56,0 %) recibieron tanto tocilizumab como corticoesteroides. Diez pacientes (40,0 %) recibieron oxígeno. Los 6 pacientes (24,0 %) con SLC de grado 3 o 4 recibieron un solo vasopresor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

En los pacientes que recibieron premedicación con dexametasona ($N = 39$) frente a premedicación con otros glucocorticoides ($N = 106$), se produjo un SLC de cualquier grado en el 48,7 % frente al 56,6 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 38,5 % frente al 43,4 % de los pacientes; SLC de grado 2 en el 7,7 % frente al 9,4 % de los pacientes; SLC de grado 3 en el 2,6 % frente al 1,9 % de los pacientes; y SLC de grado 4 en el 0 % frente al 1,9 % de los pacientes después de administrar la dosis de 2,5 mg de [NOMBRE COMERCIAL] en el día 8 del ciclo 1. Tras administrar la dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1 ($N = 36$ pacientes con premedicación con dexametasona, $N = 99$ pacientes con premedicación con otros glucocorticoides), se produjo un SLC de cualquier grado en el 22,2 % frente al 37,4 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 22,2 % frente al 30,3 % de los pacientes; SLC de grado 2 en el 0 % frente al 6,1 % de los pacientes; y SLC de grado 3 en el 0 % frente al 1 % de los pacientes. Después de administrar la dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2 ($N = 32$ pacientes con premedicación con dexametasona, $N = 95$ pacientes con premedicación con otros glucocorticoides), se produjo un SLC de cualquier grado en el 6,3 % frente al 33,7 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 6,3 % frente al 32,6 % de los pacientes; y SLC de grado 2 en el 0 % frente al 1,1 % de los pacientes.

Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras

En el estudio NP30179 se notificó toxicidad neurológica en el 40,0 % de los pacientes. Las reacciones adversas neurológicas de cualquier grado más frecuentes fueron cefalea (10,3 %), mareo (5,5 %), ansiedad (4,1 %) y parestesia (2,8 %). Se produjeron reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior en el 2,1 % de los pacientes, que incluyeron somnolencia, delirio y mielitis.

Siete pacientes (4,8 %) experimentaron **ICANS**: 5 pacientes (3,4 %) presentaron eventos de grado 1 (2 pacientes con estado confusional y 1 paciente de cada con somnolencia, trastorno cognitivo y desorientación) y 1 paciente (0,7 %) presentó somnolencia de grado 3. Un paciente (0,7 %) presentó un evento mortal (grado 5) de delirio.

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de **ICANS** fue de 8 días (intervalo: de 1 a 106 días) desde la primera dosis de Columvi. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución del **ICANS** fue de 1,5 días (intervalo: de 1 a 8 días). De los 7 pacientes con **ICANS**, el **ICANS** apareció al mismo tiempo que el SLC en 5 pacientes y no coincidió con el SLC en 2 pacientes.

Infecciones graves

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia (incluida la cifra de neutrófilos disminuida) en el **40,0%** de los pacientes y de neutropenia grave (grado 3 o 4) en el **29,0%** de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del primer evento de neutropenia fue de 29 días (intervalo: 1-203 días). La neutropenia prolongada (durante más de 30 días) afectó al **11,7%** de los pacientes. La mayoría de los pacientes con neutropenia (79,3 %) recibieron tratamiento con G-CSF. La neutropenia febril se registró en el **3,4%** de los pacientes.

Exacerbación tumoral

Se notificaron casos de exacerbación tumoral en el **11,7%** de los pacientes, que fueron de grado 2 en el **4,8%** de los pacientes y de grado 3 en el 2,6 % de los pacientes. Se notificó exacerbación tumoral con afectación de ganglios linfáticos de la cabeza y del cuello y dolor, así como con afectación de ganglios linfáticos torácicos con disnea debida a la aparición de un derrame pleural. La mayoría de los eventos de exacerbación tumoral (16/17) tuvieron lugar durante el ciclo 1, y no se notificó ningún evento de exacerbación tumoral más allá del ciclo 2. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la exacerbación tumoral de cualquier grado fue de 2 días (intervalo: 1-16 días) y la mediana de la duración fue de 3,5 días (intervalo: 1-35 días). A ningún paciente se le retiró el tratamiento con COLUMVI debido a una exacerbación tumoral.

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

Síndrome de lisis tumoral

Se notificó un SLT en 2 pacientes (**1,4%**); ambos fueron de grado 3 en cuanto a la intensidad. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del SLT fue de 2 días, y la mediana de la duración fue de 4 días (intervalo: 3-5 días).

Alteraciones analíticas

En la Tabla 6 se resumen las variaciones durante el tratamiento, respecto al inicio, en las alteraciones analíticas registradas en el estudio NP30179.

Tabla 6 Alteraciones analíticas que empeoraron respecto al inicio, con alteraciones de grado 3 o 4 en ≥10 % de los pacientes con LBDCG en recaída o refractario tratados con COLUMVI en monoterapia

Alteración analítica ^a	COLUMVI	
	Grado según los NCI-CTCAE	Todos los grados (%) ^b
		Grado 3 o 4 (%) ^{b, c}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Hematología		
Cifra de linfocitos disminuida	90,2	83,2
Cifra de neutrófilos disminuida	55,6	25,7
Cifra de leucocitos disminuida	71,0	13,8
<u>Cifra de plaquetas disminuida</u>	<u>56</u>	<u>8</u>
Bioquímica		
Hipofosfatemia	68,8	27,8
Hiperglucemía	14,2	14,2
Hiperuricemia	22,6	22,6
<u>Fibrinógeno</u>	<u>84,0</u>	<u>21,0</u>
<u>Aumento ácido úrico</u>	<u>23,0</u>	<u>23,0</u>
<u>Calcio disminuido</u>	<u>48,0</u>	<u>2,1</u>
<u>GGT disminuido</u>	<u>33,0</u>	<u>9,0</u>
<u>Sodio disminuido</u>	<u>49,0</u>	<u>7,0</u>
<u>Potasio disminuido</u>	<u>32,0</u>	<u>6,0</u>

- a Los porcentajes se basan en los pacientes con una evaluación del parámetro analítico específico al inicio y al menos una evaluación posterior al inicio.
- b Cifra de linfocitos disminuida: $N = 143$; cifra de neutrófilos disminuida: $N = 144$; cifra de leucocitos disminuida: $N = 145$; hipofosfatemia: $N = 144$; hiperglucemía: $N = 141$; hiperuricemia: $N = 137$.
- c Incluye las variaciones desde un grado 0-2 de NCI CTCAE al inicio hasta un grado ≥ 3 después del inicio, y variaciones desde un grado 3 al inicio hasta un grado 4 después del inicio.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

No se han registrado sobredosis de COLUMVI en ensayos clínicos. **En caso de sobredosis, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados buscando signos y síntomas de reacciones adversas, y se debe instaurar un tratamiento sintomático adecuado.**

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas.

No se prevén interacciones farmacológicas con COLUMVI a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP450), otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Se utilizó un modelo farmacocinético de base fisiológica para estimar la magnitud de posibles interacciones farmacológicas causadas por el aumento transitorio inducido por el Columvi de la concentración de interleucina 6 (IL-6), que puede influir en la actividad del CYP. Con este modelo se demostró que la magnitud del efecto supresor del aumento transitorio de la IL-6 sobre las actividades del CYP es <50 %. Además, se prevé que las variaciones en la exposición a sustratos del CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 sean ≤ 2 veces.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

El mayor riesgo de interacciones farmacológicas se produce durante el periodo de 1 semana posterior 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 concomitantes del CYP450, en particular los que tienen un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina, ciclosporina). Al iniciar el tratamiento con COLUMVI, se debe considerar la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho de los pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El glofitamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une bivalentemente (~~con gran avidez~~) al CD20 expresado en la superficie de los linfocitos B y monovalentemente al CD3 del complejo receptor de los linfocitos T expresado en la superficie de los linfocitos T. Mediante la unión simultánea al CD20 de los linfocitos B y al CD3 de los linfocitos T, el glofitamab interviene en la formación de una sinapsis inmunitaria con la subsiguiente activación potente y proliferación de los linfocitos T, secreción de citocinas y liberación de proteínas citolíticas, lo que da lugar a la lisis de los linfocitos B que expresan el CD20.

Farmacodinámica

Las cifras de linfocitos B periféricos, antes de iniciar el tratamiento con COLUMVI, eran de <70 células/ μ l en casi todos los pacientes (98,6 %) con LBDG en recaída o refractario y se mantuvieron bajas durante el tratamiento con COLUMVI.

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

Electrofisiología cardiaca

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

3.1.2 Ensayos clínicos/estudios de eficacia

LBDG en recaída o refractario.

Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, con múltiples cohortes (NP30179) para evaluar COLUMVI en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario. En la cohorte de LBDG en monoterapia de un solo grupo (n= 108), los pacientes con LBDG en recaída o refractario debían haber recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico, incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y antraciclina. No se incluyeron en el estudio los pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

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 requisitos para la inclusión.

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 (CICr < 50 mL/min con elevación de la creatinina sérica), enfermedad autoinmunitaria activa que precisara tratamiento inmunodepresor, infecciones activas (es decir, VEB crónica activa, hepatitis C aguda o crónica, hepatitis B, VIH), leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma del SNC actual o historia previa o afectación del SNC, antecedentes de síndrome de activación macrofágica/linfohistiocitosis hemofagocítica, antecedentes de autotrasplante de precursores hematopoyéticos, trasplante previo de órganos o transaminasas hepáticas ≥3 x LSN.

Tras el pretratamiento con obinutuzumab en 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 de dosis crecientes. Los pacientes siguieron recibiendo 30 mg de COLUMVI en el día 1 de los ciclos 3-12. Los pacientes recibieron premedicación, que incluía un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide (véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*). La duración de cada ciclo fue de 21 días. Los pacientes recibieron una mediana de 5 ciclos de tratamiento con COLUMVI (intervalo: 1-13 ciclos).

Estas fueron las características demográficas y nosológicas iniciales: mediana de la edad: 66 años (intervalo: 21-90 años); varones: **69,4%**; **74,1%** pacientes de raza blanca, **5,6%** asiáticos y **0,9%** de raza negra o afroestadounidenses, **5,6%** hispanos o latinos; 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** sin especificar, el **7,4%** tenían un **LBDCG** a partir de la transformación de un linfoma folicular, el **6,5 8,3%** tenían un **LBCGH u otra histología transformada del linfoma dolicular, el 7,4% presentaba un LBCGH** y el **3,9 5,6 %** tenían un **LMPLB**. 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 líneas de tratamiento previas. Todos los pacientes habían recibido previamente quimioterapia (**todos los pacientes habían recibido tratamiento alquilante y el 98,1% de los pacientes habían recibido tratamiento con antraciclinas**) y tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-CD20; el **35,2%** de los pacientes habían recibido tratamiento con linfocitos CAR-T; y el **16,7%** de los pacientes habían recibido un autotrasplante 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 resistente primario **al tratamiento**, en el **83,3%** de los pacientes el tumor fue resistente al último tratamiento previo y el 88,5 % de los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con linfocitos CAR-T eran resistentes al tratamiento con linfocitos CAR-T.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

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

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la Tabla 6.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

**Tabla 6 Eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario LDLC
recidivante o resistente tratados con COLUMVI en monoterapia**

Criterios de valoración de la eficacia	COLUMVI N = 155	
<i>Criterio principal de valoración</i>		
Respuesta completa según la evaluación del CIE	Pacientes con RC, n (%) IC95%	62 (40,0) [32,22, 48,17]
<i>Criterios secundarios de valoración</i>		
Respuesta completa según la evaluación del Inv.	Pacientes con RC, n (%) IC95%	59 (38,1) [30,39, 46,20]
Tasa de respuesta global	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Pacientes con RC o RP, n (%) IC95%	80 (51,6) [43,46, 59,70]	91 (58,7) [50,53, 66,55]
Respuesta parcial (RP), n (%) IC95%	18 (11,6) [7,03, 17,73]	32 (20,6) [14,57, 27,88]
Duración de la respuesta completa	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Mediana de la DRC, meses [IC95%] Intervalo, meses	n. e. [16,8, n. e.] 0 ^b -27 ^b	n. e. [19,8, n. e.] 0 ^b -27 ^b
DRC de 9 meses, % [IC95%] ^c	76,0 [63,26, 88,71]	72,5 [59,25, 85,68]
DRC de 12 meses, % [95% CI] ^c	73,1 [59,57, 86,53]	72,5 [59,25, 85,68]
Duración de la respuesta	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Mediana de la DR, meses [IC95%] Intervalo, meses	16,8 [10,4, n. e.] 0 ^b -27 ^b	10,4 [5,4, n. e.] 0 ^b -27 ^b
DR de 9 meses, % [IC95%] ^c	66,5 [54,91, 78,00]	52,2 [41,10, 63,34]
DRC de 12 meses, % [95% CI] ^c	59,6 [46,85, 72,28]	48,4 [36,93, 59,91]
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Mediana del THPR, días [IC95%] Intervalo, días	42 [41, 42] 31-178	42 [40, 42] 31-178
Tiempo transcurrido hasta la primera respuesta completa	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Mediana del THPRC, días [IC95%] Intervalo, días	42 [42, 44] 31-308	43 [42, 48] 31-274
Supervivencia sin progresión	<i>Evaluación del CIE</i>	<i>Evaluación del Inv.</i>
Pacientes con un evento, n (%) Mediana de la SVSP, meses [IC95%] SVSP a los 6 meses, % [IC95%] ^c SVSP a los 9 meses, % [IC95%] ^c SVSP a los 12 meses, % [IC95%] ^c	95 (61,3) 4,9 [3,4, 8,1] 46,7 [38,40, 54,92] 39,6 [31,34, 47,76] 34,9 [26,48, 43,31]	98 (63,2) 3,8 [3,3, 5,4] 39,1 [30,98, 47,14] 35,1 [27,08, 43,03] 30,6 [22,55, 38,69]
Supervivencia global	<i>Evaluación del Inv.</i>	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Pacientes con un evento, n (%)	81 (52,3)
Mediana de la SVG, meses [IC95%]	12 [8,0, 16,1]
SVG a los 6 meses, % [IC95%] ^c	71,6 [64,34, 78,89]
SVG a los 9 meses, % [IC95%] ^c	54,8 [46,65, 62,87]
SVG a los 12 meses, % [IC95%] ^c	50,4 [42,06, 58,71]

IC: intervalo de confianza; Inv.: investigador; CIE: comité independiente de evaluación; n. p.: no procede; n. e.: no estimable.

a Desde la fecha de la primera respuesta completa hasta la progresión del cáncer o la muerte por cualquier causa.

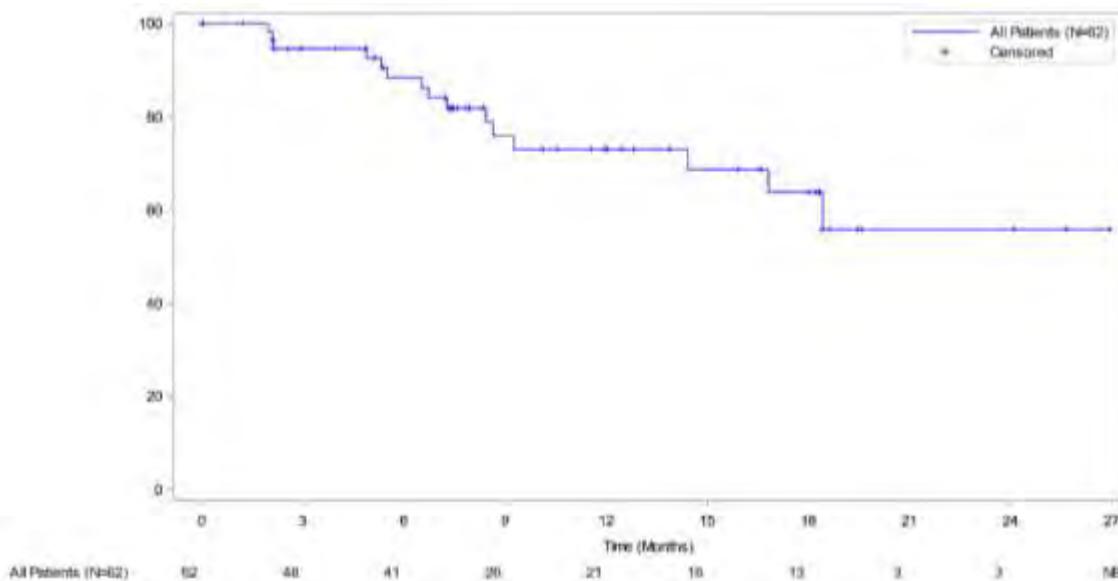
b Observaciones sometidas a censura estadística.

c Tasas sin eventos basadas en estimaciones de Kaplan-Meier.

d Desde la fecha de la primera respuesta (RP o RC) hasta la progresión del cáncer o la muerte por cualquier causa.

La población de análisis de la eficacia incluyó una cohorte de pacientes ($N = 40$) en los que la dexametasona era necesaria como premedicación glucocorticoide. En esta cohorte, la TRG evaluada por el CIE fue del 52,5 % (IC95%: 36,1-68,5) y la RC fue del 47,5 % (IC95%: 31,5-63,9).

Figura 1: Duración de la respuesta completa evaluada por el CIE en pacientes con **LBDCG** **LDLG** recidivante o resistente tratados con [NOMBRE COMERCIAL] en monoterapia

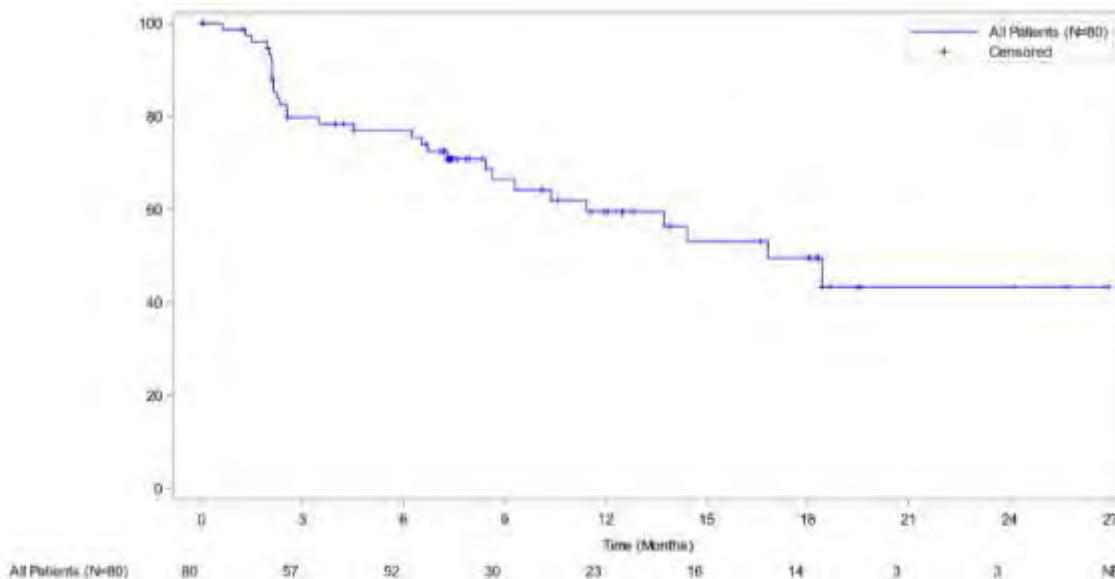


De arriba abajo: All Patients; Censored; Time (Months); NE.

De arriba abajo: Todos los pacientes; Datos sometidos a censura estadística; Tiempo (meses); n. e.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
 2,5 mg / 2,5 mL.

Figura 2: Duración de la respuesta evaluada por el CIE en pacientes con LBDCG en recaída o refractario ~~o LDLBC recidivante o resistente~~ tratados con COLUMVI ~~[NOMBRE COMERCIAL]~~ en monoterapia



De arriba abajo: All Patients; Censored; Time (Months); NE.

De arriba abajo: Todos los pacientes; Datos sometidos a censura estadística; Tiempo (meses); n. e.

Resultados percibidos por los pacientes

En el estudio NP30179 se evaluaron los resultados del tratamiento con COLUMVI percibidos por los pacientes. Los pacientes notificaron al inicio valores de moderados a moderados-altos de funcionamiento físico, funcionamiento de rol y estado general de salud/calidad de vida y valores bajos de fatiga (debilidad, cansancio), según la determinación realizada al inicio del estudio con el cuestionario general para evaluar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de la EORTC (EORTC QLQ-C30); estos valores mantuvieron durante el tratamiento. La mayoría de los pacientes indicaron que los síntomas frecuentemente asociados al tratamiento con COLUMVI (estreñimiento, diarrea y náuseas) no estaban presentes o, de haberlos, fueron de baja intensidad, y se mantuvieron durante el tratamiento. Los pacientes notificaron valores bajos de síntomas del linfoma al inicio, determinados con la FACT-Lym y que se mantuvieron durante el tratamiento.

3.1.3 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

La mayoría de los pacientes (94,6 %, N = 418) que recibieron el Columvi en monoterapia en el estudio NP30179 no presentaban AcAT al inicio y siguieron sin presentarlos durante todo el tratamiento con COLUMVI. Dos pacientes (0,5 %) no

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

tenían AcAT al inicio y presentaron AcAT durante el tratamiento. Tres pacientes (0,7 %) presentaron AcAT al inicio y en uno o más momentos de evaluación posteriores al inicio. Dado el escaso número de pacientes con anticuerpos contra el glofitamab, no se pueden extraer conclusiones sobre un posible efecto de la inmunogenicidad en la eficacia o la seguridad.

La detección de una respuesta inmunitaria depende mucho de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos administrados concomitantemente y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el Columvi con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Los análisis no compartimentales indican que la concentración sérica de Columvi alcanza su valor máximo ($C_{\text{máx}}$) al final de la **perfusión** y disminuye de forma biexponencial. En el intervalo de dosis estudiado (0,005-30 mg), la farmacocinética del Columvi es lineal, proporcional a la dosis e independiente del tiempo.

3.2.1 Absorción

COLUMVI se administra mediante **perfusión** i.v. La concentración máxima de ($C_{\text{máx}}$) se alcanzó al final de la **perfusión**.

3.2.2 Distribución

Tras la administración i.v., el volumen de distribución en el compartimiento central fue de **33,3 L**, valor cercano al volumen sérico total. El volumen de distribución en el compartimiento periférico fue de **2,18 L**.

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del Columvi. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

3.2.4 Eliminación

Los datos de la concentración sérica de Columvi en función del tiempo se describen mediante un modelo farmacocinético poblacional con dos compartimientos, y tanto con aclaramiento independiente del tiempo como con aclaramiento variable con el tiempo.

Se estimó que la vía del aclaramiento independiente del tiempo era de **0,602 L/día** y que el aclaramiento inicial variable con el tiempo era de **0,396 L/día**, con una disminución exponencial a lo largo del tiempo ($K_{\text{des}} \sim 0,614/\text{d}$). La semivida estimada de disminución desde el valor inicial del aclaramiento total hasta el aclaramiento independiente del tiempo solo se estimó en 1,26 días.

La semivida efectiva en la fase lineal (es decir, después de que la contribución del aclaramiento variable con el tiempo haya disminuido hasta un valor despreciable) **es de 6,54 días (IC 95%: 3,74, 9,41)**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del Columvi en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

No se han observado diferencias de la exposición al Columvi en los pacientes ≥ 65 años y los menores de 65 años, según el análisis farmacocinético poblacional.

Disfunción renal

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que el aclaramiento de creatinina (ClCr) no afecta a la farmacocinética del Columvi. La farmacocinética del Columvi en los pacientes con disfunción renal leve o moderada (ClCr de 30 a <90 mL/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se ha estudiado COLUMVI en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

Los análisis farmacocinéticos poblacionales demostraron que la disfunción hepática no afecta a la farmacocinética del glofitamab. La farmacocinética del glofitamab en pacientes con disfunción 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 es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve. **COLUMVI** no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.2.6 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinógeno de COLUMVI.

3.2.7 Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutágeno de COLUMVI.

3.2.8 Alteración de la fecundidad

No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de COLUMVI.

3.2.9 Toxicidad para la función reproductora

No se han llevado a cabo estudios de la toxicidad para la función reproductora para evaluar el efecto de COLUMVI.

El riesgo de teratogenicidad es bajo, teniendo en cuenta la baja transferencia transplacentaria de anticuerpos durante el primer trimestre de embarazo, el mecanismo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

de acción del Columvi (disminución de los linfocitos B, activación de los linfocitos T dependiente de la diana y liberación de citocinas), los datos de seguridad de COLUMVI disponibles y los datos de otros anticuerpos anti-CD20. La disminución prolongada del número de linfocitos B puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas, lo que podría causar la pérdida fetal. El SLC transitorio asociado a la administración de COLUMVI podría resultar también nocivo para el feto.

3.2.10 Otros

En un estudio realizado en **monos cynomolgus**, los animales que presentaron un SLC **grave** después de recibir una dosis i.v. única de Columvi (0,1 mg/kg) sin pretratamiento con obinutuzumab tenían erosiones en el tubo digestivo e infiltrados de células inflamatorias en el bazo, en los sinusoides hepáticos y esporádicamente en otros órganos. Es probable que estos infiltrados de células inflamatorias fueran secundarios a la activación de células inmunitarias inducida por citocinas.

El pretratamiento con obinutuzumab dio lugar a una atenuación de la liberación de **citoquinas** y a efectos adversos relacionados por disminución de los linfocitos B en la sangre periférica y en el tejido linfático. Esto, permitió administrar en los **monos cynomolgus** dosis de Columvi al menos 10 veces superiores (1 mg/kg), que dieron lugar a una $C_{\text{máx}}$ hasta 3.74 veces superior a la $C_{\text{máx}}$ humana con la dosis recomendada de 30 mg.

Se considera que todos los resultados obtenidos con el Columvi son efectos mediados farmacológicamente y reversibles. No se realizaron estudios con una duración superior a 4 semanas, dado que el Columvi fue muy inmunogénico en los macacos cangrejeros y dio lugar a una pérdida de la exposición y a una pérdida del efecto farmacológico.

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Viales

Conservar a una temperatura de 2-8 °C.

Mantener los viales en sus cajas de cartón para protegerlos de la luz.

No congelar. No agitar.

Periodo de validez

30 Meses, almacenado entre 2°C – 8°C, protegido de la luz.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

24 horas almacenado a no más de 30°C para el producto diluido en NaCl 0,45% o NaCl 0,9%.

72 horas almacenado entre 2°C – 8°C, para el producto diluido en NaCl 0,45% o NaCl 0,9%.

No se debe usar COLUMVI después de la fecha de caducidad (CAD) que figure en el envase.

Solución diluida para perfusión i.v.

La solución para **perfusión** preparada debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, la solución para **perfusión** puede conservarse en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C durante un periodo de hasta 72 horas y a 30 °C durante un periodo de hasta 24 horas, si se prepara en condiciones asépticas, seguido por un periodo de **perfusión** máximo de 8 horas.

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

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Instrucciones para las diluciones

- COLUMVI no contiene conservantes y está destinado únicamente a la administración de una sola dosis.
- Antes de la administración i.v., un profesional sanitario debe diluir COLUMVI usando una técnica aséptica.
- Antes de la administración, examinar visualmente el vial de COLUMVI para detectar la presencia de partículas o cambios de color. COLUMVI es una solución incolora y límpida. Desechar el vial si la solución es turbia, presenta un cambio de color o contiene partículas visibles.
- Usando una aguja y una jeringa estériles, extraer de la bolsa para **perfusión** el volumen necesario de solución de cloruro de sodio al 0,9 % o al 0,45 % (véase la Tabla 7) y desecharlo.
- Con una jeringa estéril, extraer del vial el volumen necesario de COLUMVI y diluirlo en el contenido de la bolsa para **perfusión** (véase la Tabla 7). Desechar todo el producto sobrante que quede en el vial.
- La concentración final del fármaco después de la dilución debe ser de 0,1-0,6 mg/~~ml~~ mL.
- Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa para **perfusión** para evitar que se produzca demasiada espuma. No agitar.
- Inspeccionar la bolsa para **perfusión**; desechar la solución si contiene partículas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

- Antes de iniciar la **perfusión** i.v., el contenido de la bolsa para **perfusión** debe estar a temperatura ambiente.

Tabla 7 Dilución de COLUMVI para **perfusión**

Dosis de COLUMVI que debe administrarse	Tamaño de la bolsa para <u>perfusión</u> de solución de cloruro de sodio al 0,9 % o al 0,45 %	Volumen de la solución de cloruro de sodio al 0,9 % o al 0,45 % que se debe extraer y desechar	Volumen del concentrado de COLUMVI que se debe añadir
2,5 mg	50 <u>mL</u>	27,5 <u>mL</u>	2,5 <u>mL</u>
	100 <u>mL</u>	77,5 <u>mL</u>	2,5 <u>mL</u>
10 mg	50 <u>mL</u>	10 <u>mL</u>	10 <u>mL</u>
	100 <u>mL</u>	10 <u>mL</u>	10 <u>mL</u>
30 mg	50 <u>mL</u>	30 <u>mL</u>	30 <u>mL</u>
	100 <u>mL</u>	30 <u>mL</u>	30 <u>mL</u>

Incompatibilidades

Para diluir COLUMVI solo se debe usar una solución de cloruro de sodio al 0,9 % o al 0,45 %, ya que no se ha estudiado el uso de otros diluyentes.

Cuando COLUMVI se diluye con una solución de cloruro de sodio al 0,9 %, es compatible con bolsas para **perfusión** i.v. compuestas por cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) o poliolefina sin PVC. Cuando COLUMVI se diluye con una solución de cloruro de sodio al 0,45 %, es compatible con bolsas para **perfusión** i.v. compuestas por PVC.

No se han observado incompatibilidades con equipos de **perfusión** con superficies en contacto con el producto de poliuretano (PUR), PVC o PE, ni con membranas de filtros en línea compuestas de polietersulfona (PES) o polisulfona. El uso de membranas de filtros en línea es optativo.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes de uso médico, se deben seguir estrictamente las siguientes indicaciones:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Todas las agujas y jeringas usadas deben colocarse en un recipiente especial para objetos punzocortantes (imperforable).

REF.: RF1857723/22

REG.: ISP N° B-3074/25

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COLUMVI CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN
2,5 mg / 2,5 mL.

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños