



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Columvi® (Glofitamab)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Concentrado para solución para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	1mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche con un bulbo de vidrio incoloro por 2.5 mL o 10 mL de Glofitamab.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Alemania Ingrediente farmacéutico activo</li><li>2. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania Producto terminado</li><li>3. F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suiza Acondicionador secundario</li></ol>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-26-019-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	14 de abril 2026
<b>Composición:</b>	Cada mL contiene: Glofitamab 1mg L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidratado L-metionina D-sacarosa Polisorbato 20 Agua para inyección
<b>Plazo de validez:</b>	30 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la Luz.

**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.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo, a Columvi® (obinutuzumab), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición.

Para obtener información sobre contraindicaciones específicas en obinutuzumab, consulte su Resumen de las Características del Producto.

**Precauciones:**

Ver “Advertencias especiales y precauciones de uso”.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**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 Efectos indeseables).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos e hipoxia. Las reacciones relacionadas con la infusión 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 Efectos indeseables)

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 infusión 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 infusiones de Columvi y durante al menos 10 horas después de finalizar la primera infusión.

Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, los pacientes deben ser vigilados durante todas las infusiones de Columvi y durante 4 horas después de finalizar la primera infusión.

Para obtener información completa sobre la vigilancia, ver sección Posología y modo de administración. 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 Posología y modo de administración).

#### 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 Efectos indeseables).

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 disgrafia.

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 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

### Infecciones graves

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

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

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

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

### Brote tumoral

Se han notificado casos de brote tumoral en pacientes tratados con Columvi (ver sección Efectos indeseables). 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, con un manejo 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 Efectos indeseables). 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 infusión 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 5,0 mg de polisorbato 20 en cada vial de 10 mL, que equivale a 0,5 mg/mL.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

### **Efectos indeseables:**

#### Resumen del perfil de seguridad

##### *Columvi en monoterapia*

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

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

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

##### *Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino*

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) 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  $\geq 2\%$  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 a la dosis recomendada (n=145) en el estudio NP30179

se enumeran en la Tabla 1. 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 y oxaliplatino (n = 172) en el estudio GO41944 (STARGLO) se enumeran en la Tabla 2. 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 ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. 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
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infecciones víricas <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones bacterianas <sup>2</sup>	Frecuente	Frecuente
	Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>3</sup>	Frecuente	Muy raras**
	Sepsis <sup>4</sup>	Frecuente	Frecuente*
	Infecciones del tracto respiratorio inferior <sup>5</sup>	Frecuente	Muy raras**
	Neumonía	Frecuente	Poco frecuente
	Infección del tracto urinario <sup>6</sup>	Frecuente	Poco frecuente
	Infecciones fúngicas <sup>7</sup>	Frecuente	Muy raras**
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	Brote tumoral	Muy frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente	Frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
	Neutropenia Febril <sup>8</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Síndrome de liberación de citoquinas <sup>9</sup>	Muy frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Estado de confusión	Frecuente	Muy raras**
<b>Trastornos del sistema</b>	Cefalea	Muy frecuente	Muy raras**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Todos los grados</b>	<b>Grado 3-4</b>
<b>nervioso</b>	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras <sup>10</sup>	Frecuente	Poco frecuente*
	Somnolencia	Frecuente	Poco frecuente
	Temblor	Frecuente	Muy raras**
	Mielitis <sup>11</sup>	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento	Muy frecuente	Muy raras**
	Diarrea	Muy frecuente	Muy raras**
	Náusea	Muy frecuente	Muy raras**
	Hemorragia gastrointestinal <sup>12</sup>	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Muy raras**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción <sup>13</sup>	Muy frecuente	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia	Muy frecuente	Muy raras**
<b>Exploraciones complementarias</b>	Alanina-transaminasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aspartato-transaminasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
	Gamma glutamiltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
	Aumento bilirrubina en sangre	Frecuente	Poco frecuente
	Enzima hepática aumentada	Frecuente	Frecuente

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

\*\* No se notificaron Grado 3-4.

<sup>1</sup> Incluye COVID-19, neumonía por COVID-19, herpes zóster, gripe y herpes zóster oftálmico.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Incluye infección respiratoria de vías altas, sinusitis, nasofaringitis, sinusitis crónica y rinitis.

<sup>4</sup> Incluye sepsis y shock séptico.

<sup>5</sup> Incluye infección respiratoria de vías bajas y bronquitis.

<sup>6</sup> Incluye infección urinaria e infección urinaria por *Escherichia*.

<sup>7</sup> Incluye candidiasis esofágica y candidiasis oral.

<sup>8</sup> Incluye neutropenia febril e infección neutropénica.

<sup>9</sup> Basado en la clasificación por consenso de la ASTCT (Lee, 2019).

<sup>10</sup> ICANS basados en Lee 2019 e incluyen somnolencia, trastorno cognitivo, estado de confusión, delirio y desorientación.

<sup>11</sup> Se produjo mielitis junto con SLC.

<sup>12</sup> Incluye hemorragia gastrointestinal, hemorragia del intestino grueso y hemorragia gástrica.

<sup>13</sup> Incluye erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, eritema, eritema palmar, prurito y erupción eritematosa.

**Tabla 2. 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 <sup>1</sup>	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones del tracto respiratorio <sup>2</sup>	Muy frecuente	Frecuente*
	Neumonía <sup>3</sup>	Muy frecuente	Frecuente*
	Infecciones por citomegalovirus <sup>4</sup>	Frecuente	Poco frecuente
	Infecciones por el virus del herpes <sup>5</sup>	Frecuente	Poco frecuente
	Infección del tracto urinario <sup>6</sup>	Frecuente	Frecuente
	Sepsis <sup>7</sup>	Frecuente	Frecuente*
	Infecciones por <i>Candida</i> <sup>8</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>10</sup>	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 <sup>11</sup>	Muy frecuente	Frecuente
	Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras <sup>12</sup>	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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
	Dolor abdominal <sup>13</sup>	Muy frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente	Muy rara**
	Colitis <sup>14</sup>	Frecuente	Frecuente
	Pancreatitis <sup>15</sup>	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción <sup>16</sup>	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético <sup>17</sup>	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 <sup>18</sup>	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.

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

<sup>2</sup> Incluye infección del tracto respiratorio alto, infección del tracto respiratorio bajo, infección del tracto respiratorio e infección bacteriana del tracto respiratorio.

<sup>3</sup> Incluye neumonía, neumonía bacteriana y neumonía neumocócica.

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

<sup>5</sup> Nueva aparición o reactivación. Incluye herpes zóster e infección por virus herpes.

<sup>6</sup> Incluye infección del tracto urinario y urosepsis.

<sup>7</sup> Incluye sepsis, sepsis estreptocócica, shock séptico y sepsis enterocócica.

<sup>8</sup> Incluye candidiasis oral e infección por cándida.

<sup>9</sup> Incluye brote tumoral y dolor tumoral.

<sup>10</sup> Basado en la clasificación por consenso de la ASTCT (Lee, 2019).

<sup>11</sup> Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, disestesia, parestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y polineuropatía.

<sup>12</sup> Incluye estado confusional, delirio e ICANS.

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

<sup>14</sup> Incluye colitis, colitis isquémica y enterocolitis.

<sup>15</sup> Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.

<sup>16</sup> Incluye erupción, erupción prurítica, erupción maculopapular, eritema, prurito, erupción eritematosa, urticaria y eritema multiforme.

<sup>17</sup> Incluye artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, mialgia, dolor de

cuello, dolor en una extremidad, dolor torácico musculoesquelético y dolor torácico no cardiaco.  
<sup>18</sup> 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 infusión) 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 infusión) 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$ , el SLC apareció en las 8 horas siguientes al inicio de la primera dosis de Columvi (2,5 mg). Tras administrar la dosis de 10 mg de Columvi el Día 15 del Ciclo 1, la incidencia de SLC de Grado  $\geq 2$  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  $\geq 2$  tras administrar la dosis de 30 mg de Columvi el Día 1 del Ciclo 2. Tres pacientes (2,0 %) presentaron SLC de Grado  $\geq 2$  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  $> 3 \times$ 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  $\geq 2$  después de la administración de Columvi, 16 (72,7 %) recibieron tocilizumab, 15 (68,2 %) recibieron corticoesteroides y 12 (54,5%) recibieron tanto tocilizumab como corticoesteroides. 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  $\geq 2$  % 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  $\geq 2$  % 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 %) presentó 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 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 citomegalovirus (CMV) en 10 pacientes (5,8 %) 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  $\geq 2$ , 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  $\geq 2$ . 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).

#### **Posología y modo 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 infusión 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 Advertencias especiales y precauciones de uso).

#### Pre-tratamiento con obinituzumab

Todos los pacientes en el estudio NP30179 y en el estudio GO41944 (STARGLO) recibieron una dosis única de 1000 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 Propiedades farmacodinámicas y Ensayos clínicos/Eficacia)

Obinituzumab se administró como una infusión intravenosa a 50 mg/h. La velocidad de infusión 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 Advertencias especiales y precauciones de uso) se describe en la Tabla 3.

**Tabla 3. Premedicación antes de la infusión de Columvi**

<b>Ciclo de tratamiento (Día)</b>	<b>Pacientes que requieren premedicación</b>	<b>Premedicación</b>	<b>Administración</b>
<b>Ciclo 1 (Día 8, Día 15); Ciclo 2 (Día 1); Ciclo 3 (Día 1)</b>	Todos los pacientes	20 mg de dexametasona intravenosa <sup>1</sup>	Finalizado al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi
		Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi
		Antihistamínico <sup>3</sup>	
<b>Infusiones posteriores (todas)</b>	Todos los pacientes	Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi
		Antihistamínico <sup>3</sup>	
	Pacientes que experimentaron SLC con la dosis previa	20 mg de dexametasona intravenosa <sup>1,4</sup>	Finalizado al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Por ejemplo, 1.000 mg de paracetamol.

<sup>3</sup> Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

<sup>4</sup> Se administrará además de la premedicación necesaria a todos los pacientes.

## Posología

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 infusión 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 Advertencias especiales y precauciones de uso).

## 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*)

Obinituzumab se administró como una infusión intravenosa a 50 mg/h. La velocidad de infusión 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 se describe en la Tabla 4.

**Tabla 4. Premedicación antes de la infusión de Columvi**

Ciclo de tratamiento (Día)	Pacientes que requieren premedicación	Premedicación	Administración
<b>Ciclo 1 (Día 8, Día 15); Ciclo 2 (Día 1); Ciclo 3 (Día 1)</b>	Todos los pacientes	20 mg de dexametasona intravenosa <sup>1</sup>	Finalizado al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi
		Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi
		Antihistamínico <sup>3</sup>	
<b>Perfusiones posteriores (todas)</b>	Todos los pacientes	Analgésico/antipirético oral <sup>2</sup>	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi
		Antihistamínico <sup>3</sup>	
	Pacientes que experimentaron SLC con la dosis previa	20 mg de dexametasona intravenosa <sup>1,4</sup>	Finalizado al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Por ejemplo, 1 000 mg de paracetamol.

<sup>3</sup> Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.

<sup>4</sup> Se administrará además de la premedicación necesaria a todos los pacientes.

### Posología

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

#### *Pauta de dosis crecientes de Columvi en monoterapia*

Columvi se debe administrar como infusión 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 5), una vez finalizado el pretratamiento con obinutuzumab el Día 1 del Ciclo 1. Cada ciclo dura 21 días.

**Tabla 5. Pauta de aumento escalonado de la dosis en monoterapia de Columvi para pacientes con LBDCG en recaída o refractario**

Ciclo de tratamiento	Dosis de Columvi	Duración de la infusión
<b>Ciclo 1</b> (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1 000 mg de obinutuzumab <sup>1</sup>
	Día 8	4 horas <sup>2</sup>
	Día 15	
<b>Ciclo 2</b>	Día 1	30 mg
<b>Ciclo 3 a 12</b>	Día 1	30 mg
		2 horas <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ver "Pretratamiento con obinutuzumab" descrito anteriormente.

<sup>2</sup> En los pacientes que experimenten SLC con la dosis previa de Columvi, la duración de la infusión se puede ampliar hasta 8 horas (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

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

Columvi se debe administrar como infusión 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 6), 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 6. 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 infusión)	Dosis de gemcitabina	Dosis de oxaliplatino
<b>Ciclo 1</b> (pretratamiento y escalada de dosis)	Día 1	Pretratamiento con 1000 mg <sup>a</sup> de obinituzumab		
	Día 2	–	1000 mg/m <sup>2, b</sup>	100 mg/m <sup>2, b</sup>
	Día 8	2,5 mg (4 horas) <sup>c</sup>	–	–
	Día 15	10 mg (4 horas) <sup>c</sup>	–	–
<b>Ciclo 2</b>	Día 1	30 mg (4 horas) <sup>c, d</sup>	1000 mg/m <sup>2, b, d</sup>	100 mg/m <sup>2, b, d</sup>
<b>Ciclo 3 a 8</b>	Día 1	30 mg (2 horas) <sup>d, e</sup>	1000 mg/m <sup>2, b, d</sup>	100 mg/m <sup>2, b, d</sup>
<b>Ciclo 9 a 12</b>	Día 1	30 mg (2 horas) <sup>e</sup>	–	–

<sup>a</sup> Ver "Pretratamiento con obinituzumab", descrito arriba.

<sup>b</sup> Ciclos 1-8: administrar gemcitabina antes de oxaliplatino.

<sup>c</sup> En los pacientes que experimenten SLC con la dosis anterior de Columvi, el tiempo de infusión se puede extender hasta 8 horas (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

<sup>e</sup> El tiempo de infusión se puede reducir a 2 horas a criterio del médico, si la infusión anterior se toleró bien. Si el paciente presentó SLC con una dosis previa, la duración de la infusión 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 infusiones de Columvi y durante al menos 10 horas después de finalizar la infusión de la primera dosis de Columvi (2,5 mg en el Día 8 del Ciclo 1) (ver sección Efectos indeseables).
- 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 infusiones de Columvi y durante al menos 4 horas después de finalizar la infusión de la primera dosis de Columvi (2,5 mg en el Día 8 del Ciclo 1) (ver sección Efectos indeseables).

Se debe vigilar a los pacientes que hayan presentado un SLC de Grado  $\geq 2$  con la infusión anterior una vez finalizada la infusión. (ver Tabla 4 en la sección Posología y modo de administración).

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 Advertencias especiales y precauciones de uso).

#### *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 Advertencias

especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables). 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 7.

**Tabla 7. Guía de clasificación y manejo del SLC de la ASTCT**

Grado <sup>1</sup>	Manejo SLC	Para la siguiente infusión programada de Columvi
<p><b>Grado 1</b></p> <p>Fiebre <math>\geq 38</math> °C</p>	<p>Si el SLC aparece durante la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir la infusión y tratar los síntomas</li> <li>• Reanudar la infusión a una velocidad más lenta cuando los síntomas se resuelvan</li> <li>• Si los síntomas se repiten, interrumpir la infusión actual</li> </ul> <p>Si se produce SLC después de la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar los síntomas</li> </ul> <p>Si el SLC dura más de 48 h después del tratamiento sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el uso de corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Considerar el uso de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente infusión</li> <li>• Considere una velocidad de infusión más lenta<sup>2</sup></li> </ul>
<p><b>Grado 2</b></p> <p>Fiebre <math>\geq 38</math> °C y/o hipotensión sin necesidad de vasopresores y/o hipoxia con requerimiento de oxígeno de bajo flujo por cánula nasal o flujo libre</p>	<p>Si el SLC aparece durante la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la infusión actual y tratar los síntomas</li> <li>• Administrar corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Considerar el uso de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Si se produce SLC después de la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar los síntomas</li> <li>• Administrar corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Considerar el uso de tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente infusión</li> <li>• Considere una velocidad de infusión más lenta<sup>2</sup></li> <li>• Vigilar a los pacientes después de la infusión<sup>5</sup></li> </ul>

Grado <sup>1</sup>	Manejo SLC	Para la siguiente infusión programada de Columvi
<p><b>Para el Grado 2: Uso de Tocilizumab</b></p> <p>No sobrepasar las 3 dosis de tocilizumab en un periodo de 6 semanas.</p> <p>Si no ha recibido previamente tocilizumab o si ha recibido 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar la primera dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo</li> </ul> <p>Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar solo una dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo</li> </ul>		
<p><b>Grado 3</b></p> <p>Fiebre <math>\geq</math> 38 °C o hipotensión que requiere un vasopresor (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno de alto flujo por cánula nasal, mascarilla, mascarilla sin reciclador o mascarilla Venturi</p>	<p>Si el SLC aparece durante la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender la infusión actual y tratar los síntomas</li> <li>• Administrar corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Administrar tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Si se produce SLC después de la infusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratar los síntomas</li> <li>• Administrar corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Administrar tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la siguiente infusión</li> <li>• Considere una velocidad de infusión más lenta<sup>2</sup></li> <li>• Vigilar a los pacientes después de la infusión<sup>5</sup></li> <li>• Si el SLC de Grado <math>\geq</math>3 se repite en la infusión siguiente, detener la infusión inmediatamente y suspender permanentemente el tratamiento con Columvi</li> </ul>

Grado <sup>1</sup>	Manejo SLC	Para la siguiente infusión programada de Columvi
<b>Grado 4</b> Fiebre $\geq 38$ °C y/o hipotensión que requiere varios vasopresores (excepto vasopresina) o hipoxia que requiere oxígeno por presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica)	Si se produce SLC durante la infusión o después de ella: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir permanentemente el tratamiento con Columvi y tratar los síntomas</li> <li>• Administrar corticosteroides<sup>3</sup></li> <li>• Administrar tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> En la Tabla 5 se presenta el SLC con ICANS concomitante.	
<p><b>Para los Grados 3 y 4: uso de Tocilizumab</b></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar la primera dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Si no se observa mejoría en un plazo de 8 horas o la progresión rápida del SLC, administrar la segunda dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitoquinas alternativo o un tratamiento inmunodepresor alternativo</li> </ul> <p>Si se utilizaron 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar solo una dosis de tocilizumab<sup>4</sup></li> <li>• 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</li> </ul>		

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

<sup>2</sup> La duración de la infusión se puede prolongar hasta 8 horas, según proceda para ese ciclo (ver Tabla 2).

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

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

<sup>5</sup> Ver sección Efectos indeseables para consultar la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta la aparición de SLC de Grado  $\geq 2$  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 8.

**Tabla 8. Guía de clasificación y manejo de ICANS**

Grado <sup>1</sup>	Presentación de los síntomas <sup>2</sup>	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
<b>Grado 1</b>	ICE <sup>3</sup> 7-9  o nivel de consciencia disminuido <sup>4</sup> : se despierta espontáneamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejar el SLC según la Tabla 4.</li> <li>• Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.</li> </ul>
		<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p>	
<b>Grado 2</b>	ICE <sup>3</sup> 3-6  nivel de consciencia disminuido <sup>4</sup> : se despierta con la voz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4.</li> <li>• Si no se observa mejoría tras iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar dexametasona<sup>5</sup> 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar dexametasona<sup>5</sup> 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas.</li> <li>• Continuar con el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menor, luego disminuir gradualmente.</li> </ul>
		<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>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</p>	

Grado <sup>1</sup>	Presentación de los síntomas <sup>2</sup>	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
<b>Grado 3</b>	<p>ICE<sup>3</sup> 0-2</p> <p>o nivel de conciencia disminuido<sup>4</sup>: se despierta solo con estímulos táctiles;</p> <p>o convulsiones<sup>4</sup>, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cualquier crisis clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, o</li> <li>• crisis no convulsivas en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven con intervención;</li> </ul> <p>o aumento de la presión intracraneal: edema focal/local en las neuroimágenes<sup>4</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4.</li> <li>• Además, administrar dexametasona<sup>5</sup> 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar dexametasona<sup>5</sup> 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas.</li> <li>• Continuar con el uso de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente.</li> </ul>
		<p>Suspender la administración de Columvi hasta que se resuelva el ICANS.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Grado <sup>1</sup>	Presentación de los síntomas <sup>2</sup>	Manejo de ICANS	
		SLC concomitante	Sin SLC concomitante
Grado 4	<p>ICE<sup>3</sup> 0</p> <p>o nivel de consciencia disminuido<sup>4</sup>, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>el paciente no puede despertarse o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o</li> <li>estupor o coma;</li> </ul> <p>o convulsiones<sup>4</sup>, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>convulsiones prolongadas potencialmente mortales (&gt; 5 minutos), o</li> <li>convulsiones clínicas o eléctricas repetidas sin retorno a la situación inicial en el intervalo;</li> </ul> <p>o alteraciones motoras<sup>4</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia;</li> </ul> <p>o aumento de la presión intracraneal/edema cerebral<sup>4</sup>, con signos/síntomas, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>edema cerebral difuso en las neuroimágenes, o</li> <li>postura de descerebración o decorticación, o</li> <li>parálisis del VI par craneal, o</li> <li>papiledema, o</li> <li>tríada de Cushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar tocilizumab para el tratamiento del SLC según Tabla 4.</li> <li>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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar dexametasona<sup>5</sup> 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas.</li> <li>Continuar con la administración de dexametasona hasta la resolución a Grado 1 o inferior, luego disminuir gradualmente.</li> <li>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.</li> </ul>
		<p>Suspender definitivamente el tratamiento con Columvi.</p> <p>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.</p>	

<sup>1</sup> Criterios de clasificación por consenso de la ASTCT para la ICANS (Lee 2019).

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

<sup>3</sup> 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.**

<sup>4</sup> Atribuible a ninguna otra causa.

<sup>5</sup> 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  $\geq 65$  años de edad (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *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 Propiedades farmacocinéticas).

#### *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 Propiedades farmacocinéticas).

#### *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 infusión intravenosa a través de una vía de infusión 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 Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

#### **Interacciones con otros productos medicinales 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.

### **Uso en 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 Datos No Clínicos sobre seguridad).

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 Datos No Clínicos sobre seguridad).

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

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 Advertencias especiales y precauciones de uso). 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 Advertencias especiales y precauciones de uso y Efectos indeseables).

#### **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.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01FX28

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - Agentes antineoplásicos, L01F - anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, L01FX - otros anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados.

#### 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/ $\mu$ 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 infusión de Columvi, que se mantuvieron elevadas 20 horas después de la infusión y volvieron a los valores iniciales antes de la siguiente infusión.

En el estudio GO41944 (STARGLO), el 63,9 % (115/180) de los pacientes ya presentaban una depleción de linfocitos B (< 70 células/ $\mu$ 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.

## Ensayos clínicos / Eficacia

### *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 Advertencias especiales y precauciones de uso).

Se excluyó del estudio a los pacientes con un estado funcional ECOG  $\geq 2$ , cardiopatía significativa (como cardiopatía de clase III o IV de la New York Heart Association, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, arritmias inestables o angina inestable), neumopatía activa significativa, insuficiencia renal (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  $\geq 3$  x LSN.

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

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

**Tabla 9. Resumen de eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario**

Parámetro de eficacia	Columvi N=108
<b>Respuesta completa</b>	
Pacientes con RC, n (%)	38 (35,2)
95% IC	[26,24, 44,96]
<b>Tasa de respuesta completa</b>	
Pacientes con RC o RP, n (%)	54 (50,0)
95% IC	[40,22, 59,78]
<b>Duración de la respuesta completa<sup>1</sup></b>	
Mediana DOCR, meses [IC 95%]	NA [18,4, NA]
Rango, meses	0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup>
12-meses DOCR, % [IC 95%] <sup>3</sup>	74.6 [59.19, 89.93]
<b>Duración de respuesta (DOR)<sup>4</sup></b>	
Mediana duración, meses [IC 95%]	14.4 [8.6, NA]
Rango, meses	0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup>
<b>Tiempo de primera respuesta completa</b>	
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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Observaciones censuradas.

<sup>3</sup> Tasas sin episodios basadas en estimaciones de Kaplan-Meier.

<sup>4</sup> 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  $\geq 2$  tratamientos previos. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG  $\leq 2$ ,

CrCl  $\geq$  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, linfocitosis 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  $\geq$  70 años, estado funcional ECOG 2, fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq$  40 %, respuesta insuficiente a la terapia de rescate previa al TACM, CrCl  $\leq$  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  $\geq$  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/m<sup>2</sup>) y el oxaliplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) 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).

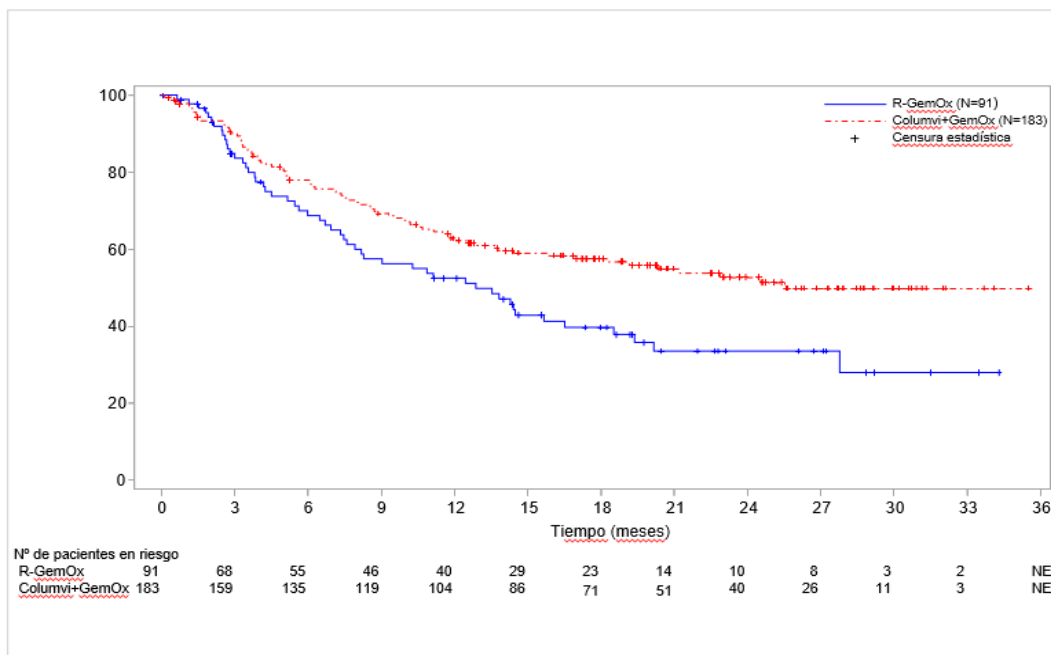
Los resultados de supervivencia global, SLP y RC de un análisis actualizado realizado después de 10,5 meses adicionales de seguimiento siguen demostrando el beneficio de la combinación Columvi+GemOx en comparación con la combinación R-GemOx. Los resultados principales se resumen en la Tabla 10. En la 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 10. Eficacia en pacientes con LBDCG en recaída o refractario tratados con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (población de análisis ITT)**

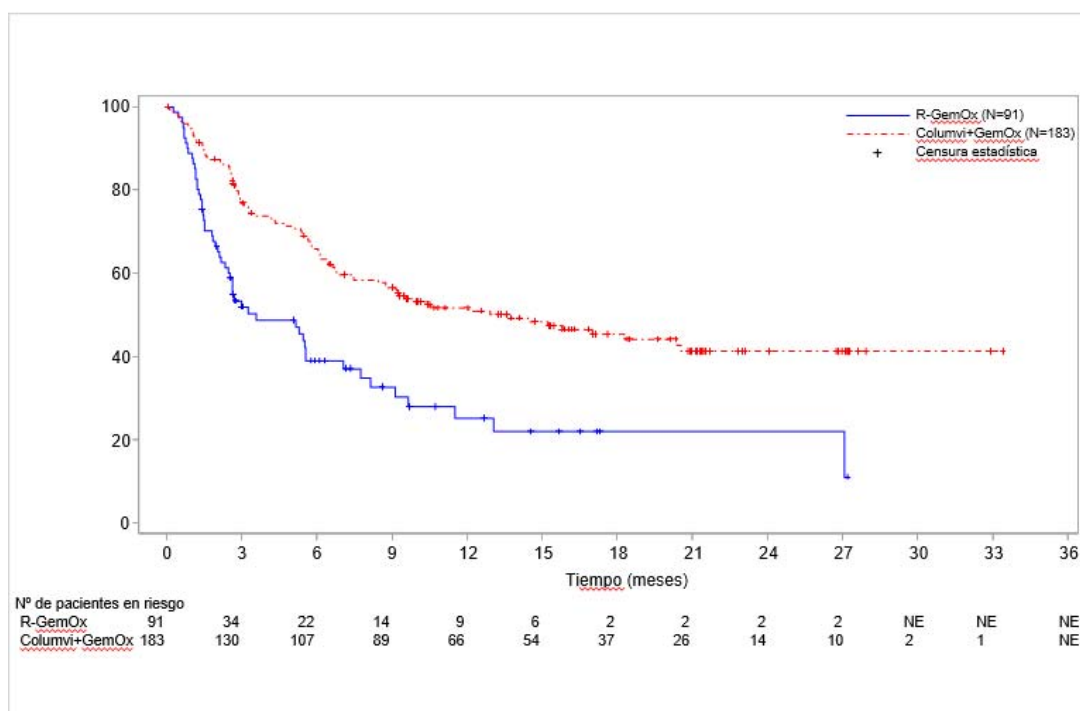
Variable de eficacia	Análisis actualizado (mediana del periodo de observación = 20,7 meses)	
	Columvi+GemOx n = 183	R-GemOx n = 91
<b>Supervivencia global</b>		
Número (%) de muertes	80 (43,7)	52 (57,1)
Mediana (IC del 95 %), meses	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,43; 0,88)	
<b>Supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI</b>		
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)	
<b>Tasa de respuesta completa evaluada por el CRI</b>		
Pacientes con respuesta (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Diferencia en la tasa de respuesta (IC del 95 %), %	33,2 (20,9; 45,5)	
<b>Tasa de respuesta objetiva evaluada por el CRI</b>		
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 descartar conclusiones sobre un posible efecto de la inmunogenicidad en la eficacia o la seguridad.

#### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los análisis no compartimentales indican que la concentración sérica de glofitamab alcanza la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) al final de la infusión 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 infusión intravenosa. La concentración máxima de glofitamab ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanzó al final de la infusión.

#### 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).

#### **Datos No clínicos 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 Uso en Embarazo y lactancia).

#### 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<sub>máx</sub> 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.

## **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

### Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección de *Incompatibilidades* a continuación.

### Periodo de validez

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 infusión 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.

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución diluida de Columvi se puede administrar mediante infusión en bolsa intravenosa o mediante infusión con jeringa intravenosa.

### Instrucciones para la dilución

- Columvi no contiene conservantes y está indicado para un solo uso.
- Columvi debe ser diluido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica, antes de la administración intravenosa.
- Inspeccionar visualmente el vial de Columvi para detectar partículas o cambios de color antes de la administración. Columvi es una solución incolora y transparente. Deseche el vial si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas visibles.
- Extraer el volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) o de solución inyectable de cloruro de sodio 4,5 mg/mL (0,45 %), como se describe en la Tabla 10, de la bolsa de infusión 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 infusión (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 infusión para mezclar la solución y evitar la formación excesiva de espuma. No se debe agitar.

- Inspeccionar la bolsa de infusión para descartar partículas y desechar si están presentes.
- Antes de iniciar la infusión intravenosa, el contenido de la bolsa de infusión debe estar a temperatura ambiente (30 °C).
- Cuando administre Columvi con una jeringa de infusión, extraiga todo el contenido de la bolsa de infusión en una jeringa. De forma alternativa, se puede usar un procedimiento de dos jeringas usando un conector para preparar la dosis para la bomba de infusión de jeringas.

**Tabla 11. Dilución de Columvi para infusión**

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

#### Administración

Administrar únicamente en infusión intravenosa.

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

Administrar como infusión intravenosa a través de una vía de infusión específica mediante infusión con bolsa intravenosa o infusión con jeringa intravenosa, ambas utilizando una bomba, durante un máximo de 8 horas.

La bolsa o jeringa de infusión de Columvi puede vaciarse antes de alcanzar la duración recomendada de la infusión. Para asegurar que se administra toda la dosis de Columvi, despeje la vía de infusión reemplazando la bolsa o jeringa de infusión de Columvi vacía por 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 %) conectada a la misma vía de infusión. Continuar la infusión a la misma velocidad hasta que se alcance la duración recomendada de la infusión 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 infusión intravenosa de poli cloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) o poliolefina sin PVC. Cuando se diluye con cloruro sódico 4,5 mg/mL (0,45 %) solución inyectable, Columvi es compatible con bolsas de infusión 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 infusión 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.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 2026/04/27

