

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion
Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 2,5 mL de solution à diluer contient 2,5 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de 10 mL de solution à diluer contient 10 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20/ anti-CD3 humanisé produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).

Solution limpide, incolore, de pH 5,5 et d'osmolalité 270-350 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Columvi en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Columvi doit être administré exclusivement sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de cancer et ayant accès à une assistance médicale appropriée pour gérer les réactions sévères associées au syndrome de relargage des cytokines (SRC).

Au moins 1 dose de tocilizumab doit être disponible avant la perfusion de Columvi aux Cycles 1 et 2, cette dose pourrait être utilisée en cas de SRC. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant la précédente dose de tocilizumab doit être garanti (voir rubrique 4.4).

Prétraitement par obinutuzumab

Tous les patients de l'étude NP30179 ont reçu une dose unique de 1 000 mg d'obinutuzumab en prétraitement au Jour 1 du Cycle 1 (7 jours avant le début du traitement par Columvi) afin de diminuer le nombre de cellules B circulantes et lymphoïdes (voir Tableau 2, *Doses retardées ou manquées*, et rubrique 5.1).

L'obinutuzumab a été administré en perfusion intraveineuse à 50 mg/h. La vitesse de perfusion a été augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Se reporter aux informations complètes de prescription concernant l'obinutuzumab pour en savoir plus sur la prémédication, la préparation, l'administration et la prise en charge des effets indésirables de l'obinutuzumab.

Prémédication et prophylaxie

Prophylaxie du syndrome de relargage des cytokines

Columvi doit être administré à des patients bien hydratés. La prémédication recommandée pour le SRC (voir rubrique 4.4) est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Prémédication avant la perfusion de Columvi

Cycle de traitement (Jour)	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 (Jour 8, Jour 15) ; Cycle 2 (Jour 1) ; Cycle 3 (Jour 1)	Tous les patients	Glucocorticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Columvi
		Antalgique / antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Columvi
		Antihistaminique ³	
Toutes les perfusions ultérieures	Tous les patients	Antalgique / antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Columvi
		Antihistaminique ³	
	Patients ayant présenté un SRC avec la dose précédente	Glucocorticoïde intraveineux ^{1,4}	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Columvi

¹ 20 mg de dexaméthasone ou 100 mg de prednisone/prednisolone ou 80 mg de méthylprednisolone.

² Par exemple, 1 000 mg de paracétamol.

³ Par exemple, 50 mg de diphenhydramine.

⁴ A administrer en complément de la prémédication requise pour tous les patients.

Posologie

L'administration de Columvi commence par un schéma d'escalade de dose (destiné à réduire le risque de SRC) jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg.

Schéma d'escalade de dose de Columvi

Columvi doit être administré en perfusion intraveineuse conformément au schéma d'escalade de dose jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 mg (comme indiqué dans le Tableau 2), une fois que le prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1 est terminé. Chaque cycle dure 21 jours.

Tableau 2. Schéma d'escalade de dose de Columvi en monothérapie pour les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute

Cycle de traitement, Jour		Dose de Columvi	Durée de la perfusion
Cycle 1 (Prétraitement et escalade de dose)	Jour 1	Prétraitement par obinutuzumab ¹	
	Jour 8	2,5 mg	4 heures ²
	Jour 15	10 mg	
Cycle 2	Jour 1	30 mg	
Cycle 3 à 12	Jour 1	30 mg	2 heures ³

¹ Se reporter à « Prétraitement par obinutuzumab » ci-dessus.

² Pour les patients présentant un SRC lors des administrations précédentes de Columvi, la durée de la perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures (voir rubrique 4.4).

³ À la discrétion du médecin, si la perfusion précédente a été bien tolérée. Si le patient a présenté un SRC lors d'une précédente administration, la durée de perfusion doit être maintenue à 4 heures.

Surveillance des patients

- Les signes et symptômes d'un potentiel SRC doivent être surveillés chez tous les patients pendant la perfusion et pendant au moins 10 heures après la fin de la perfusion de la première dose de Columvi (2,5 mg au Jour 8 du Cycle 1) (voir rubrique 4.8).
- Les patients ayant présenté un SRC de Grade ≥ 2 lors de leur précédente perfusion doivent faire l'objet d'une surveillance après la fin de la perfusion (voir le Tableau 3 dans la rubrique 4.2).

Tous les patients doivent être informés du risque de SRC et des signes et symptômes associés. Il doit leur être conseillé de contacter un professionnel de santé immédiatement en cas d'apparition de signes et symptômes de SRC (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

La durée recommandée de traitement par Columvi est de 12 cycles au maximum, ou jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Chaque cycle dure 21 jours.

Doses retardées ou manquées

Pendant le schéma d'escalade de dose (administration hebdomadaire) :

- Après le prétraitement par obinutuzumab, si la dose de 2,5 mg de Columvi est retardée de plus d'1 semaine, le prétraitement par obinutuzumab doit être répété.
- Après la dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, en cas d'intervalle entre 2 doses de Columvi compris entre 2 et 6 semaines, répéter la dernière dose de Columvi bien tolérée et reprendre le schéma d'escalade de dose prévu.
- Après la dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, en cas d'intervalle entre 2 doses de Columvi de plus de 6 semaines, répéter le prétraitement par obinutuzumab et le schéma d'escalade de dose de Columvi (voir Cycle 1 dans le Tableau 2).

Après le Cycle 2 (dose de 30 mg) :

- En cas d'intervalle entre 2 cycles de Columvi de plus de 6 semaines, répéter le prétraitement par obinutuzumab et le schéma d'escalade de dose de Columvi (voir Cycle 1 dans le Tableau 2), puis reprendre le cycle de traitement prévu (dose de 30 mg).

Modifications de la dose

Aucune réduction de dose de Columvi n'est recommandée.

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Le syndrome de relargage des cytokines doit être identifié en se basant sur le tableau clinique (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle, comme une infection ou un sepsis, doivent être recherchées. Si un SRC est suspecté, il doit être pris en charge conformément aux recommandations de prise en charge du SRC d'après la classification de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy : Société américaine de transplantation et de thérapie cellulaire) indiquées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Classification et recommandations de prise en charge du SRC selon l'ASTCT

Grade¹	Prise en charge du SRC	Pour la perfusion suivante prévue de Columvi
Grade 1 Fièvre ≥ 38 °C	Si un SRC se produit pendant la perfusion : <ul style="list-style-type: none">• Interrompre la perfusion et traiter les symptômes• Après résolution des symptômes, redémarrer la perfusion à une vitesse plus lente• Si les symptômes réapparaissent, arrêter la perfusion en cours Si un SRC se produit après la perfusion : <ul style="list-style-type: none">• Traiter les symptômes Si le SRC dure plus de 48 heures après la prise en charge des symptômes : <ul style="list-style-type: none">• Envisager l'administration de corticoïdes³• Envisager l'administration de tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante• Envisager de ralentir la vitesse de perfusion²
Grade 2 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle ne nécessitant pas de vasopresseurs et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène à faible débit délivré par lunettes d'oxygénothérapie ou par un masque à oxygène	Si un SRC se produit pendant la perfusion : <ul style="list-style-type: none">• Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes• Administrer des corticoïdes³• Envisager l'administration de tocilizumab⁴ Si un SRC se produit après la perfusion : <ul style="list-style-type: none">• Traiter les symptômes• Administrer des corticoïdes³• Envisager l'administration de tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante• Envisager de ralentir la vitesse de perfusion²• Surveiller les patients après la perfusion^{5,6}
Pour le Grade 2 : Utilisation de tocilizumab Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines. S'il n'a pas été utilisé de tocilizumab précédemment ou si 1 dose de tocilizumab a été utilisée au cours des 6 dernières semaines : <ul style="list-style-type: none">• Administrer la première dose de tocilizumab⁴• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, administrer une seconde dose de tocilizumab⁴• Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines : <ul style="list-style-type: none">• Administrer une seule dose de tocilizumab⁴• En l'absence d'amélioration dans les 8 heures, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur		

Grade ¹	Prise en charge du SRC	Pour la perfusion suivante prévue de Columvi
<p>Grade 3 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle nécessitant un vasopresseur (avec ou sans vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène à haut débit par lunettes d'oxygénothérapie, masque à oxygène, masque sans réinhalation ou masque Venturi</p>	<p>Si un SRC se produit pendant la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter la perfusion en cours et traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ <p>Si un SRC se produit après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • S'assurer de la résolution des symptômes pendant au moins 72 heures avant la perfusion suivante • Envisager de ralentir la vitesse de perfusion² • Surveiller les patients après la perfusion^{5,6} • Si un SRC de Grade ≥ 3 réapparaît lors de la perfusion suivante, stopper la perfusion immédiatement et arrêter définitivement Columvi
<p>Grade 4 Fièvre ≥ 38 °C et/ou hypotension artérielle nécessitant plusieurs vasopresseurs (sauf vasopressine) et/ou hypoxie nécessitant de l'oxygène en pression positive (par exemple, CPAP, BiPAP, intubation et ventilation mécanique)</p>	<p>Si un SRC se produit pendant ou après la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement Columvi et traiter les symptômes • Administrer des corticoïdes³ • Administrer du tocilizumab⁴ 	
<p>Pour le Grade 3 et le Grade 4 : Utilisation de tocilizumab Ne pas dépasser 3 doses de tocilizumab sur une période de 6 semaines.</p> <p>S'il n'a pas été utilisé de tocilizumab précédemment ou si 1 dose de tocilizumab a été utilisée au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer la première dose de tocilizumab⁴ • En l'absence d'amélioration dans les 8 heures ou en cas de progression rapide du SRC, administrer une seconde dose de tocilizumab⁴ • Après 2 doses de tocilizumab, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur <p>Si 2 doses de tocilizumab ont été utilisées au cours des 6 dernières semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrer une seule dose de tocilizumab⁴ • En l'absence d'amélioration dans les 8 heures ou en cas de progression rapide du SRC, envisager un autre traitement anti-cytokinique et/ou un autre traitement immunosuppresseur 		

¹ Classification de l'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (Lee 2019).

² La durée de perfusion peut être étendue jusqu'à 8 heures si nécessaire pour ce cycle (voir Tableau 2).

³ Corticoïdes (par exemple, 10 mg de dexaméthasone intraveineuse, 100 mg de prednisolone intraveineuse, 1-2 mg/kg de méthylprednisolone intraveineuse par jour, ou l'équivalent).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg par voie intraveineuse (sans dépasser 800 mg), comme administré dans l'étude NP30179.

⁵ Dans l'étude NP30179, un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi à la dose de 10 mg au Jour 15 du Cycle 1 est survenu chez 5,2 % des patients, avec un délai médian d'apparition de 26,2 heures après le début de la perfusion (intervalle : 6,7 à 144,2 heures).

⁶ Dans l'étude NP30179, un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi à la dose de 30 mg au Jour 1 du Cycle 2 est survenu chez un patient (0,8 %), avec un délai d'apparition de 15,0 heures après le début de la perfusion.

Populations particulières

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale supérieure à la limite supérieure de la normale [LSN] et $\leq 1,5 \times$ LSN ou aspartate transaminase [ASAT] $>$ LSN). Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (CLCr ≥ 30 et < 90 mL/min). Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Columvi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Columvi est administré uniquement par voie intraveineuse.

Columvi doit être dilué par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, avant administration intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée.

Columvi ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la dilution de Columvi avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'obinutuzumab, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pour les contre-indications spécifiques de l'obinutuzumab, se reporter aux informations de prescription de l'obinutuzumab.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

LDGCB n'exprimant pas le CD20

Les données disponibles concernant les patients atteints de LDGCB CD20-négatif traités par Columvi sont limitées et il est possible que les patients atteints de LDGCB CD20-négatif puissent présenter un bénéfice moindre par rapport aux patients atteints de LDGCB CD20-positif. Les risques et les bénéfices potentiels associés au traitement par Columvi des patients atteints d'un LDGCB CD20-négatif doivent être pris en compte.

Syndrome de relargage des cytokines

Des cas de SRC, incluant des réactions mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8).

Les manifestations les plus fréquentes du SRC étaient une pyrexie, une tachycardie, une hypotension artérielle, des frissons et une hypoxie. Les réactions liées à la perfusion peuvent être confondues avec les signes et symptômes cliniques du SRC.

La plupart des événements de SRC sont survenus après la première dose de Columvi. Des tests fonctionnels hépatiques élevés (ASAT et alanine aminotransférase [ALAT] > 3 x LSN et/ou bilirubine totale > 2 x LSN) ont été rapportés simultanément avec le SRC après l'utilisation de Columvi (voir rubrique 4.8).

Les patients de l'étude NP30179 ont été prétraités par obinutuzumab 7 jours avant le début du traitement par Columvi. Les patients devraient recevoir une prémédication par un antipyrétique, un antihistaminique et un glucocorticoïde (voir rubrique 4.2).

Au moins 1 dose de tocilizumab doit être disponible avant la perfusion de Columvi aux Cycles 1 et 2, cette dose pourrait être utilisée en cas de SRC. L'accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant la précédente dose de tocilizumab doit être garanti.

Les patients doivent être surveillés pendant toutes les perfusions de Columvi et pendant au moins 10 heures après la fin de la première perfusion. Pour des informations complètes sur la surveillance, voir rubrique 4.2. Il doit être conseillé aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition, à n'importe quel moment, de signes ou symptômes de SRC (voir *Carte patient* ci-dessous).

Les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension artérielle, comme une infection ou un sepsis, doivent être recherchées. Le SRC doit être pris en charge en fonction de l'état clinique du patient et conformément aux recommandations de prise en charge du SRC présentées dans le Tableau 3 (rubrique 4.2).

Carte patient

Le médecin prescripteur doit informer le patient du risque de SRC et des signes et symptômes de SRC. Il doit être recommandé aux patients de consulter un médecin immédiatement s'ils développent des signes et symptômes de SRC. Une Carte patient doit être remise aux patients et il doit leur être demandé de la porter sur eux en permanence. Cette carte décrit les symptômes de SRC qui, s'ils se manifestent, doivent inciter le patient à consulter immédiatement un médecin.

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP450

Lors du relargage de cytokines associé à l'instauration du traitement par Columvi, il est possible d'observer une diminution de l'activité enzymatique des CYP450, entraînant des fluctuations des concentrations des médicaments administrés de façon concomitante. A l'instauration du traitement par Columvi, les patients en cours de traitement par un médicament métabolisé par le CYP450 à marge thérapeutique étroite doivent être surveillés, car les fluctuations de la concentration de ces médicaments associés peuvent entraîner une toxicité, une perte d'efficacité ou des événements indésirables (voir rubrique 4.5).

Infections graves

Des infections graves (comme un sepsis et une pneumonie) sont survenues chez des patients traités par Columvi (voir rubrique 4.8).

Columvi ne doit pas être administré à des patients présentant une infection active. L'utilisation de Columvi doit être envisagée avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'infection

chronique ou récurrente, chez ceux ayant des pathologies sous-jacentes susceptibles de les prédisposer aux infections, ou chez ceux ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur significatif. Les patients doivent être surveillés avant et pendant le traitement par Columvi afin de détecter l'éventuelle apparition d'infections bactériennes, fongiques et virales (infection nouvelle ou réactivation) et ils doivent être traités de manière appropriée.

Columvi doit être suspendu temporairement en présence d'une infection active, jusqu'à la résolution de l'infection. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des signes et symptômes évocateurs d'une infection.

Des cas de neutropénie fébrile ont été rapportés au cours du traitement par Columvi. Une infection doit être recherchée chez les patients présentant une neutropénie fébrile, et ils doivent être traités rapidement.

Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8). Les manifestations incluaient une douleur localisée et un gonflement.

Compte tenu du mécanisme d'action de Columvi, la poussée tumorale est probablement due à l'influx de cellules T vers les sites tumoraux après l'administration de Columvi et elle peut simuler une progression de la maladie. La poussée tumorale ne signifie pas l'échec du traitement et elle ne représente pas une progression de la tumeur.

Il n'a pas été identifié de facteurs de risque spécifiques de la poussée tumorale. Mais il existe un risque accru de lésions et de morbidité en raison d'un effet de masse lié à la poussée tumorale chez les patients présentant des tumeurs volumineuses situées à proximité étroite des voies respiratoires et/ou d'un organe vital. Les patients traités par Columvi doivent être surveillés et évalués pour des poussées tumorales au niveau des organes vitaux et pris en charge selon les recommandations cliniques. L'administration de corticoïdes et d'antalgiques doit être envisagée pour traiter les poussées tumorales.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été rapportés chez des patients recevant Columvi (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une masse tumorale importante, des tumeurs proliférant rapidement, une altération de la fonction rénale ou une déshydratation sont exposés à un risque plus élevé de syndrome de lyse tumorale.

Les patients à risque doivent être surveillés étroitement par des tests cliniques et biologiques appropriés portant sur l'équilibre électrolytique, l'hydratation et la fonction rénale. Des mesures prophylactiques appropriées par anti-hyperuricémiques (par exemple, allopurinol ou rasburicase) et une hydratation adéquate doivent être envisagées avant le prétraitement par obinutuzumab et avant la perfusion de Columvi.

La prise en charge du SLT peut inclure une hydratation intensive, la correction des anomalies électrolytiques, un traitement anti-hyperuricémique et des soins de support.

Vaccination

La sécurité de l'administration de vaccins vivants pendant ou après le traitement par Columvi n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivants n'est pas recommandée pendant le traitement par Columvi.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction avec Columvi n'est attendue via les enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou des transporteurs.

En cas de relargage de cytokines associé à l'instauration du traitement par Columvi, il est possible d'observer une diminution de l'activité enzymatique des CYP450. Le risque d'interactions médicamenteuses est le plus élevé pendant la période d'une semaine suivant chacune des 2 premières doses de Columvi (c'est-à-dire, Jours 8 et 15 du Cycle 1) chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments métabolisés par le CYP450 à marge thérapeutique étroite (par exemple, warfarine, ciclosporine). A l'instauration du traitement par Columvi, les patients en cours de traitement par un médicament métabolisé par le CYP450 à marge thérapeutique étroite doivent être surveillés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Columvi et pendant au moins 2 mois après la dernière dose de Columvi.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Columvi chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été conduite chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Le glofitamab est une immunoglobuline G (IgG). Les IgG sont connues pour traverser le placenta. Compte tenu de son mécanisme d'action, il est probable que le glofitamab provoquera une déplétion des cellules B fœtales en cas d'administration à une femme enceinte.

Columvi n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes recevant Columvi doivent être informées de sa nocivité potentielle pour le fœtus. Les femmes prenant ce médicament doivent contacter leur médecin traitant en cas de grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le glofitamab est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été conduite pour évaluer l'impact du glofitamab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Les IgG humaines sont connues pour être présentes dans le lait maternel. Le potentiel d'absorption du glofitamab et le potentiel d'effets indésirables chez les nourrissons allaités ne sont pas connus. Il doit être conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Columvi et pendant 2 mois après la dernière dose de Columvi.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité dans l'espèce humaine n'est disponible. Il n'a pas été mené d'études chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Columvi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être conseillé aux patients présentant des symptômes d'effets indésirables neurologiques et/ou de SRC (pyrexie, tachycardie, hypotension artérielle, frissons, hypoxie) de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines jusqu'à la disparition des symptômes (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été le syndrome de relargage des cytokines, la neutropénie, l'anémie, la thrombopénie et le rash.

Les effets indésirables graves les plus fréquents rapportés chez $\geq 2\%$ des patients ont été le syndrome de relargage des cytokines (22,1%), le sepsis (4,1%), la COVID-19 (3,4%), la poussée tumorale (3,4%), la pneumonie COVID-19 (2,8%), la neutropénie fébrile (2,1%), la neutropénie (2,1%) et l'épanchement pleural (2,1%).

Columvi a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 5,5% des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt définitif de Columvi ont été la COVID-19 (1,4%) et la neutropénie (1,4%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en monothérapie (n=145) dans l'étude NP30179 sont énumérés dans le Tableau 4. Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles).

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence suivantes sont utilisées : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute traités par Columvi en monothérapie

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Tous les grades	Grade 3–4
Infections et infestations	Infections virales ¹	Très fréquent	Fréquent*
	Infections bactériennes ²	Fréquent	Fréquent
	Infections des voies respiratoires supérieures ³	Fréquent	Très rare**
	Sepsis ⁴	Fréquent	Fréquent*
	Infections des voies respiratoires inférieures ⁵	Fréquent	Très rare**
	Pneumonie	Fréquent	Peu fréquent
	Infection des voies urinaires ⁶	Fréquent	Peu fréquent
	Infections fongiques ⁷	Fréquent	Très rare**
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)	Poussée tumorale	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Anémie	Très fréquent	Fréquent
	Thrombopénie	Très fréquent	Fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
	Neutropénie fébrile ⁸	Fréquent	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Tous les grades	Grade 3-4
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines ⁹	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie	Très fréquent	Fréquent
	Hypomagnésémie	Très fréquent	Très rare**
	Hypocalcémie	Très fréquent	Très rare**
	Hypokaliémie	Très fréquent	Peu fréquent
	Hyponatrémie	Fréquent	Fréquent
	Syndrome de lyse tumorale	Fréquent	Fréquent
Affections psychiatriques	Etat confusionnel	Fréquent	Très rare**
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Très rare**
	Somnolence	Fréquent	Peu fréquent
	Tremblements	Fréquent	Très rare**
	Myélite ¹⁰	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	Très fréquent	Très rare**
	Diarrhée	Très fréquent	Très rare**
	Nausées	Très fréquent	Très rare**
	Hémorragie gastro-intestinale ¹¹	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Fréquent	Très rare**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹²	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	Très rare**
Investigations	Alanine aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent
	Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent
	Phosphatases alcalines sanguines augmentées	Fréquent	Fréquent
	Gamma-glutamyltransférase augmentée	Fréquent	Fréquent
	Bilirubine sanguine augmentée	Fréquent	Peu Fréquent
	Enzymes hépatiques augmentées	Fréquent	Fréquent

* Des réactions de Grade 5 ont été rapportées. Voir les infections graves dans *Description d'effets indésirables sélectionnés*.

** Aucun événement de Grade 3-4 n'a été rapporté.

¹ Inclut : COVID-19, pneumonie COVID-19, zona, grippe et zona ophtalmique.

² Inclut : infection de dispositif vasculaire, infection bactérienne, infection à *Campylobacter*, infection bactérienne des voies biliaires, infection bactérienne des voies urinaires, infection à *Clostridium difficile*, infection à *Escherichia* et péritonite.

³ Inclut : infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, rhinopharyngite, sinusite chronique et rhinite.

⁴ Inclut : sepsis et choc septique.

⁵ Inclut : infection des voies respiratoires inférieures et bronchite.

⁶ Inclut : infection des voies urinaires et infection des voies urinaires à *Escherichia*.

⁷ Inclut : candidose césophagienne et candidose buccale.

⁸ Inclut : neutropénie fébrile et infection neutropénique.

⁹ Basé sur la classification de consensus de l'ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ Une myélite est survenue simultanément avec le SRC.

¹¹ Inclut : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie du gros intestin et hémorragie gastrique.

¹² Inclut : rash, rash prurigineux, rash maculo-papulaire, dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite exfoliative, érythème, érythème palmaire, prurit et rash érythémateux.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines

Dans l'étude NP30179, un SRC de tout grade (selon les critères de l'ASTCT) est survenu chez 67,6% des patients, un SRC de Grade 1 étant rapporté chez 50,3 % des patients, un SRC de Grade 2 chez 13,1 % des patients, un SRC de Grade 3 chez 2,8 % des patients et un SRC de Grade 4 chez 1,4 % des patients. Un SRC est survenu plus d'une fois chez 32,4 % (47/145) des patients ; 36/47 patients ont présenté plusieurs événements de SRC de Grade 1 uniquement. Aucun cas de SRC d'issue fatale n'a été observé. Le SRC s'est résolu chez tous les patients sauf un. Un patient a arrêté le traitement en raison d'un SRC.

Chez les patients présentant un SRC, les manifestations les plus fréquentes étaient : fièvre (99,0 %), tachycardie (25,5 %), hypotension artérielle (23,5 %), frissons (14,3 %) et hypoxie (12,2 %). Les événements de Grade 3 ou plus associés au SRC étaient : hypotension artérielle (3,1 %), hypoxie (3,1 %), fièvre (2,0 %) et tachycardie (2,0 %).

Un SRC de tout grade est survenu chez 54,5 % des patients après la première dose de 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition (à partir du début de la perfusion) de 12,6 heures (intervalle : 5,2 à 50,8 heures) et une durée médiane de 31,8 heures (intervalle : 0,5 à 316,7 heures) ; chez 33,3 % des patients après la dose de 10 mg au Jour 15 du Cycle 1, avec un délai médian d'apparition de 26,8 heures (intervalle : 6,7 à 125,0 heures) et une durée médiane de 16,5 heures (intervalle : 0,3 à 109,2 heures) ; et chez 26,8 % des patients après la dose de 30 mg au Cycle 2, avec un délai médian d'apparition de 28,2 heures (intervalle : 15,0 à 44,2 heures) et une durée médiane de 18,9 heures (intervalle : 1,0 à 180,5 heures). Un SRC a été rapporté chez 0,9 % des patients au Cycle 3 et chez 2 % des patients au-delà du Cycle 3.

Un SRC de Grade ≥ 2 est survenu chez 12,4 % des patients après la première dose de Columvi (2,5 mg), avec un délai médian d'apparition de 9,7 heures (intervalle : 5,2 à 19,1 heures) et une durée médiane de 50,4 heures (intervalle : 6,5 à 316,7 heures). Après la dose de 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1, l'incidence des SRC de Grade ≥ 2 a diminué à 5,2 % des patients, avec un délai médian d'apparition de 26,2 heures (intervalle : 6,7 à 144,2 heures) et une durée médiane de 30,9 heures (intervalle : 3,7 à 227,2 heures). Un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi à la dose de 30 mg au Jour 1 du Cycle 2 est survenu chez un patient (0,8 %), avec un délai d'apparition de 15,0 heures et une durée de 44,8 heures. Aucun SRC de Grade ≥ 2 n'a été rapporté au-delà du Cycle 2.

Chez 145 patients, 7 (4,8 %) patients ont présenté des tests de la fonction hépatique élevés (ASAT et ALAT $> 3 \times$ LSN et/ou bilirubine totale $> 2 \times$ LSN) rapportés de manière concomitante avec un SRC (n = 6) ou avec une progression de la maladie (n = 1).

Parmi les 25 patients ayant présenté un SRC de Grade ≥ 2 après l'administration de Columvi, 22 (88,0 %) ont reçu du tocilizumab, 15 (60,0 %) ont reçu des corticoïdes et 14 (56,0 %) ont reçu à la fois du tocilizumab et des corticoïdes. Dix patients (40,0 %) ont reçu de l'oxygène. L'ensemble des 6 patients (24,0 %) avec un SRC de Grade 3 ou 4 ont reçu un seul vasopresseur.

Des hospitalisations en raison de la survenue d'un SRC après l'administration de Columvi ont eu lieu chez 22,1 % des patients et la durée médiane de l'hospitalisation rapportée était de 4 jours (intervalle : 2 à 15 jours).

Infections graves

Dans l'étude NP30179, des infections graves ont été rapportées chez 15,9 % des patients. Les infections graves les plus fréquentes rapportées chez ≥ 2 % des patients étaient les suivantes : sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) et pneumonie COVID-19 (2,8 %). Des décès liés à une infection ont été rapportés chez 4,8 % des patients (dus à : sepsis, pneumonie COVID-19 et COVID-19). Quatre patients (2,8 %) ont présenté des infections graves de manière simultanée avec une neutropénie de Grade 3 ou 4.

Neutropénie

Des cas de neutropénie (incluant une diminution du nombre de neutrophiles) ont été rapportés chez 40% des patients et des cas de neutropénie sévère (Grade 3 ou 4) chez 29% des patients. Le délai médian d'apparition de la première neutropénie était de 29 jours (intervalle : 1 à 203 jours). Une neutropénie prolongée (durant plus de 30 jours) est survenue chez 11,7 % des patients. La majorité des patients présentant une neutropénie (79,3 %) étaient traités par G-CSF. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 3,4 % des patients.

Poussée tumorale

Des cas de poussée tumorale ont été rapportés chez 11,7 % des patients, avec une poussée tumorale de Grade 2 chez 4,8 % des patients et une poussée tumorale de Grade 3 chez 2,8 % des patients. Il a été observé une poussée tumorale impliquant des ganglions lymphatiques de la tête et du cou et se traduisant par une douleur, et une poussée tumorale impliquant des ganglions lymphatiques du thorax avec des symptômes de type essoufflement dus au développement d'un épanchement pleural. La plupart des événements de poussée tumorale (16/17) sont survenus pendant le Cycle 1 et aucun événement de ce type n'a été rapporté au-delà du Cycle 2. Le délai médian d'apparition de la poussée tumorale de tout grade était de 2 jours (intervalle : 1 à 16 jours) et la durée médiane était de 3,5 jours (intervalle : 1 à 35 jours).

Parmi les 11 patients ayant présenté une poussée tumorale de Grade ≥ 2 , 2 (18,2 %) patients ont reçu des antalgiques, 6 (54,5 %) patients ont reçu des corticoïdes et des antalgiques incluant des dérivés morphiniques, 1 (0,9 %) patient a reçu des corticoïdes et des antiémétiques et 2 (18,2 %) patients n'ont pas nécessité de traitement. Tous les événements de poussée tumorale ont été résolus, sauf chez un patient ayant présenté un événement de Grade ≥ 2 . Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une poussée tumorale.

Syndrome de lyse tumorale

Un SLT a été rapporté chez 2 patients (1,4 %) ; il était de Grade 3 dans les deux cas. La durée médiane d'apparition du SLT était de 2 jours et la durée médiane était de 4 jours (intervalle : 3 à 5 jours).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes ou symptômes évocateurs d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX28

Mécanisme d'action

Le glofitamab est un anticorps monoclonal bispécifique se liant de manière bivalente au CD20 exprimé à la surface des cellules B et de manière monovalente au CD3 exprimé à la surface des cellules T. En se liant simultanément au CD20 sur les cellules B et au CD3 sur la cellule T, le glofitamab induit la formation d'une synapse immunologique, entraînant une puissante activation et prolifération des cellules T, la sécrétion de cytokines et le relargage de protéines cytolytiques conduisant à la lyse des cellules B exprimant le CD20.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude NP30179, 84 % (84/100) des patients présentaient déjà une déplétion en cellules B (< 70 cellules/ μ L) avant le prétraitement par obinutuzumab. Cette déplétion était de 100 % (94/94) après le prétraitement par obinutuzumab avant l'initiation du traitement par Columvi ; et perdurait pendant le traitement par Columvi.

Pendant le Cycle 1 (schéma d'escalade de dose), des augmentations transitoires des taux plasmatiques d'IL-6 ont été observées 6 heures après la perfusion de Columvi ; ces taux restaient élevés 20 heures après la perfusion et sont revenus au niveau initial avant la perfusion suivante.

Électrophysiologie cardiaque

Dans l'étude NP30179, 16/145 patients ayant été exposés au glofitamab ont présenté une valeur QTc post-inclusion > 450 ms, dont un cas a été jugé cliniquement significatif par l'investigateur. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une prolongation de l'intervalle QTc.

Efficacité et sécurité cliniques

LDGCB réfractaire ou en rechute

Un essai multicohorte, multicentrique, en ouvert (NP30179) a été conduit pour évaluer Columvi chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B réfractaire ou en rechute. Dans la cohorte LDGCB monobras en monothérapie (n = 108), les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute devaient avoir reçu au moins deux précédentes lignes de traitement systémique, incluant un anticorps monoclonal anti-CD20 et un agent de la famille des anthracyclines. Les patients présentant un lymphome folliculaire de Grade 3b et un syndrome de Richter n'étaient pas éligibles. Les patients devaient présenter un LDGCB CD20-positif, mais l'éligibilité au biomarqueur n'était pas exigée pour l'inclusion (voir rubrique 4.4).

Dans cette étude étaient exclus les patients présentant un indice de performance ECOG ≥ 2 , une cardiopathie significative (comme une maladie cardiaque de Classe III ou IV selon la New York Heart Association, un infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, une arythmie instable, un angor instable), une pneumopathie significativement active, une altération de la fonction rénale (CLCr < 50 mL/min avec une créatininémie élevée), une maladie auto-immune active nécessitant un traitement immunosuppresseur, une infection active (c'est-à-dire, EBV actif chronique, hépatite C aiguë ou chronique, hépatite B, VIH), une leucoencéphalopathie multifocale progressive, un lymphome du SNC ou une maladie du SNC passé(e) ou actuel(le), des antécédents de syndrome d'activation des macrophages / lymphohistiocytose hémophagocytaire, une précédente greffe allogénique de cellules souches, une précédente greffe d'organe, ou des transaminases hépatiques $\geq 3 \times$ LSN.

Tous les patients ont reçu un prétraitement par obinutuzumab au Jour 1 du Cycle 1. Les patients ont reçu 2,5 mg de Columvi au Jour 8 du Cycle 1, 10 mg de Columvi au Jour 15 du Cycle 1 et 30 mg de Columvi au Jour 1 du Cycle 2, conformément au schéma d'escalade de dose. Les patients ont continué à recevoir 30 mg de Columvi au Jour 1 des Cycles 3 à 12. La durée de chaque cycle était de 21 jours. Les patients ont reçu une médiane de 5 cycles de traitement par Columvi (intervalle : 1 à 13 cycles), avec 34,7 % d'entre eux ayant reçu 8 cycles ou plus et 25,7 % ayant reçu 12 cycles de traitement par Columvi.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian 66 ans (intervalle : 21 à 90 ans) avec 53,7 % de patients âgés de 65 ans ou plus et 15,7 % âgés de 75 ans ou plus ; 69,4 % de patients de sexe masculin ; 74,1 % de type caucasien, 5,6 % de type asiatique et 0,9 % de type africain ou afro-américain ; 5,6 % de type Amérique latine; et un indice de performance ECOG de 0 (46,3 %) ou 1 (52,8 %). La plupart des patients (71,3 %) présentaient un LDGCB sans autre indication, 7,4 % un LDGCB transformé depuis un lymphome folliculaire, 8,3 % un lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG) ou autre histologie transformée depuis un lymphome folliculaire, 7,4% un LCBHG, et 5,6 % un lymphome médiastinal primitif à cellules B (LMPCB). Le nombre médian de précédentes lignes de traitement était de 3 (intervalle : 2 à 7), avec 39,8 % des patients ayant reçu 2 précédentes lignes et 60,2 % ayant reçu 3 précédentes lignes de traitement ou plus. Tous les patients avaient reçu une précédente chimiothérapie (tous les patients recevaient un traitement alkylant et 98,1 % des patients recevaient un traitement par anthracycline) et tous les patients avaient reçu un précédent traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 ; 35,2 % des patients avaient reçu un précédent traitement par CAR-T Cells et 16,7 % des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. La plupart des patients (89,8 %) présentaient une maladie réfractaire, 60,2 % des patients une maladie réfractaire primitive et 83,3 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse complète (CR, complete response) évalué par un comité de revue indépendant (IRC), en utilisant les critères de Lugano de 2014. La durée médiane globale de suivi était de 15 mois (intervalle : 0 à 21 mois). Les critères secondaires d'efficacité incluaient le taux de réponse globale (ORR, overall response rate), la durée de réponse (DOR, duration of response), la durée de réponse complète (DOCR, duration of complete response) et le délai avant première réponse complète (TFCR, time to first complete response) évalués par l'IRC.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Résumé d'efficacité chez les patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute

Critères d'évaluation de l'efficacité	Columvi N = 108
Réponse complète (CR)	
Patients avec CR, n (%)	38 (35,2)
IC à 95 %	[26,24, 44,96]
Taux de réponse globale	
Patients avec CR ou PR, n (%)	54 (50,0)
IC à 95 %	[40,22, 59,78]
Durée de réponse complète¹	
DOCR médiane, mois [IC à 95 %]	NE [18,4, NE]
Intervalle, mois	0 ² -20 ²
DOCR à 12 mois, % [IC à 95 %] ³	74,6 [59,19, 89,93]
Durée de réponse⁴	
Durée médiane, mois [IC à 95 %]	14,4 [8,6, NE]
Intervalle, mois	0 ² -20 ²
Délai avant première réponse complète	
TFCR médian, mois [IC à 95 %]	42 [41, 47]
Intervalle, jours	31-308

IC = intervalle de confiance ; NE= non estimable ; PR, partial response, réponse partielle.

Un test d'hypothèse a été conduit sur le critère principal d'évaluation, le taux de CR évalué par l'IRC.

¹ La DOCR est définie comme l'intervalle entre la date de la première réponse complète et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

² Observations censurées.

³ Taux sans événements basés sur les estimations de Kaplan-Meier.

⁴ La DOR est définie comme l'intervalle entre la date de la première réponse (PR ou CR) et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Le suivi médian de la durée de réponse (DOR) était de 12,8 mois (intervalle : 0 à 20 mois).

Immunogénicité

Sur les 418 patients de l'étude NP30179, seulement deux (0,5 %) patients étaient négatifs pour les anticorps anti-glofitamab à l'inclusion et sont devenus positifs après le traitement. En raison du nombre limité de patients présentant des anticorps dirigés contre le glofitamab, aucune conclusion ne peut être tirée quant à un effet potentiel de l'immunogénicité sur l'efficacité ou la sécurité.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Columvi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les analyses non compartimentales indiquent que la concentration sérique du glofitamab atteint le niveau maximal (C_{max}) à la fin de la perfusion et diminue de manière bi-exponentielle. Le glofitamab présente une pharmacocinétique linéaire et proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses étudiées (de 0,005 à 30 mg), indépendante du temps.

Absorption

Columvi est administré en perfusion intraveineuse. Le pic de concentration du glofitamab (C_{max}) était atteint à la fin de la perfusion.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume central de distribution était de 3,33 L, ce qui est proche du volume sérique total. Le volume périphérique de distribution était de 2,18 L.

Biotransformation

Le métabolisme du glofitamab n'a pas été étudié. Les anticorps sont éliminés principalement par catabolisme.

Élimination

Les données de concentration sérique du glofitamab en fonction du temps sont décrites par un modèle de pharmacocinétique de population à deux compartiments, incluant une clairance indépendante du temps et une clairance variant avec le temps.

La voie de clairance indépendante du temps était estimée à 0,602 L/jour et la voie de clairance variant avec le temps à 0,396 L/jour initialement, suivi d'une décroissance exponentielle avec le temps ($K_{des} \sim 0,445/\text{jour}$). La demi-vie de cette décroissance pour atteindre une clairance indépendante du temps a été estimée à 1,56 jours.

La demi-vie effective dans la phase linéaire (lorsque la clairance variant avec le temps est devenue négligeable) est de 6,54 jours (IC à 95 % : 3,74 ; 9,41) sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population.

Populations particulières

Population âgée

Aucune différence d'exposition au glofitamab n'a été notée chez les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population.

Insuffisance rénale

L'analyse pharmacocinétique de population du glofitamab a montré que la clairance de la créatinine n'affecte pas la pharmacocinétique du glofitamab. La pharmacocinétique du glofitamab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée ($CLCr \geq 30$ et < 90 mL/min) était similaire à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré qu'une insuffisance hépatique légère n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du glofitamab. La pharmacocinétique du glofitamab chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $> LSN$ à $\leq 1,5 \times LSN$ ou ASAT $> LSN$) était similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Columvi n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Effets de l'âge, du sexe et du poids corporel

Il n'a pas été observé de différence cliniquement significative de pharmacocinétique du glofitamab en fonction de l'âge (21 ans à 90 ans), du sexe et du poids corporel (31 kg à 148 kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été conduite pour établir le potentiel cancérogène et le potentiel mutagène du glofitamab.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'étude de fertilité chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer l'effet du glofitamab. Compte tenu du faible transfert placentaire des anticorps durant le premier trimestre, du mécanisme d'action du glofitamab (déplétion des cellules B, activation des cellules T dépendant de la cible et relargage de cytokines), des données de sécurité disponibles sur le glofitamab et des données concernant d'autres anticorps anti-CD20, le risque de tératogénicité est faible. Une déplétion prolongée des cellules B peut conduire à une augmentation du risque d'infection opportuniste, pouvant provoquer une perte fœtale. Un SRC transitoire associé à l'administration de Columvi peut également être nocif pour le fœtus (voir rubrique 4.6).

Toxicité systémique

Dans une étude menée chez des singes cynomolgus, les animaux ayant développé un SRC sévère après une seule dose intraveineuse de glofitamab (0,1 mg/kg) sans prétraitement par obinutuzumab présentaient des érosions du tractus gastro-intestinal et des infiltrats cellulaires inflammatoires dans la rate et les sinusoides du foie, ainsi que de manière sporadique dans certains autres organes. Ces infiltrats cellulaires inflammatoires étaient probablement secondaires à l'activation des cellules immunitaires induite par les cytokines. Le prétraitement par obinutuzumab a permis d'atténuer le relargage de cytokines induit par le glofitamab et les effets indésirables associés par une déplétion des cellules B dans le sang périphérique et les tissus lymphoïdes. Cela a permis d'administrer aux singes cynomolgus des doses de glofitamab au moins 10 fois supérieures (1 mg/kg), ce qui a conduit à une C_{max} jusqu'à 3,74 fois supérieure à la C_{max} humaine à la dose recommandée de 30 mg.

Toutes les observations avec le glofitamab étaient considérées comme des effets à médiation pharmacologique et réversibles. Aucune étude de plus de 4 semaines n'a été réalisée, car le glofitamab était hautement immunogène chez les singes cynomolgus et a conduit à une perte d'exposition et une perte d'effet pharmacologique.

Comme tous les patients atteints de LDGCB réfractaire ou en rechute qui vont être traités par Columvi ont déjà été exposés à un traitement anti-CD20, la majorité d'entre eux auront probablement de faibles taux de lymphocytes B circulants en raison des effets résiduels du précédent traitement anti-CD20, avant le traitement par obinutuzumab. Par conséquent, le modèle animal sans traitement préalable par rituximab (ou un autre anti-CD20) peut ne pas refléter pleinement le contexte clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
L-méthionine
Saccharose
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et de 24 heures à 30 °C, suivis d'un temps de perfusion maximal de 8 heures.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion

2,5 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 6 mL (verre incolore de Type I) avec bouchon (butylcaoutchouc).

Boîte de 1 flacon.

Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion

10 mL de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 15 mL (verre incolore de Type I) avec bouchon (butylcaoutchouc).

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la dilution

- Columvi ne contient pas de conservateur et est à usage unique.
- Columvi doit être dilué par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, avant administration intraveineuse.
- Inspecter visuellement le flacon de Columvi pour s'assurer de l'absence de particule ou de coloration avant administration. Columvi est une solution incolore, limpide. Jeter le flacon si la solution est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules visibles.
- Prélever le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), comme décrit dans le Tableau 6, de la poche de perfusion à l'aide d'une aiguille et seringue stériles, et l'éliminer.
- Prélever le volume requis de solution à diluer Columvi pour la dose prévue du flacon en utilisant une aiguille et une seringue stériles, et diluer dans la poche de perfusion (voir Tableau 6). Jeter tout le reliquat inutilisé restant dans le flacon.
- La concentration finale du gilotamab après dilution doit être comprise entre 0,1 mg/mL et 0,6 mg/mL.
- Retourner délicatement la poche de perfusion pour mélanger la solution, afin d'éviter la formation excessive de mousse. Ne pas agiter.
- Inspecter la poche de perfusion pour s'assurer de l'absence de particules et la jeter si des particules sont présentes.
- Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante (25 °C).

Tableau 6. Dilution de Columvi pour perfusion

Dose de Columvi à administrer	Volume de la poche de perfusion	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou à 4,5 mg/mL (0,45%) à prélever et éliminer	Volume de solution à diluer Columvi à ajouter
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

Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou 4,5 mg/mL (0,45%) doit être utilisée pour diluer Columvi, car les autres solvants n'ont pas été testés.

Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de chlorure de polyvinyle (PVC), polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou polyoléfine non PVC. Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de PVC.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec les ensembles de perfusion dont les surfaces en contact avec le produit sont en polyuréthane (PUR), PVC ou PE, et les membranes de filtres en ligne constituées de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone. L'utilisation de filtres à membrane en ligne est facultative.

Élimination

Le flacon de Columvi est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2,
82377 Penzberg,
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation de Columvi dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'Autorité compétente nationale du contenu et du format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme éducationnel vise à :

- Informer les médecins qu'ils doivent fournir à chaque patient la carte patient et leur expliquer son contenu, comprenant une liste des symptômes de SRC incitant le patient à consulter immédiatement un médecin, en cas de survenue.
- Inciter le patient à agir rapidement, notamment en consultant immédiatement un médecin en cas d'apparition de symptômes de SRC.
- Informer les médecins du risque de poussée tumorale et de ses manifestations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où Columvi est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Columvi ont accès à/reçoivent le guide destiné aux professionnels de santé qui comporte :

- Une description de la poussée tumorale et des informations sur l'identification précoce, le diagnostic approprié et la surveillance de la poussée tumorale.
- Un rappel concernant la remise à chaque patient de la carte patient, qui comprend une liste des symptômes de SRC incitant le patient à consulter immédiatement un médecin, en cas de survenue de ces symptômes.

Tous les patients traités par Columvi doivent recevoir une carte patient, contenant les éléments clés suivants :

- Coordonnées du prescripteur de Columvi.
- Liste des symptômes de SRC incitant le patient à consulter immédiatement un médecin, en cas de survenue.
- Instructions selon lesquelles le patient doit conserver la carte patient sur lui en permanence et la présenter aux professionnels de santé impliqués dans ses soins (c'est-à-dire, consultés en urgence, etc.).
- Informations pour les professionnels de santé prenant en charge le patient, indiquant que le traitement par Columvi est associé à un risque de SRC.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir le rapport de l'étude clinique actualisé avec un suivi d'au moins 2 ans à compter de la fin du traitement du dernier patient inclus dans la population initiale de sécurité de l'étude NP30179, dans le cadre de la procédure EMEA/H/C/005751/000.	Q4 2024
Afin de fournir des preuves supplémentaires de l'efficacité et de la sécurité du glofitamab dans le LDGCB, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira les résultats de l'étude GO41944, une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité du glofitamab en association avec la gemcitabine plus oxaliplatine versus rituximab en association avec la gemcitabine et l'oxaliplatine chez des patients atteints d'un LDGCB réfractaire ou en rechute.	Q3 2024

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion
glofitamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de 2,5 mL contient 2,5 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
2,5 mg/2,5 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution
Usage unique
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1742/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Columvi 2,5 mg concentré stérile pour solution pour perfusion
glofitamab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

IV après dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mg/2,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion
glofitamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de 10 mL contient 10 mg de glofitamab à une concentration de 1 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, saccharose, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
10 mg/ 10 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution
Usage unique
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1742/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Columvi 10 mg concentré stérile pour solution pour perfusion
glofitamab
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

IV après dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/10 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Columvi 2,5 mg solution à diluer pour perfusion **Columvi 10 mg solution à diluer pour perfusion** glofitamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
 - Votre médecin vous remettra une Carte patient. Veuillez la lire attentivement et suivre les instructions qui y sont fournies. Conservez cette Carte patient sur vous en permanence.
 - Montrez toujours la Carte patient au médecin ou à l'infirmier/ère lorsque vous les voyez ou si vous allez à l'hôpital.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Columvi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Columvi
3. Comment Columvi est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Columvi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Columvi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Columvi

Columvi est un médicament anticancéreux qui contient la substance active glofitamab.

Dans quels cas Columvi est-il utilisé

Columvi est utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer appelé « lymphome diffus à grandes cellules B » (LDGCB). Il est utilisé quand :

- le cancer est réapparu (rechute) ou
- le cancer n'a pas répondu aux précédents traitements.

Le lymphome diffus à grandes cellules B est un cancer impliquant certaines cellules de votre système immunitaire.

- Il affecte un type de globules blancs appelés « cellules B ».
- Dans le LDGCB, les cellules B se multiplient de manière anarchique et s'accumulent dans les tissus.

Comment Columvi agit-il

- La substance active de Columvi, le glofitamab, est un anticorps monoclonal bispécifique, un type de protéine qui se lie à deux cibles spécifiques dans l'organisme. Il se lie à une protéine spécifique située à la surface des cellules B, y compris les cellules B cancéreuses et se lie également à une autre protéine située à la surface des « cellules T » (un autre type de globule blanc). Cela active les cellules T et entraîne leur multiplication, puis provoque la dégradation des cellules B, y compris des cellules cancéreuses.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Columvi

Columvi ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique au glofitamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à l'obinutuzumab, un autre médicament administré avant de débiter le traitement par Columvi (voir aussi la section 3 « Comment Columvi est administré »), ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Columvi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Columvi si :

- vous présentez une infection
- vous avez présenté une infection de longue durée (chronique) ou une infection récurrente
- vous présentez ou avez présenté des problèmes rénaux, hépatiques ou cardiaques
- vous prévoyez de vous faire vacciner dans un futur proche

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin avant de recevoir Columvi.

Faites attentions aux effets indésirables graves

Certains effets indésirables de Columvi sont graves et peuvent engager le pronostic vital. Ces effets indésirables peuvent survenir à tout moment au cours du traitement par Columvi.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants pendant le traitement par Columvi. Les symptômes de chaque effet indésirable sont énumérés dans la rubrique 4.

- **Syndrome de relargage des cytokines** : une réaction inflammatoire exagérée associée aux médicaments qui stimulent les cellules T, caractérisée par de la fièvre et une atteinte de plusieurs organes. Le syndrome de relargage des cytokines est plus susceptible de survenir au cours du Cycle 1 après l'administration de Columvi (voir section 3 « Comment est administré Columvi »). Une surveillance étroite est nécessaire. Avant chaque perfusion, vous pourrez recevoir des médicaments destinés à réduire les éventuels effets indésirables du syndrome de relargage des cytokines.
- **Syndrome de lyse tumorale** : certaines personnes peuvent présenter des taux anormaux de certains sels dans le sang (tels que potassium et acide urique), en raison de la dégradation rapide des cellules cancéreuses pendant le traitement. Votre médecin ou votre infirmier/ère effectuera des analyses de sang pour vérifier cet effet. Avant chaque perfusion, vous devez être suffisamment hydraté(e) et pourrez recevoir des médicaments destinés à réduire des taux élevés d'acide urique. Ces médicaments permettraient de réduire les éventuels effets indésirables du syndrome de lyse tumorale.

- **Poussée tumorale** : une réaction qui est/semble similaire à une aggravation du cancer, et qui est provoquée par l'action de certains médicaments agissant sur le système immunitaire.
- **Infections** : vous pouvez présenter des signes d'infection, qui peuvent varier en fonction de la localisation de l'infection.

Si vous présentez, ou pensez présenter, l'un des symptômes mentionnés ci-dessus, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Votre médecin peut :

- vous donner d'autres médicaments pour réduire les symptômes et éviter les complications,
- arrêter votre traitement pendant une courte période, ou
- arrêter définitivement votre traitement.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans, car Columvi n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Columvi

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez commencer à prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse et contraception

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Vous ne devez pas recevoir Columvi si vous êtes enceinte, car Columvi peut être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Columvi et pendant 2 mois après la dernière dose.
- Si vous êtes enceinte pendant votre traitement par Columvi, informez immédiatement votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Columvi et pendant au moins 2 mois après la dernière dose, car le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié et ce médicament pourrait être nocif pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Columvi a une influence mineure sur votre aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo ou à utiliser des outils ou des machines.

Si vous ressentez des symptômes susceptibles d'affecter votre capacité à conduire, notamment des symptômes du syndrome de relargage des cytokines (comme une fièvre, des battements cardiaques rapides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements, des frissons ou un essoufflement), vous ne devez pas conduire un véhicule, faire du vélo ou utiliser des outils ou des machines jusqu'à ce que vous sentiez mieux. Pour plus d'information sur ces effets indésirables, reportez-vous à la section 4.

3. Comment Columvi est administré

Vous recevrez Columvi sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer, dans un hôpital ou une clinique.

Médicaments administrés avant le traitement par Columvi

- **Sept jours avant le début du traitement par Columvi**, vous recevrez un autre médicament, l'obinutuzumab, pour réduire le nombre de cellules B dans votre sang.
- **Pendant les 30 à 60 minutes précédant l'administration de Columvi**, vous pourrez recevoir d'autres médicaments (prémédication) pour aider à réduire les réactions associées au syndrome de relargage des cytokines. Ces médicaments peuvent inclure :
 - Un corticoïde comme la dexaméthasone
 - Un médicament contre la fièvre comme le paracétamol
 - Un antihistaminique comme la diphenhydramine

Quelle quantité et à quelle fréquence recevrez-vous Columvi?

Vous pourrez recevoir jusqu'à 12 cycles de traitement par Columvi. Chaque cycle a une durée de 21 jours. Au cours des deux premiers cycles, votre médecin débutera le traitement par Columvi à une faible dose et l'augmentera progressivement jusqu'à atteindre la dose complète.

Le schéma d'administration est présenté ci-dessous.

Cycle 1 : Il se compose d'un prétraitement et de 2 faibles doses de Columvi pendant les 21 jours :

- Jour 1 – prétraitement par obinutuzumab
- Jour 8 – dose initiale de 2,5 mg de Columvi
- Jour 15 – dose intermédiaire de 10 mg de Columvi

Cycle 2 à Cycle 12 : Vous recevrez une seule dose au cours des 21 jours :

- Jour 1 – dose complète de 30 mg de Columvi

Mode d'administration de Columvi et surveillance

Columvi est administré en goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse). Votre médecin ajustera la durée de la perfusion en fonction de votre réponse au traitement.

- Votre première perfusion sera administrée sur 4 heures. Votre médecin vous surveillera attentivement pendant la première perfusion et pendant 10 heures après la fin de la perfusion. Le but est de détecter les éventuels signes ou symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines.
- Pour les perfusions suivantes, votre médecin pourra avoir besoin de vous surveiller après la fin de la perfusion. Cela sera nécessaire si vous avez présenté un syndrome de relargage des cytokines modéré ou sévère lors de votre dose précédente.
- Si vous ne présentez pas de syndrome de relargage des cytokines après 3 doses, votre médecin pourra administrer les perfusions suivantes sur 2 heures.

Si vous manquez une dose de Columvi

Si vous manquez un rendez-vous, veuillez en prendre un autre immédiatement. Afin de garantir la pleine efficacité du traitement, il est très important que vous ne manquiez aucune dose.

Avant l'arrêt du traitement par Columvi

Parlez avec votre médecin avant d'arrêter le traitement. En effet, l'arrêt du traitement peut entraîner une aggravation de votre maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des effets indésirables graves énumérés ci-dessous ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

- **Syndrome de relargage des cytokines (très fréquent)** : les symptômes peuvent inclure notamment une fièvre, des battements cardiaques rapides, des sensations vertigineuses ou des étourdissements, des nausées, des maux de tête, une éruption cutanée, une confusion, des frissons, un essoufflement
- **Infections (très fréquent)** : les symptômes peuvent inclure notamment une fièvre, des frissons, des difficultés à respirer, une douleur de type brûlure en urinant
- **Poussée tumorale (très fréquent)** : les symptômes peuvent inclure notamment des ganglions lymphatiques douloureux et gonflés, une douleur thoracique, une incapacité à respirer facilement, une douleur au site de la tumeur
- **Syndrome de lyse tumorale (fréquent)** : les symptômes peuvent inclure notamment une faiblesse, un essoufflement, une sensation de confusion, des battements cardiaques irréguliers, des crampes musculaires

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou infirmier/ère immédiatement si vous remarquez l'apparition ou l'aggravation d'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- diminution des taux sanguins, mesurés lors des analyses de sang, de :
 - neutrophiles (un type de globule blanc, neutropénie), pouvant entraîner une fièvre ou n'importe quel symptôme d'infection
 - globules rouges (anémie), pouvant entraîner une fatigue, un malaise et une pâleur
 - plaquettes (un type de cellule sanguine, thrombopénie), pouvant causer des bleus ou des saignements
- fièvre
- faibles taux sanguins, mesurés lors des analyses de sang, de phosphate, magnésium, calcium ou potassium
- éruption cutanée
- constipation
- diarrhée
- envie de vomir (nausées)
- infections virales, comme une infection bronchique, un zona
- maux de tête

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible taux de sodium, mesurés lors des analyses de sang, pouvant entraîner une fatigue, des contractions ou des crampes musculaires
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques et de la bilirubine (substance jaune dans le sang), mesurés lors des analyses de sang, pouvant entraîner un jaunissement de la peau ou des yeux et des urines foncées
- infections bactériennes, comme une infection des voies urinaires, une infection abdominale
- infection fongique
- infections du nez et de la gorge (infections des voies respiratoires supérieures),

- infections pulmonaires telles que bronchites ou pneumonies (infections des voies respiratoires basses), pouvant entraîner de la fièvre, une toux et des difficultés à respirer
- libération de toxines bactériennes dans le sang (sepsis), pouvant entraîner de la fièvre, des frissons et une confusion
- faibles taux de lymphocytes (un type de globules blancs, lymphopénie), mesurés lors des analyses de sang
- fièvre associée à un faible taux de neutrophiles (neutropénie fébrile)
- vomissements
- saignement dans l'estomac ou l'intestin (hémorragie gastro-intestinale), pouvant entraîner des selles noires ou des vomissements ensanglantés
- confusion
- tremblement
- somnolence

Peu fréquents (peuvent toucher moins d'1 personne sur 100)

- inflammation de la moelle épinière (myélite), pouvant entraîner une faiblesse musculaire ou un engourdissement

Si vous constatez l'apparition ou l'aggravation de l'un des effets indésirables ci-dessus, informez immédiatement votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Columvi

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination appropriée de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon, après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans le conditionnement extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser ce médicament si la solution est trouble, colorée ou si elle contient des particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Columvi

- La substance active est le glofitamab.
- Columvi 2,5 mg : Chaque flacon contient 2,5 milligrammes de glofitamab (dans 2,5 mL de solution à diluer) à une concentration de 1 mg/mL
- Columvi 10 mg : Chaque flacon contient 10 milligrammes de glofitamab (dans 10 mL de solution à diluer) à une concentration de 1 mg/mL

- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, L-méthionine, saccharose, polysorbate 20 (E432) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Columvi et contenu de l’emballage extérieur

Columvi solution à diluer pour perfusion (concentré stérile) est une solution incolore, limpide, fournie dans un flacon en verre.

Chaque boîte de Columvi contient un flacon.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malte

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Irlande

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/Sc/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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Columvi doit être administré en perfusion intraveineuse via une ligne de perfusion dédiée. Columvi ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour les instructions concernant la dilution de Columvi avant administration, voir ci-dessous.

Instructions pour la dilution

- Columvi ne contient pas de conservateur et est à usage unique.
- Columvi doit être dilué par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique, avant administration intraveineuse.
- Ne pas agiter le flacon. Inspecter visuellement le flacon de Columvi pour s'assurer de l'absence de particule ou de coloration avant administration. Columvi est une solution incolore, limpide. Jeter le flacon si la solution est trouble, a changé de couleur ou si elle contient des particules visibles.
- Prélever le volume approprié de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), comme décrit dans le Tableau 6, de la poche de perfusion à l'aide d'une aiguille et une seringue stériles, et l'éliminer.
- Prélever le volume requis de solution à diluer Columvi pour la dose prévue du flacon en utilisant une aiguille et une seringue stériles, et diluer dans la poche de perfusion (voir Tableau 6 ci-dessous). Jeter tout le reliquat inutilisé restant dans le flacon.
- La concentration finale du glofitamab après dilution doit être comprise entre 0,1 mg/mL et 0,6 mg/mL.
- Retourner délicatement la poche de perfusion pour mélanger la solution, afin d'éviter la formation excessive de mousse. Ne pas agiter.
- Inspecter la poche de perfusion pour s'assurer de l'absence de particules et la jeter si des particules sont présentes.
- Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante (25 °C).

Tableau 6. Dilution de Columvi pour perfusion

Dose de Columvi à administrer	Volume de la poche de perfusion	Volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou à 4,5 mg/mL (0,45%) à prélever et éliminer	Volume de solution à diluer Columvi à ajouter
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

Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou 4,5 mg/mL (0,45%) doit être utilisée pour diluer Columvi, car les autres solvants n'ont pas été testés.

Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de chlorure de polyvinyle (PVC), polyéthylène (PE), polypropylène (PP) ou polyoléfine non PVC. Lorsqu'il est dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45%), Columvi est compatible avec les poches de perfusion intraveineuse constituées de PVC.

Aucune incompatibilité n'a été observée avec les ensembles de perfusion dont les surfaces en contact avec le produit sont en polyuréthane (PUR), PVC ou PE, et les membranes de filtres en ligne constituées de polyéthersulfone (PES) ou de polysulfone. L'utilisation de filtres à membrane en ligne est facultative.

Solution diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et de 24 heures à 30 °C, suivis d'un temps de perfusion maximal de 8 heures.

D'un point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Élimination

Le flacon de Columvi est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE
EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.