

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Columvi 2,5 mg concentrato per soluzione per infusione **Columvi 10 mg concentrato per soluzione per infusione** glofitamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
 - Il medico le consegnerà una scheda per il paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni riportate. Porti questa scheda per il paziente sempre con sé.
 - Mostri sempre la scheda per il paziente al medico o all'infermiere quando lo vede o se si reca in ospedale.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Columvi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Columvi
3. Come viene somministrato Columvi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Columvi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Columvi e a cosa serve

Cos'è Columvi

Columvi è un medicinale anticancro che contiene il principio attivo glofitamab.

A cosa serve Columvi

Columvi viene usato per trattare adulti con un cancro chiamato "linfoma diffuso a grandi cellule B". Viene usato quando il tumore:

- è ricomparso (recidivante) oppure
- non ha risposto ai trattamenti precedenti.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è un cancro che interessa una parte del sistema immunitario (le difese dell'organismo):

- colpisce un tipo di globuli bianchi chiamati "cellule B"
- le cellule B si moltiplicano in modo incontrollato e si accumulano nei tessuti.

Come agisce Columvi

- Il principio attivo contenuto in Columvi, glofitamab, è un anticorpo monoclonale bispecifico, un tipo di proteina che si lega a due bersagli specifici nell'organismo. Si lega a una proteina specifica presente sulla superficie delle cellule B, comprese le cellule B cancerose, e anche a un'altra proteina situata sulla superficie delle "cellule T" (un altro tipo di globuli bianchi). In questo modo vengono attivate le cellule T, che si moltiplicano e provocano la distruzione delle cellule B, comprese le cellule cancerose.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Columvi

Non deve esserle somministrato Columvi

- se è allergico a glofitamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a obinutuzumab, un altro medicinale somministrato prima di iniziare il trattamento con Columvi (vedere anche paragrafo 3 "Come viene somministrato Columvi"), o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale.

Se non è sicuro che una delle situazioni di cui sopra la riguardi, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Columvi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Columvi se

- ha un'infezione;
- ha avuto un'infezione di lunga durata (cronica) o un'infezione che continua a ripresentarsi (ricorrente);
- ha o ha avuto problemi a reni, fegato o cuore;
- ha in programma di sottoporsi a una vaccinazione nel prossimo futuro.

Se una qualsiasi delle situazioni di cui sopra la riguarda (o se ha dubbi), si rivolga al medico prima che le venga somministrato Columvi.

Presti attenzione agli effetti indesiderati gravi.

Alcuni effetti indesiderati di Columvi sono gravi e possono essere rischiosi per la vita. Durante il trattamento con Columvi questi effetti potrebbero manifestarsi in qualsiasi momento.

Informi subito il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Columvi. I sintomi di ogni effetto indesiderato sono elencati al paragrafo 4.

- **Sindrome da rilascio di citochine:** una condizione infiammatoria esagerata associata a medicinali che stimolano le cellule T, caratterizzata da febbre e compromissione di vari organi. È più probabile che la sindrome da rilascio di citochine si verifichi durante il 1° Ciclo dopo la somministrazione di Columvi (vedere paragrafo 3 "Come viene somministrato Columvi"). È necessario uno stretto monitoraggio. Prima di ogni infusione potrebbero esserle somministrati medicinali che contribuiscono a ridurre i possibili effetti indesiderati della sindrome da rilascio di citochine.
- **Sindrome da lisi tumorale:** durante il trattamento, alcune persone potrebbero registrare insoliti livelli di alcuni sali nel sangue (come potassio e acido urico), causati dalla rapida distruzione delle cellule cancerose. Il medico o l'infermiere la sottoporrà ad esami del sangue per controllare se sia presente questa condizione. Prima di ogni infusione deve essere ben idratato e potrebbero esserle somministrati dei medicinali che possono contribuire ad abbassare livelli elevati di acido urico. Ciò potrebbe aiutare a ridurre i possibili effetti indesiderati della sindrome da lisi tumorale.

- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale:** una reazione ad alcuni medicinali che agiscono sul sistema immunitario che è/sembra simile al peggioramento del cancro.
- **Infezioni:** potrebbero manifestarsi segni di infezione, che possono variare a seconda della sede dell'organismo in cui si sviluppa l'infezione.

Se ha o sospetta di avere uno qualsiasi dei suddetti sintomi, informi subito il medico.

Il medico potrebbe:

- somministrarle altri medicinali per ridurre i sintomi e prevenire complicazioni;
- interrompere il trattamento per un breve periodo oppure
- interrompere del tutto il trattamento.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché Columvi non è stato studiato in queste fasce d'età.

Altri medicinali e Columvi

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe iniziare ad assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione e i medicinali a base di erbe.

Gravidanza e contraccezione

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.
- Se è in corso una gravidanza, non deve esserle somministrato Columvi, in quanto è possibile che Columvi sia dannoso per il nascituro.
- Se è in età fertile, deve adottare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento con Columvi e per 2 mesi dopo l'ultima dose.
- Se durante il trattamento con Columvi inizia una gravidanza, informi immediatamente il medico.

Allattamento

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Columvi e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose, in quanto non è noto se questo farmaco possa passare nel latte materno ed essere dannoso per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Columvi altera lievemente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta e usare attrezzi o macchinari.

Se avverte qualunque sintomo che possa influire sulla sua capacità di guidare, inclusi i sintomi della sindrome da rilascio di citochine (come febbre, battito cardiaco accelerato, capogiri o stordimento mentale, brividi o respiro affannoso), non guidi, non vada in bicicletta e non usi attrezzi o macchinari fino a quando non si sente meglio. Vedere il paragrafo 4 per maggiori informazioni sugli effetti indesiderati.

3. Come viene somministrato Columvi

Columvi le sarà somministrato sotto la supervisione di un medico esperto in trattamenti antitumorali, presso un ospedale o una clinica.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Columvi

- **Sette giorni prima di iniziare il trattamento con Columvi** le sarà somministrato un altro medicinale, obinutuzumab, per ridurre il numero di cellule B nel sangue.
- **30-60 minuti prima della somministrazione di Columvi** potrebbero esserle somministrati altri medicinali (premedicazione) per contribuire a ridurre le reazioni associate alla sindrome da rilascio di citochine. Questi medicinali possono includere:
 - un corticosteroide come desametasone;
 - un medicinale che abbassa la febbre come paracetamolo;
 - un antistaminico come difenidramina.

Dose e frequenza di somministrazione di Columvi

Con Columvi, potranno esserle somministrati fino a 12 cicli di trattamento. Ogni ciclo ha una durata di 21 giorni. Durante i primi due cicli, il medico inizierà il trattamento con Columvi con una dose bassa e la aumenterà gradualmente fino a raggiungere la dose piena.

Uno schema tipico, è di seguito riportato.

1° Ciclo: includerà un pretrattamento e 2 dosi basse di Columvi durante i 21 giorni:

- 1° Giorno – pretrattamento con obinutuzumab
- 8° Giorno – dose iniziale di Columvi da 2,5 mg
- 15° Giorno – dose intermedia di Columvi da 10 mg

2°-12° Ciclo: sarà somministrata una sola dose nei 21 giorni:

- 1° Giorno – dose completa di Columvi da 30 mg

Come viene somministrato Columvi e monitoraggio

Columvi viene somministrato in vena attraverso una flebo (infusione endovenosa). Il medico adatterà il tempo necessario per l'infusione a seconda della sua risposta al trattamento.

- La prima infusione sarà somministrata nell'arco di 4 ore. Il medico la monitorerà attentamente durante la prima infusione e per 10 ore dopo il completamento per individuare la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di sindrome da rilascio di citochine.
- Per le successive infusioni è possibile che il medico debba monitorarla dopo il completamento dell'infusione. Ciò sarà necessario nel caso in cui lei abbia manifestato, con la dose precedente, la sindrome da rilascio di citochine, moderata o grave.
- Se dopo 3 dosi non manifesta sindrome da rilascio di citochine, il medico potrebbe somministrarle le infusioni successive nell'arco di 2 ore.

Se salta una dose di Columvi

Se salta un appuntamento, ne fissi subito un altro. È molto importante non saltare neanche una dose affinché il trattamento sia pienamente efficace.

Prima di interrompere il trattamento con Columvi

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento potrebbe infatti peggiorare la sua condizione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi subito il medico se manifesta uno degli effetti indesiderati gravi riportati di seguito, in quanto potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente.

- **Sindrome da rilascio di citochine (molto comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a febbre, battito cardiaco accelerato, capogiri o stordimento mentale, nausea, mal di testa, eruzione cutanea, confusione, brividi, respiro affannoso
- **Infezioni (molto comuni):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a febbre, brividi, respirazione difficoltosa, dolore acuto durante la minzione
- **Esacerbazione della sintomatologia tumorale (molto comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a dolorabilità dei linfonodi ingrossati, dolore toracico, incapacità a respirare facilmente, dolore in corrispondenza della sede del tumore
- **Sindrome da lisi tumorale (comune):** i sintomi possono includere, ma non limitarsi a debolezza, respiro affannoso, stato confusionale, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari.

Altri effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- negli esami del sangue, abbassamento dei livelli di:
 - neutrofili (un tipo di globuli bianchi; neutropenia), il che può causare febbre o sintomi di una infezione
 - globuli rossi (anemia), il che può causare stanchezza, malessere e pallore
 - piastrine (un tipo di cellule del sangue; trombocitopenia), il che può causare formazione di lividi o sanguinamento
- febbre
- negli esami del sangue, bassi livelli di fosfato, magnesio, calcio o potassio
- eruzione cutanea
- stipsi
- diarrea
- sensazione di star male (nausea)
- infezioni virali, come infezione polmonare, herpes zoster
- mal di testa

Comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 10)

- negli esami del sangue, bassi livelli di sodio, che possono causare stanchezza, contrazioni o crampi muscolari
- negli esami del sangue, aumento dei livelli di enzimi epatici e bilirubina (sostanza gialla presente nel sangue), che può causare ingiallimento della pelle o degli occhi e colorazione scura delle urine
- infezioni batteriche, come infezione delle vie urinarie, infezione che colpisce lo stomaco
- infezione fungina
- infezioni di naso e gola (infezioni delle vie respiratorie superiori)
- infezioni ai polmoni come bronchite o infezione polmonare (infezioni delle vie respiratorie inferiori), che possono causare febbre, tosse e difficoltà respiratorie
- infezione del sangue (sepsi), che può causare febbre, brividi e confusione
- negli esami del sangue, bassi livelli di linfociti (un tipo di globuli bianchi; linfopenia)
- febbre con bassi livelli di neutrofili (neutropenia febbrile)
- vomito
- sanguinamento nello stomaco o nell'intestino (emorragia gastrointestinale), che può causare feci nere o presenza di sangue nel vomito

- confusione
- tremito
- sonnolenza

Non comuni (possono manifestarsi in meno di 1 persona su 100)

- rigonfiamento del midollo spinale (mielite), che può causare debolezza muscolare o intorpidimento

Se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi degli effetti indesiderati di cui sopra, informi immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Columvi

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento del prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari:

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'imballaggio esterno e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2-8 °C).
- Non congelare.
- Conservi il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.
- Non usi questo medicinale se appare torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Columvi

- Il principio attivo è glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: ogni flaconcino contiene 2,5 milligrammi di glofitamab (in 2,5 mL di concentrato), ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Columvi 10 mg: ogni flaconcino contiene 10 milligrammi di glofitamab (in 10 mL di concentrato), ad una concentrazione di 1 mg/mL.
- Gli altri componenti sono: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, saccarosio, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Columvi e contenuto della confezione

Columvi concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è una soluzione trasparente incolore contenuta in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione di Columvi contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Columvi deve essere somministrato attraverso infusione endovenosa mediante una linea di infusione dedicata.

Non deve essere somministrato in bolo o *push* endovenoso.

Per istruzioni sulla diluizione di Columvi prima della somministrazione, vedere di seguito.

Istruzioni per la diluizione

- Columvi è privo di conservanti ed è esclusivamente monouso.
- Columvi deve essere diluito da un operatore sanitario in condizioni di asepsi, prima della somministrazione endovenosa.
- Non agitare il flaconcino. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente il flaconcino di Columvi per escludere la presenza di particelle o alterazioni del colore. Columvi è una soluzione trasparente e incolore. Gettare il flaconcino se la soluzione è torbida, presenta alterazioni del colore o contiene particelle visibili.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dalla sacca per infusione il volume adeguato di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), come descritto nella Tabella 1, e gettarlo.
- Con l'ausilio di un ago e di una siringa sterili, prelevare dal flaconcino il volume di Columvi concentrato necessario per la dose prevista e diluirlo nella sacca per infusione (vedere Tabella 1). Gettare eventuali residui inutilizzati contenuti nel flaconcino.
- Dopo la diluizione, la concentrazione finale di glofitamab deve essere compresa tra 0,1 mg/mL e 0,6 mg/mL.
- Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione eccessiva di schiuma. Non agitare.
- Ispezionare la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle. Se presenti, gettare la sacca.
- Prima di iniziare l'infusione endovenosa, il contenuto della sacca per infusione deve essere a temperatura ambiente (25 °C).

Tabella 1. Diluizione di Columvi per l'infusione

Dose di Columvi da somministrare	Dimensione della sacca per infusione	Volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) da prelevare e gettare	Volume di Columvi concentrato da aggiungere
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

Per diluire Columvi deve essere usata esclusivamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%), poiché non sono stati testati altri solventi.

Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP) o poliolefina non PVC. Quando viene diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi è compatibile con sacche per infusione endovenosa in PVC.

Non sono state osservate incompatibilità con deflussori che presentano superfici a contatto con il prodotto in poliuretano (PUR), PVC o PE, e filtri in linea con membrana in polietersulfone (PES) o polisulfone. L'uso di filtri in linea con membrana è facoltativo.

Soluzione diluita per infusione endovenosa

La stabilità fisico-chimica dopo la diluizione è stata dimostrata per un massimo di 72 ore a 2-8 °C e di 24 ore a 30 °C seguite da un tempo massimo di infusione di 8 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione dopo la diluizione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Smaltimento

Il flaconcino di Columvi è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco