

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Columvi 2,5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Columvi 10 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Columvi 2,5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 2,5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 2,5 mg glofitamab σε συγκέντρωση 1 mg/ml.

Columvi 10 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 10 mg glofitamab σε συγκέντρωση 1 mg/ml.

Το glofitamab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα διπλής ειδικότητας έναντι των CD20 και CD3, το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Άχρωμο, διαυγές διάλυμα με pH 5,5 και οσμωγραμμομοριακότητα 270-350 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Columvi ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), οι οποίοι έχουν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Columvi πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο και ο οποίος έχει πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση βαριάς μορφής αντιδράσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS).

Πριν από την έγχυση του Columvi στους Κύκλους 1 και 2, πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση σε περίπτωση CRS. Πρέπει να εξασφαλίζεται η πρόσβαση σε πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από τη χρήση της προηγούμενης δόσης τοσιλιζουμάμπης. (βλ. παράγραφο 4.4).

## Προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη

Όλοι οι ασθενείς στη μελέτη NP30179 έλαβαν μία εφάπαξ δόση 1.000 mg ομπινουτουζουμάμπης σαν προκαταρκτική θεραπεία την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 (7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Columvi) για τη μείωση των κυκλοφορούντων και λεμφοειδών Β κυττάρων (βλ. Πίνακα 2, *Δόσεις που καθυστέρησαν ή παραλείφθηκαν* και παράγραφο 5.1.) .

Η ομπινουτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση με ρυθμό 50 mg/h. Ο ρυθμός έγχυσης αυξήθηκε με βήματα των 50 mg/h κάθε 30 λεπτά έως μέγιστο ρυθμό 400 mg/h.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ομπινουτουζουμάμπης για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή, την προετοιμασία, τη χορήγηση και την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων της ομπινουτουζουμάμπης.

## Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και προφύλαξη

### *Προφύλαξη για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)*

Το Columvi θα πρέπει να χορηγείται σε καλά ενυδατωμένους ασθενείς. Η συνιστώμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή για το CRS (βλ. παράγραφο 4.4) περιγράφεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1. Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από την έγχυση του Columvi**

Κύκλος θεραπείας (Ημέρα)	Ασθενείς που χρειάζονται προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή	Χορήγηση
Κύκλος 1 (Ημέρα 8, Ημέρα 15), Κύκλος 2 (Ημέρα 1), Κύκλος 3 (Ημέρα 1)	Όλοι οι ασθενείς	Ενδοφλέβιο γλυκοκορτικοειδές <sup>1</sup>	Ολοκλήρωση τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Columvi
		Αναλγητικό από στόματος/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Columvi
		Αντιισταμινικό <sup>3</sup>	
Όλες οι επόμενες εγχύσεις	Όλοι οι ασθενείς	Αναλγητικό από στόματος/αντιπυρετικό <sup>2</sup>	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Columvi
		Αντιισταμινικό <sup>3</sup>	
	Ασθενείς που παρουσίασαν CRS με την προηγούμενη δόση	Ενδοφλέβιο γλυκοκορτικοειδές <sup>1,4</sup>	Ολοκλήρωση τουλάχιστον 1 ώρα πριν από την έγχυση του Columvi

<sup>1</sup> 20 mg δεξαμεθαζόνης ή 100 mg πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης ή 80 mg μεθυλπρεδνιζολόνης.

<sup>2</sup> Για παράδειγμα, 1.000 mg παρακεταμόλης.

<sup>3</sup> Για παράδειγμα, 50 mg διφαινυδραμίνης.

<sup>4</sup> Να χορηγείται επιπλέον της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής που απαιτείται για όλους τους ασθενείς

## Δοσολογία

Η δοσολογία του Columvi αρχίζει με ένα σχήμα βαθμιαίας αύξησης της δόσης (το οποίο έχει σχεδιαστεί ώστε να μειώνει τον κίνδυνο CRS) και το οποίο καταλήγει στη συνιστώμενη δόση των 30 mg.

### Σχήμα βαθμιαίας αύξησης δόσης του Columvi

Το Columvi πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σύμφωνα με το σχήμα βαθμιαίας αύξησης δόσης που καταλήγει στη συνιστώμενη δόση των 30 mg (όπως φαίνεται στον Πίνακα 2), μετά την ολοκλήρωση της προκαταρκτικής θεραπείας με ομπινουτουζουμάμπη την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 21 ημέρες.

### Πίνακας 2. Σχήμα βαθμιαίας αύξησης της δόσης του Columvi ως μονοθεραπεία για ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL

Κύκλος θεραπείας, Ημέρα		Δόση του Columvi	Διάρκεια έγχυσης
<b>Κύκλος 1</b> (Προκαταρκτική θεραπεία και βαθμιαία αύξηση δόσης)	Ημέρα 1	Προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη <sup>1</sup>	
	Ημέρα 8	2,5 mg	4 ώρες <sup>2</sup>
	Ημέρα 15	10 mg	
<b>Κύκλος 2</b>	Ημέρα 1	30 mg	
<b>Κύκλοι 3 έως 12</b>	Ημέρα 1	30 mg	2 ώρες <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ανατρέξτε στην παράγραφο «Προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη» που περιγράφεται πιο πάνω.

<sup>2</sup> Για ασθενείς που παρουσίασαν CRS με την προηγούμενη δόση του Columvi η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί έως τις 8 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>3</sup> Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή. Εάν ο ασθενής παρουσίασε CRS με κάποια προηγούμενη δόση, η διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να διατηρείται στις 4 ώρες.

### Παρακολούθηση ασθενών

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 10 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της πρώτης δόσης του Columvi (2,5 mg την Ημέρα 8 του Κύκλου 1) (βλ. παράγραφο 4.8).
- Ασθενείς που παρουσίασαν CRS Βαθμού  $\geq 2$  με την προηγούμενη έγχυση, θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης (βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο, τα σημεία και τα συμπτώματα του CRS και να λαμβάνουν συμβουλές να επικοινωνούν αμέσως με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα CRS (βλ. παράγραφο 4.4).

### Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με το Columvi συνιστάται για μέγιστο αριθμό 12 κύκλων ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 21 ημέρες.

### Δόσεις που καθυστέρησαν ή παραλείφθηκαν

Κατά τη διάρκεια της βαθμιαίας αύξησης της δόσης (εβδομαδιαία χορήγηση δόσης):

- Μετά από την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη, εάν η δόση 2,5 mg του Columvi καθυστερήσει κατά περισσότερο από 1 εβδομάδα, επαναλάβετε την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη.
- Μετά τη δόση 2,5 mg ή 10 mg του Columvi, εάν υπάρχει διάστημα 2 έως 6 εβδομάδων χωρίς χορήγηση θεραπείας με Columvi, επαναλάβετε την τελευταία ανεκτή δόση του Columvi και συνεχίστε τη χορήγηση της προγραμματισμένης δόσης με βαθμιαία αύξηση.
- Μετά τη δόση 2,5 mg ή 10 mg του Columvi, εάν υπάρχει διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων χωρίς χορήγηση θεραπείας με Columvi, επαναλάβετε στη συνέχεια την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη και τη βαθμιαία αύξηση δόσης του Columvi (βλ. Κύκλο 1 στον Πίνακα 2).

Μετά τον Κύκλο 2 (δόση 30 mg):

- Εάν υπάρχει διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων χωρίς χορήγηση θεραπείας με Columvi μεταξύ των κύκλων, επαναλάβετε την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμη και τη βαθμιαία αύξηση δόσης του Columvi (βλ. Κύκλο 1 στον Πίνακα 2) και έπειτα συνεχίστε τον προγραμματισμένο κύκλο θεραπείας (δόση 30 mg).

#### Τροποποιήσεις δόσης

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του Columvi.

#### Αντιμετώπιση του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών

Το CRS θα πρέπει να αναγνωρίζεται με βάση την κλινική εμφάνιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης, όπως λοιμώξεις ή σηψαιμία. Εάν πιθανολογείται CRS, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τις συστάσεις αντιμετώπισης του CRS που βασίζονται στην ομόφωνη κλίμακα βαθμολόγησης από την Αμερικανική Εταιρεία Μεταμόσχευσης και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT) στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3. Βαθμολόγηση του CRS σύμφωνα με την ASTCT και οδηγίες αντιμετώπισης του CRS**

Βαθμός <sup>1</sup>	Αντιμετώπιση του CRS	Για την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του Columvi
<b>Βαθμός 1</b> Πυρετός $\geq 38$ °C	Εάν το CRS παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε προσωρινά την έγχυση και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.</li> <li>• Ξαναρχίστε την έγχυση με μειωμένο ρυθμό όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν</li> <li>• Εάν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν, διακόψτε την τρέχουσα έγχυση</li> </ul> Εάν το CRS παρουσιαστεί μετά την έγχυση: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιμετωπίστε τα συμπτώματα</li> </ul> Εάν το CRS διαρκεί περισσότερες από 48 ώρες μετά από την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξετάστε τη χρήση κορτικοστεροειδών<sup>3</sup></li> <li>• Εξετάστε τη χρήση τοσιλιζουμάμης<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βεβαιωθείτε ότι τα συμπτώματα έχουν επιλυθεί τουλάχιστον 72 ώρες πριν από την επόμενη έγχυση</li> <li>• Εξετάστε το ενδεχόμενο μειωμένου ρυθμού έγχυσης<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Βαθμός 2</b> Πυρετός $\geq 38$ °C ή/και υπόταση η οποία δεν απαιτεί αγγειοσυσπαστικά ή/και υποξία που απαιτεί οξυγόνο χαμηλής ροής με ρινικό καθετήρα ή σε μικρή απόσταση από το πρόσωπο (blow-by)	Εάν το CRS παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε την τρέχουσα έγχυση και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.</li> <li>• Χορηγήστε κορτικοστεροειδή<sup>3</sup></li> <li>• Εξετάστε τη χρήση τοσιλιζουμάμης<sup>4</sup></li> </ul> Εάν το CRS παρουσιαστεί μετά την έγχυση: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιμετωπίστε τα συμπτώματα</li> <li>• Χορηγήστε κορτικοστεροειδή<sup>3</sup></li> <li>• Εξετάστε τη χρήση τοσιλιζουμάμης<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βεβαιωθείτε ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει τουλάχιστον 72 ώρες πριν από την επόμενη έγχυση</li> <li>• Εξετάστε τη χορήγηση με μειωμένο ρυθμό έγχυσης<sup>2</sup></li> <li>• Παρακολουθείτε τους ασθενείς μετά την έγχυση<sup>5, 6</sup></li> </ul>

Βαθμός <sup>1</sup>	Αντιμετώπιση του CRS	Για την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του Columvi
<p><b>Για Βαθμό 2: Χρήση τοσιλιζουμάμπης</b> Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 6 εβδομάδων.</p> <p>Εάν δεν έχει προηγηθεί χρήση τοσιλιζουμάμπης ή εάν χρησιμοποιήθηκε 1 δόση τοσιλιζουμάμπης εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήστε την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 8 ωρών, χορηγήστε δεύτερη δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.</li> </ul> <p>Εάν έχουν χορηγηθεί 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήστε μόνο μία δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 8 ωρών, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.</li> </ul>		
<p><b>Βαθμός 3</b> Πυρετός <math>\geq 38</math> °C ή/και υπόταση η οποία απαιτεί αγγειοσυσπαστικό (με ή χωρίς βαζοπρεσίνη) ή/και υποξία που απαιτεί οξυγόνο υψηλής ροής με ρινικό καθετήρα, μάσκα προσώπου, μάσκα μη επανεισπνοής ή μάσκα Venturi</p>	<p>Εάν το CRS παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε την τρέχουσα έγχυση και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα.</li> <li>• Χορηγήστε κορτικοστεροειδή<sup>3</sup></li> <li>• Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη<sup>4</sup></li> </ul> <p>Εάν το CRS παρουσιαστεί μετά την έγχυση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αντιμετωπίστε τα συμπτώματα</li> <li>• Χορηγήστε κορτικοστεροειδή<sup>3</sup></li> <li>• Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βεβαιωθείτε ότι τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει τουλάχιστον 72 ώρες πριν από την επόμενη έγχυση</li> <li>• Εξετάστε τη χορήγηση με μειωμένο ρυθμό έγχυσης<sup>2</sup></li> <li>• Παρακολουθείτε τους ασθενείς μετά την έγχυση<sup>5, 6</sup></li> <li>• Εάν επανεμφανιστεί CRS Βαθμού <math>\geq 3</math> σε επόμενη έγχυση, διακόψτε αμέσως την έγχυση και διακόψτε οριστικά το Columvi</li> </ul>
<p><b>Βαθμός 4</b> Πυρετός <math>\geq 38</math> °C ή/και υπόταση η οποία απαιτεί πολλαπλά αγγειοσυσπαστικά (εκτός της βαζοπρεσίνης) ή/και υποξία που απαιτεί οξυγόνο με συσκευή θετικής πίεσης (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό)</p>	<p>Εάν το CRS παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά την έγχυση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακόψτε οριστικά το Columvi και αντιμετωπίστε τα συμπτώματα</li> <li>• Χορηγήστε κορτικοστεροειδή<sup>3</sup></li> <li>• Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη<sup>4</sup></li> </ul>	
<p><b>Για Βαθμό 3 και Βαθμό 4: Χρήση τοσιλιζουμάμπης</b> Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 6 εβδομάδων.</p> <p>Εάν δεν έχει προηγηθεί χρήση τοσιλιζουμάμπης ή εάν χρησιμοποιήθηκε 1 δόση τοσιλιζουμάμπης εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήστε την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Εάν δεν υπάρξει βελτίωση εντός 8 ωρών ή παρουσιαστεί ταχεία εξέλιξη του CRS, χορηγήστε δεύτερη δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.</li> </ul>		

Βαθμός <sup>1</sup>	Αντιμετώπιση του CRS	Για την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του Columvi
<p>Εάν έχουν χορηγηθεί 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήστε μόνο μία δόση τοσιλιζουμάμπης<sup>4</sup></li> <li>• Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 8 ωρών ή παρουσιαστεί ταχεία εξέλιξη του CRS, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας κατά των κυτταροκινών ή/και εναλλακτικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.</li> </ul>		

<sup>1</sup> Ομόφωνα κριτήρια βαθμολόγησης της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμόσχευσης και Κυτταρικής Θεραπείας (Lee 2019).

<sup>2</sup> Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί έως και 8 ώρες, όπως είναι κατάλληλο για τον συγκεκριμένο κύκλο (βλ. Πίνακα 2).

<sup>3</sup> Κορτικοστεροειδή (π.χ., 10 mg ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη, 100 mg ενδοφλέβια πρεδνιζολόνη, 1-2 mg/kg ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη ανά ημέρα ή ισοδύναμο).

<sup>4</sup> Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλέβια (δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg), όπως χορηγείται στη μελέτη NP30179.

<sup>5</sup> Στη μελέτη NP30179, CRS Βαθμού  $\geq 2$  μετά από δόση 10 mg του Columvi κατά την Ημέρα 15 του Κύκλου 1 παρουσιάστηκε σε 5,2% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο για την έναρξη 26,2 ώρες από την έναρξη της έγχυσης (εύρος: 6,7 έως 144,2 ώρες).

<sup>6</sup> Στη μελέτη NP30179, CRS Βαθμού  $\geq 2$  μετά από δόση 30 mg του Columvi κατά την Ημέρα 1 του Κύκλου 2 παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή (0,8%), με χρόνο για την έναρξη 15,0 ώρες από την έναρξη της έγχυσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] έως  $\leq 1,5 \times$  ULN ή ασπαρτική τρανσαμινάση [AST] > ULN). Το Columvi δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30 έως < 90 ml/min). Το Columvi δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Columvi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Columvi προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μόνο.

Το Columvi πρέπει να αραιώνεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσπρη τεχνική, πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση. Θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής έγχυσης.

Το Columvi δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του Columvi πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στην ομπινουτουζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Για συγκεκριμένες αντενδείξεις της ομπινουτουζουμάμπης, ανατρέξτε στις οδηγίες συνταγογράφησης της ομπινουτουζουμάμπης.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### CD20-αρνητική νόσος

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL που έλαβαν θεραπεία με Columvi και είναι πιθανό ότι οι ασθενείς με CD20-αρνητικό DLBCL μπορεί να έχουν μικρότερο όφελος σε σύγκριση με ασθενείς με CD20-θετικό DLBCL. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη θεραπεία με Columvi, ασθενών με CD20-αρνητικό DLBCL.

#### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

CRS, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το Columvi (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS ήταν πυρεξία, ταχυκαρδία, υπόταση, ρίγη και υποξία. Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ενδέχεται να μη διαφοροποιούνται κλινικά από τις εκδηλώσεις του CRS.

Τα περισσότερα συμβάντα CRS παρουσιάστηκαν μετά την πρώτη δόση του Columvi. Μετά από τη χρήση του Columvi έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (AST και τρανσαμινάση της αλανίνης [ALT] > 3 x ULN ή/και ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN) ταυτόχρονα με CRS (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς στη μελέτη NP30179 έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη, 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Columvi και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιπυρετικό, αντισταμινικό και ένα γλυκοκορτικοειδές (βλ. παράγραφο 4.2).

Πριν από την έγχυση του Columvi στους Κύκλους 1 και 2, πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης για χρήση σε περίπτωση CRS. Πρέπει να εξασφαλίζεται η πρόσβαση σε πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από τη χρήση της προηγούμενης δόσης τοσιλιζουμάμπης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια όλων των εγχύσεων του Columvi και για τουλάχιστον 10 ώρες μετά από την ολοκλήρωση της πρώτης έγχυσης. Για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση, βλ. παράγραφο 4.2. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα του CRS (βλ. *Κάρτα ασθενούς παρακάτω*).

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης, όπως λοιμώξεις ή ψηαιμία. Το CRS θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς και σύμφωνα με τις οδηγίες αντιμετώπισης του CRS που παρέχονται στον Πίνακα 3 (παράγραφος 4.2).



### Κάρτα ασθενούς

Ο συνταγογράφων ιατρός πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τον κίνδυνο CRS και τα σημεία και συμπτώματα του CRS. Οι ασθενείς πρέπει να λάβουν την οδηγία να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα του CRS. Στους ασθενείς πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς και να λαμβάνουν οδηγίες να την έχουν πάντα μαζί τους. Η κάρτα αυτή περιγράφει τα συμπτώματα του CRS, τα οποία, εάν παρουσιαστούν, θα πρέπει να ωθήσουν τον ασθενή να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα.

### Αλληλεπίδραση με υποστρώματα του CYP450

Η αρχική απελευθέρωση κυτταροκινών που σχετίζεται με την έναρξη της θεραπείας με Columvi θα μπορούσε να καταστείλει τα ένζυμα του CYP450 και να οδηγήσει σε διακυμάνσεις στη συγκέντρωση των συγχορηγούμενων φαρμάκων. Κατά την έναρξη της θεραπείας με Columvi, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να παρακολουθούνται καθώς οι διακυμάνσεις στη συγκέντρωση των συγχορηγούμενων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικότητα, απώλεια δράσης ή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.5).

### Σοβαρές λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις (όπως σηψαιμία και πνευμονία) έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Columvi (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Columvi δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του Columvi σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων, σε ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να προδιαθέτουν σε λοιμώξεις ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σημαντική προηγούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi για την εμφάνιση πιθανών βακτηριακών, μυκητιασικών και νέων ή επανενεργοποιημένων ιογενών λοιμώξεων και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία.

Το Columvi θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά όταν υπάρχει ενεργή λοίμωξη και έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi έχει αναφερθεί εμπύρετη ουδετεροπενία. Οι ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία θα πρέπει να αξιολογούνται για τυχόν λοίμωξη και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία.

### Αναζωπύρωση του όγκου

Αναζωπύρωση του όγκου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Columvi (βλ. παράγραφο 4.8). Οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εντοπισμένο άλγος και οίδημα.

Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης του Columvi, η αναζωπύρωση του όγκου είναι πιθανό να οφείλεται στην εισροή T-κυττάρων στις περιοχές του όγκου μετά τη χορήγηση του Columvi και μπορεί να μιμείται την εξέλιξη της νόσου. Η αναζωπύρωση του όγκου δεν υποδηλώνει αποτυχία της θεραπείας και δεν αντιπροσωπεύει εξέλιξη του όγκου.

Δεν έχουν εντοπιστεί ειδικοί παράγοντες κινδύνου για την αναζωπύρωση του όγκου, ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης και νοσηρότητας από την αύξηση της μάζας λόγω αναζωπύρωσης ήδη μεγάλων όγκων που βρίσκονται κοντά στους αεραγωγούς ή/και σε κάποιο ζωτικό όργανο. Συνιστάται η παρακολούθηση και αξιολόγηση για αναζωπύρωση του όγκου σε κρίσιμα ανατομικά σημεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Columvi και η αντιμετώπιση όπως ενδείκνυται κλινικά. Θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και αναλγητικών για τη θεραπεία της αναζωπύρωσης του όγκου.

## Σύνδρομο λύσης όγκου

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το Columvi (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου, ταχέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους, νεφρική δυσλειτουργία ή αφυδάτωση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου.

Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με κατάλληλες εργαστηριακές και κλινικές εξετάσεις για την κατάσταση των ηλεκτρολυτών, την ενυδάτωση και τη νεφρική λειτουργία. Πριν από την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη και πριν από την έγχυση του Columvi θα πρέπει να εξετάζονται κατάλληλα μέτρα προφύλαξης με φάρμακα κατά της υπερουριχαιμίας (π.χ. αλλοπουρινόλη ή ρασβουρικάση) και επαρκής ενυδάτωση.

Η αντιμετώπιση του TLS μπορεί να περιλαμβάνει εντατική ενυδάτωση, διόρθωση των ανωμαλιών των ηλεκτρολυτών, θεραπεία κατά της υπερουριχαιμίας και υποστηρικτική θεραπεία.

## Ανοσοποίηση

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς, κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με το Columvi. Η ανοσοποίηση με εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις του Columvi μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, άλλων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων.

Η αρχική απελευθέρωση κυτταροκινών που σχετίζεται με την έναρξη της θεραπείας με Columvi θα μπορούσε να καταστείλει τα ένζυμα CYP450. Ο υψηλότερος κίνδυνος φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης είναι κατά την περίοδο μιας εβδομάδας μετά από κάθε μία από τις 2 πρώτες δόσεις του Columvi (δηλ. Ημέρα 8 και 15 του Κύκλου 1) σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. βαρφαρίνη, κυκλοσπορίνη). Κατά την έναρξη της θεραπείας με το Columvi θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υποστρώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Columvi.

### Κύηση

Δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Columvi σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το glofitamab είναι μια ανοσοσφαιρίνη G (IgG). Η IgG είναι γνωστό ότι διέρχεται από τον πλακούντα. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το glofitamab είναι πιθανό να προκαλέσει εξάλειψη των εμβρυϊκών B-κυττάρων όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Το Columvi δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν το Columvi θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανή βλάβη στο έμβρυο. Οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να επικοινωνήσουν με τον θεράποντα ιατρό σε περίπτωση που προκύψει εγκυμοσύνη.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το glofitamab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης του glofitamab στην παραγωγή γάλακτος ή την παρουσία του στο μητρικό γάλα. Είναι γνωστό ότι η ανθρώπινη IgG υπάρχει στο μητρικό γάλα. Η πιθανότητα απορρόφησης του glofitamab και η πιθανότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο θηλάζον παιδί δεν είναι γνωστή. Οι γυναίκες θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να διακόπτουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Columvi.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη γονιμότητα. Δεν έχουν διενεργηθεί αξιολογήσεις γονιμότητας σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του glofitamab στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Columvi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και/ή CRS (πυρεξία, ταχυκαρδία, υπόταση, ρίγη, υποξία) θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να μην οδηγούν ή να μην χρησιμοποιούν μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 20\%$ ) ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και εξάνθημα.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό  $\geq 2\%$  των ασθενών ήταν το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (22,1%), σηψαιμία (4,1%), COVID-19 (3,4%), αναζωπύρωση του όγκου (3,4%), πνευμονία από COVID-19 (2,8%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2,1%), ουδετεροπενία (2,1%) και πλευριτική συλλογή (2,1%).

Οριστική διακοπή του Columvi λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας συνέβη στο 5,5% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του Columvi ήταν η COVID-19 (1,4%) και η ουδετεροπενία (1,4%).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL που έλαβαν Columvi ως μονοθεραπεία (n=145) στη μελέτη NP30179 παρατίθενται στον Πίνακα 4. Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεση τιμή 5 κύκλους του Columvi (με εύρος: 1 έως 13 κύκλους).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα της βάσης δεδομένων MedDRA και ταξινομούνται ανά συχνότητα. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL που έλαβαν θεραπεία με Columbí ως μονοθεραπεία**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3–4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ιογενείς λοιμώξεις <sup>1</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές *
	Βακτηριακές λοιμώξεις <sup>2</sup>	Συχνές	Συχνές
	Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>3</sup>	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Σηψαιμία <sup>4</sup>	Συχνές	Συχνές *
	Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συστήματος <sup>5</sup>	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Πνευμονία	Συχνές	Όχι συχνές
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος <sup>6</sup>	Συχνές	Όχι συχνές
	Μυκητιασικές λοιμώξεις <sup>7</sup>	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)	Αναζωπύρωση του όγκου	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
	Αναιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
	Θρομβοκυτταροπενία	Πολύ συχνές	Συχνές
	Λεμφοπενία	Συχνές	Συχνές
	Εμπύρετη ουδετεροπενία <sup>8</sup>	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών <sup>9</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υποφωσφαταιμία	Πολύ συχνές	Συχνές
	Υπομαγνησιαίμια	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Υπασβεσταιμία	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Υποκαλσιαιμία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές
	Υπονατρίαίμια	Συχνές	Συχνές
	Σύνδρομο λύσης όγκου	Συχνές	Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Υπνηλία	Συχνές	Όχι συχνές
	Τρόμος	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Μυελίτιδα <sup>10</sup>	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**
	Αιμορραγία του γαστρεντερικού <sup>11</sup>	Συχνές	Συχνές
	Έμετος	Συχνές	Πολύ σπάνιες**
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>12</sup>	Πολύ συχνές	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές	Πολύ σπάνιες**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3–4
Διερευνήσεις	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης	Συχνές	Συχνές
	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Συχνές	Συχνές
	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση	Συχνές	Συχνές
	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Συχνές	Όχι συχνές
	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Συχνές	Συχνές

\* Αναφέρθηκαν αντιδράσεις Βαθμού 5. Βλ. σοβαρές λοιμώξεις στην παράγραφο *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*.

\*\* Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα Βαθμού 3–4.

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει COVID-19, πνευμονία από COVID-19, έρπη ζωστήρα, γρίπη και οφθαλμικό έρπη ζωστήρα.

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει λοίμωξη από αγγειακή συσκευή, βακτηριακή λοίμωξη, λοίμωξη από *Campylobacter*, βακτηριακή λοίμωξη των χοληφόρων οδών, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος βακτηριακή, λοίμωξη από *Clostridium difficile*, λοίμωξη από *Escherichia* και περιτονίτιδα.

<sup>3</sup> Περιλαμβάνει λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, χρόνια παραρρινοκολπίτιδα και ρινίτιδα.

<sup>4</sup> Περιλαμβάνει σηψαιμία και σηπτική καταπληξία.

<sup>5</sup> Περιλαμβάνει λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και βρογχίτιδα.

<sup>6</sup> Περιλαμβάνει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος από κολοβακτηρίδιο *Escherichia*.

<sup>7</sup> Περιλαμβάνει καντιντίαση του οισοφάγου και καντιντίαση του στόματος.

<sup>8</sup> Περιλαμβάνει εμπύρετη ουδετεροπενία και ουδετεροπενική λοίμωξη.

<sup>9</sup> Βασίζεται στην ομόφωνη κλίμακα βαθμολόγησης της ASTCT (Lee 2019).

<sup>10</sup> Μυελίτιδα που εκδηλώθηκε ταυτόχρονα με CRS.

<sup>11</sup> Περιλαμβάνει αιμορραγία του γαστρεντερικού, αιμορραγία του παχέος εντέρου και αιμορραγία του στομάχου.

<sup>12</sup> Περιλαμβάνει εξάνθημα, κνησμόδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες δερματικό εξάνθημα, δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ερύθημα, παλαμιαίο ερύθημα, κνησμό και ερυθρηματώδες εξάνθημα.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*

Στη μελέτη NP30179, CRS οποιουδήποτε βαθμού (σύμφωνα με τα κριτήρια ASTCT) παρουσιάστηκε σε ποσοστό 67,6% των ασθενών, όπου CRS Βαθμού 1 αναφέρθηκε σε 50,3% των ασθενών, CRS Βαθμού 2 σε 13,1% των ασθενών, CRS Βαθμού 3 σε 2,8% των ασθενών και CRS Βαθμού 4 σε 1,4% των ασθενών. CRS εκδηλώθηκε περισσότερες από μία φορές σε ποσοστό 32,4% των ασθενών (47/145). 36/47 ασθενείς παρουσίασαν πολλαπλά συμβάντα CRS μόνο Βαθμού 1. Δεν υπήρχαν θανατηφόρες περιπτώσεις CRS. Το CRS υποχώρησε σε όλους τους ασθενείς εκτός από έναν. Ένας ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω CRS.

Σε ασθενείς με CRS, οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS περιλάμβαναν πυρεξία (99,0%), ταχυκαρδία (25,5%), υπόταση (23,5%), ρίγη (14,3%) και υποξία (12,2%). Τα συμβάντα Βαθμού 3 ή υψηλότερου που σχετίζονταν με CRS περιλάμβαναν υπόταση (3,1%), υποξία (3,1%), πυρεξία (2,0%) και ταχυκαρδία (2,0%).

CRS οποιουδήποτε βαθμού εμφανίστηκε στο 54,5% των ασθενών μετά την πρώτη δόση 2,5 mg του Columvi την Ημέρα 8 του Κύκλου 1 με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη (από την έναρξη της έγχυσης) 12,6 ώρες (εύρος: 5,2 έως 50,8 ώρες) και διάμεση διάρκεια 31,8 ώρες (εύρος: 0,5 έως 316,7 ώρες), σε 33,3% των ασθενών μετά τη δόση 10 mg την Ημέρα 15 του Κύκλου 1 με διάμεσο χρόνο έως την

έναρξη 26,8 ώρες (εύρος: 6,7 έως 125,0 ώρες) και διάμεση διάρκεια 16,5 ώρες (εύρος: 0,3 έως 109,2 ώρες) και σε 26,8% των ασθενών μετά τη δόση 30 mg στον Κύκλο 2 με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 28,2 ώρες (εύρος: 15,0 έως 44,2 ώρες) και διάμεση διάρκεια 18,9 ώρες (εύρος: 1,0 έως 180,5 ώρες). CRS αναφέρθηκε σε 0,9% των ασθενών στον Κύκλο 3 και σε 2% των ασθενών μετά τον Κύκλο 3.

CRS Βαθμού  $\geq 2$  παρουσιάστηκε σε 12,4% των ασθενών μετά την πρώτη δόση του Columvi (2,5 mg) με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 9,7 ώρες (εύρος: 5,2 έως 19,1 ώρες) και διάμεση διάρκεια 50,4 ώρες (εύρος: 6,5 έως 316,7 ώρες). Μετά τη δόση 10 mg του Columvi κατά την Ημέρα 15 του Κύκλου 1, η συχνότητα εμφάνισης του CRS Βαθμού  $\geq 2$  μειώθηκε σε 5,2% των ασθενών με διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 26,2 ώρες (εύρος: 6,7 έως 144,2 ώρες) και διάμεση διάρκεια 30,9 ώρες (εύρος: 3,7 έως 227,2 ώρες). CRS Βαθμού  $\geq 2$  μετά από δόση 30 mg του Columvi κατά την Ημέρα 1 του Κύκλου 2 παρουσιάστηκε σε έναν ασθενή (0,8%), με χρόνο έως την έναρξη 15,0 ώρες και διάρκεια 44,8 ώρες. Δεν αναφέρθηκε CRS Βαθμού  $\geq 2$  μετά τον Κύκλο 2.

Από τους 145 ασθενείς, 7 ασθενείς (4,8%) παρουσίασαν αυξημένες τιμές κατά τον εργαστηριακό έλεγχο ηπατικής λειτουργίας (AST και ALT  $> 3 \times$  ULN ή/και ολική χολερυθρίνη  $> 2 \times$  ULN) που αναφέρθηκαν ταυτόχρονα με CRS (n=6) ή με την εξέλιξη της νόσου (n=1).

Μεταξύ των 25 ασθενών που παρουσίασαν CRS Βαθμού  $\geq 2$  μετά τη χορήγηση του Columvi, 22 (88,0%) έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, 15 (60,0%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και 14 (56,0%) έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή. Δέκα ασθενείς (40,0%) έλαβαν οξυγόνο. Και οι 6 ασθενείς (24,0%) με CRS Βαθμού 3 ή 4 έλαβαν έναν αγγειοσυσπαστικό παράγοντα.

Ανάγκη για νοσηλεία λόγω εμφάνισης CRS σε ασθενείς μετά από την χορήγηση Columvi παρουσιάστηκε στο 22,1% των ασθενών και η αναφερόμενη διάμεση διάρκεια νοσηλείας ήταν 4 ημέρες (με εύρος: 2 έως 15 ημέρες).

#### *Σοβαρές λοιμώξεις*

Στη μελέτη NP30179, σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε 15,9% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ποσοστό  $\geq 2\%$  των ασθενών ήταν η σηψαιμία (4,1%), η COVID-19 (3,4%) και η πνευμονία από COVID-19 (2,8%). Θάνατοι σχετιζόμενοι με λοίμωξη αναφέρθηκαν σε 4,8% των ασθενών (λόγω σηψαιμίας, πνευμονίας από COVID-19 και COVID-19). Τέσσερις ασθενείς (2,8%) παρουσίασαν σοβαρές λοιμώξεις ταυτόχρονα με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4.

#### *Ουδετεροπενία*

Ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων) αναφέρθηκε στο 40,0% των ασθενών και βαριάς μορφής ουδετεροπενία (Βαθμού 3 ή 4) αναφέρθηκε στο 29,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου συμβάντος ουδετεροπενίας ήταν 29 ημέρες (εύρος: 1 έως 203 ημέρες). Παρατεταμένη ουδετεροπενία (που διαρκεί για περισσότερο από 30 ημέρες) παρουσιάστηκε σε 11,7% των ασθενών. Η πλειονότητα των ασθενών με ουδετεροπενία (79,3%) έλαβαν θεραπεία με G-CSF. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 3,4% των ασθενών.

#### *Αναζωπύρωση του όγκου*

Αναζωπύρωση του όγκου αναφέρθηκε σε 11,7% των ασθενών, περιλαμβανομένης αναζωπύρωσης του όγκου Βαθμού 2 που εμφανίστηκε σε 4,8% και αναζωπύρωση του όγκου Βαθμού 3 που εμφανίστηκε σε 2,8% των ασθενών. Αναφέρθηκε αναζωπύρωση του όγκου που αφορούσε τους λεμφαδένες στην κεφαλή και τον τράχηλο και παρουσιάστηκε με πόνο και τους λεμφαδένες στον θώρακα με συμπτώματα λαχανιάσματος λόγω ανάπτυξης πλευριτικής συλλογής. Τα περισσότερα συμβάντα αναζωπύρωσης όγκου (16/17) παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1, ενώ δεν αναφέρθηκαν συμβάντα αναζωπύρωσης του όγκου μετά τον Κύκλο 2. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου συμβάντος αναζωπύρωσης του όγκου οποιουδήποτε βαθμού ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1 έως 16 ημέρες), ενώ η διάμεση διάρκεια ήταν 3,5 ημέρες (εύρος: 1 έως 35 ημέρες).

Μεταξύ των 11 ασθενών που παρουσίασαν αναζωπύρωση του όγκου Βαθμού  $\geq 2$ , 2 ασθενείς (18,2%) έλαβαν αναλγητικά, 6 ασθενείς (54,5%) έλαβαν κορτικοστεροειδή και αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένων των παραγώγων μορφίνης, 1 ασθενής (9,1%) έλαβε κορτικοστεροειδή και αντιεμετικά και 2 ασθενείς (18,2%) δε χρειάστηκαν θεραπεία. Όλα τα συμβάντα αναζωπύρωσης του όγκου υποχώρησαν εκτός από έναν ασθενή με συμβάν Βαθμού  $\geq 2$ . Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω αναζωπύρωσης του όγκου.

#### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

TLS αναφέρθηκε σε 2 ασθενείς (1,4%) και ήταν Βαθμού 3 ως προς τη βαρύτητα και στις δύο περιπτώσεις. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του TLS ήταν 2 ημέρες και η διάμεση διάρκεια ήταν 4 ημέρες (εύρος: 3 έως 5 ημέρες).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει εμπειρία με την υπερδοσολογία σε κλινικές δοκιμές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα και συζεύγματα αντισωμάτων-φαρμάκων, Κωδικός ATC: L01FX28

#### Μηχανισμός δράσης

Το glofitamab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα διπλής ειδικότητας που δεσμεύεται δισθενώς στο CD20 που εκφράζεται στην επιφάνεια των Β-κυττάρων και μονοθενώς στο CD3, στο σύμπλεγμα του υποδοχέα των Τ-κυττάρων που εκφράζεται στην επιφάνεια των Τ-κυττάρων. Με την ταυτόχρονη πρόσδεση στο CD20 στο Β κύτταρο και στο CD3 στο Τ κύτταρο, το glofitamab μεσολαβεί στον σχηματισμό μιας ανοσολογικής σύναψης με επακόλουθη ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των Τ-κυττάρων, έκκριση κυτταροκινών και απελευθέρωση κυτταρολυτικών πρωτεϊνών που έχει ως αποτέλεσμα τη λύση των Β κυττάρων που εκφράζουν το CD20.

#### Φαρμακοδυναμική

Στη Μελέτη NP30179, στο 84% (84/100) των ασθενών είχαν ήδη εξαλειφθεί τα Β κύτταρα ( $<70$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ) πριν από την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη. Η ελάττωση των Β κυττάρων αυξήθηκε στο 100% (94/94) μετά την προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Columvi και παρέμεινε χαμηλή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Columvi.

Κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 (βαθμιαία αύξηση δόσης), παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις των επιπέδων IL-6 στο πλάσμα στις 6 ώρες μετά την έγχυση του Columvi, τα οποία παρέμειναν αυξημένα στις 20 ώρες μετά την έγχυση και επέστρεψαν στην αρχική τιμή πριν από την επόμενη έγχυση.

### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Στη μελέτη NP30179, 16/145 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στο glofitamab παρουσίασαν τιμή QTc > 450 ms μετά την αρχική αξιολόγηση. Μία από αυτές τις περιπτώσεις αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ότι είχε κλινική σημασία. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω παράτασης του QTc.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL*

Διενεργήθηκε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή πολλαπλών κοορτών (NP30179) για την αξιολόγηση του Columvi σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μη-Hodgkin λέμφωμα B-κυττάρων. Στη μονοσκελή κοορτή μονοθεραπείας του DLBCL (n=108), οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου ενός μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD20 και ενός παράγοντα ανθρακυκλίνης. Οι ασθενείς με FL3b και με ιστολογική μετατροπή σε Richter δεν ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς αναμενόταν να παρουσιάσουν CD20-θετικό DLBCL, αλλά η καταλληλότητα του βιοδείκτη δεν ήταν απαίτηση για την ένταξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με κατάσταση απόδοσης ECOG  $\geq 2$ , σημαντική καρδιαγγειακή νόσο (όπως καρδιακή νόσο κατηγορίας III ή IV σύμφωνα με την Καρδιολογική εταιρεία της Νέας Υόρκης, έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 6 μηνών, ασταθείς αρρυθμίες ή ασταθής στηθάγχη), σημαντική ενεργή πνευμονική νόσο, μειωμένη νεφρική λειτουργία (CrCl < 50 ml/λεπτό με αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού), ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενεργές λοιμώξεις (δηλ. χρόνια ενεργή EBV, οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα C, ηπατίτιδα B, HIV), προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, τρέχον ή ιστορικό λεμφώματος του ΚΝΣ ή νόσο του ΚΝΣ, ιστορικό συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων / αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης, προηγούμενη μεταμόσχευση αλλογενών βλαστικών κυττάρων, προηγούμενη μεταμόσχευση οργάνου ή ηπατικές τρανσαμινάσες  $\geq 3 \times$  ULN.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη κατά την Ημέρα 1 του Κύκλου 1. Οι ασθενείς έλαβαν 2,5 mg του Columvi κατά την Ημέρα 8 του Κύκλου 1, 10 mg του Columvi κατά την Ημέρα 15 του Κύκλου 1 και 30 mg του Columvi κατά την Ημέρα 1 του Κύκλου 2, σύμφωνα με το σχήμα βαθμιαίας αύξησης της δόσης. Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν 30 mg του Columvi κατά την Ημέρα 1 των Κύκλων 3 έως 12. Η διάρκεια κάθε κύκλου ήταν 21 ημέρες. Οι ασθενείς έλαβαν κατά διάμεση τιμή 5 κύκλους του Columvi (με εύρος: 1 έως 13 κύκλους), όπου το 34,7% έλαβαν 8 ή περισσότερους κύκλους και το 25,7% έλαβαν 12 κύκλους θεραπείας με Columvi.

Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν: διάμεση ηλικία 66 έτη (εύρος: 21 έως 90 ετών), όπου το 53,7% ήταν 65 ετών και άνω και το 15,7% ήταν 75 ετών και άνω. Το 69,4% ήταν άνδρες, 74,1% λευκοί, 5,6% Ασιάτες, 0,9% Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 5,6% Ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικανοί, ενώ η κατάσταση απόδοσης ECOG ήταν 0 (46,3%) ή 1 (52,8%). Οι περισσότεροι ασθενείς (71,3%) είχαν DLBCL μη περαιτέρω προσδιοριζόμενο, το 7,4% είχαν DLBCL-ιστολογική μετατροπή από οξώδες λέμφωμα, το 8,3% είχαν υψηλής κακοηθείας λέμφωμα B-κυττάρων (HGBCL) ή κάποιας άλλης ιστολογική μετατροπή από οξώδες λέμφωμα, 7,4% είχαν HGBCL και 5,6% είχαν πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B-κύτταρα (PMBCL). Ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 3 (εύρος: 2 έως 7), με το 39,8% των ασθενών να έχουν λάβει 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας και το 60,2% να έχουν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία (όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες και το 98,1% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη) και όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του CD20. Το 35,2% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με CAR T-κύτταρα, ενώ το 16,7% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Οι περισσότεροι ασθενείς (89,8%) είχαν ανθεκτική νόσο, το 60,2% των ασθενών είχαν πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο και το 83,3% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία τους.



Η μέτρηση της κύριας έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR), όπως αξιολογήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου (IRC) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια του Λουγκάνο του 2014. Η συνολική διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 15 μήνες (εύρος: 0 έως 21 μήνες). Οι μετρήσεις της δευτερεύουσας έκβασης της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), τη διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης (DOCR) και τον χρόνο μέχρι την πρώτη πλήρη ανταπόκριση (TFCR), όπως αξιολογήθηκαν από την IRC.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5. Σύνοψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL**

<b>Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας</b>	<b>Columvi N=108</b>
<b>Πλήρης ανταπόκριση</b>	
Ασθενείς με CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24, 44,96]
<b>Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης</b>	
Ασθενείς με CR ή PR, n (%)	54 (50,0)
95% CI	(40,22, 59,78)
<b>Διάρκεια της πλήρους ανταπόκρισης<sup>1</sup></b>	
Διάμεση DOCR, μήνες (95% CI)	MA [18,4, MA]
Εύρος, μήνες	0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup>
DOCR στους 12 μήνες, % (95% CI) <sup>3</sup>	74,6 [59,19, 89,93]
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>4</sup></b>	
Διάμεση διάρκεια, μήνες (95% CI)	14,4 [8,6, MA]
Εύρος, μήνες	0 <sup>2</sup> -20 <sup>2</sup>
<b>Χρόνος έως την πρώτη πλήρη ανταπόκριση</b>	
Διάμεση TFCR, ημέρες (95% CI)	42 [41, 47]
Εύρος, ημέρες	31-308
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, MA=μη αξιολογήσιμη, PR=μερική απόκριση. Ο έλεγχος υπόθεσης διεξήχθη για το κύριο καταληκτικό σημείο του εκτιμώμενου από την IRC ποσοστού CR. <sup>1</sup> Ως DOCR ορίζεται ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης πλήρους ανταπόκρισης έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. <sup>2</sup> Αποκλεισμένες παρατηρήσεις. <sup>3</sup> Ποσοστά χωρίς συμβάντα με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier. <sup>4</sup> Ως DOR ορίζεται ο χρόνος από την ημερομηνία της πρώτης ανταπόκρισης (PR έως CR) έως την εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.	

Η διάμεση παρακολούθηση για την DOR ήταν 12,8 μήνες (εύρος: 0 έως 20 μήνες).

#### Ανοσογονικότητα

Από τους 418 ασθενείς της μελέτης NP30179, μόνο δύο (0,5%) ασθενείς ήταν αρνητικοί για αντισώματα έναντι του glofitamab κατά την αρχική αξιολόγηση και έγιναν θετικοί μετά τη θεραπεία. Λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών με αντισώματα έναντι του glofitamab, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την πιθανή επίδραση της ανοσογονικότητας στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Columvi σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β-κύτταρα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται όπως απαιτείται.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μη διαμερισματικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι η συγκέντρωση του glofitamab στον ορό φθάνει στο μέγιστο επίπεδο ( $C_{max}$ ) στο τέλος της έγχυσης και μειώνεται με διεκθετικό τρόπο. Το glofitamab παρουσιάζει γραμμική και δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική στο εύρος των δόσεων που μελετήθηκαν (0,005 έως 30 mg), η οποία είναι ανεξάρτητη από το χρόνο.

## Απορρόφηση

Το Columvi χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Η μέγιστη συγκέντρωση του glofitamab ( $C_{max}$ ) επιτεύχθηκε στο τέλος της έγχυσης.

## Κατανομή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,33 L, μέγεθος το οποίο είναι κοντά στο συνολικό όγκο στον ορό. Ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 2,18 L.

## Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του glofitamab δεν έχει μελετηθεί. Τα αντισώματα αποβάλλονται κυρίως μέσω καταβολισμού.

## Αποβολή

Τα δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου του glofitamab στον ορό περιγράφονται από ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού με δύο διαμερίσματα, τόσο με χρονικά ανεξάρτητη αποβολή όσο και με χρονικά μεταβαλλόμενη αποβολή.

Η ανεξάρτητη από το χρόνο οδός αποβολής εκτιμήθηκε σε 0,602 L/ημέρα και η αρχική χρονικά μεταβαλλόμενη οδός αποβολής σε 0,396 L/ημέρα, με εκθετική μείωση με την πάροδο του χρόνου ( $K_{des} \sim 0,445$ /ημέρα). Ο εκτιμώμενος χρόνος ημίσειας ζωής μείωσης από την αρχική τιμή της συνολικής αποβολής έως τη χρονικά ανεξάρτητη αποβολή υπολογίστηκε σε 1,56 ημέρες.

Ο δραστικός χρόνος ημίσειας ζωής στη γραμμική φάση (δηλαδή μετά τη μείωση της συμβολής της χρονικά μεταβαλλόμενης αποβολής σε αμελητέα ποσότητα) είναι 6,54 ημέρες (95% CI: 3,74, 9,41) με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκθεση στο glofitamab σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και σε ασθενείς κάτω των 65 ετών με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του glofitamab κατέδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του glofitamab. Η φαρμακοκινητική του glofitamab σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCL 30 έως < 90 ml/min) ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το Columvi δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού κατέδειξαν ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του glofitamab. Η φαρμακοκινητική του glofitamab σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη > ULN έως  $\leq 1,5 \times$  ULN ή AST > ULN) ήταν παρόμοια με αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το Columvi δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου και του σωματικού βάρους*

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του glofitamab με βάση την ηλικία (21 ετών έως 90 ετών), το φύλο και το σωματικό βάρος (31 kg έως 148 kg).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την τεκμηρίωση της καρκινογόνου και μεταλλαξιογόνου δράσης του glofitamab.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί αξιολογήσεις γονιμότητας σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του glofitamab.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του glofitamab. Με βάση τη χαμηλή μεταφορά αντισωμάτων δια του πλακούντα κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, τον μηχανισμό δράσης του glofitamab (εξάλειψη B-κυττάρων, ενεργοποίηση εξαρτώμενων από το στόχο T-κυττάρων και απελευθέρωση κυτταροκινών), τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας με το glofitamab και τα δεδομένα για άλλα αντισώματα έναντι του CD20, ο κίνδυνος τερατογονικότητας είναι μικρός. Η παρατεταμένη εξάλειψη των B-κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακής λοίμωξης, η οποία μπορεί να προκαλέσει απώλεια του εμβρύου. Το παροδικό CRS που σχετίζεται με τη χορήγηση του Columvi ενδέχεται επίσης να είναι επιβλαβές για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Συστηματική τοξικότητα

Σε μια μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, τα ζώα που εμφάνισαν βαριά CRS μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση glofitamab (0,1 mg/kg) χωρίς προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη, είχαν διαβρώσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα και φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις στον σπλήνα και στα του ήπατος και σποραδικά σε ορισμένα άλλα όργανα. Αυτές οι φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις ήταν πιθανώς δευτερογενείς της ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλείται από κυτταροκίνες. Η προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την εξασθένιση της επαγόμενης από το glofitamab απελευθέρωσης κυτταροκινών και των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών από την λύση των B κυττάρων στο περιφερικό αίμα και στο λεμφικό ιστό. Αυτό επέτρεψε τη χορήγηση του glofitamab σε δόσεις τουλάχιστον 10 φορές υψηλότερες (1 mg/kg) σε πιθήκους cynomolgus με αποτέλεσμα η  $C_{max}$  να είναι έως και 3,74 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη  $C_{max}$  στη συνιστώμενη δόση των 30 mg.

Όλα τα ευρήματα με το glofitamab θεωρήθηκαν φαρμακολογικές επιδράσεις και ήταν αναστρέψιμα. Μελέτες διάρκειας μεγαλύτερης των 4 εβδομάδων δεν πραγματοποιήθηκαν, καθώς το glofitamab ήταν ιδιαίτερα ανοσογόνο στους πιθήκους cynomolgus και οδήγησε σε απώλεια της έκθεσης και απώλεια του φαρμακολογικού αποτελέσματος.

Καθώς όλοι οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία έχουν εκτεθεί σε θεραπεία αντι-CD20 στο παρελθόν, η πλειονότητα είναι πιθανό να έχει χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων Β κυττάρων λόγω των υπολειμματικών επιδράσεων της προηγούμενης θεραπείας με αντι-CD20, πριν από τη θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη. Ως εκ τούτου, το ζωικό μοντέλο χωρίς προηγούμενη θεραπεία με ριτουξιμάμπη (ή αντι-CD20) μπορεί να μην αντικατοπτρίζει πλήρως το κλινικό πλαίσιο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη  
L-ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική  
L-μεθειονίνη  
Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 20 (E432)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

30 μήνες.

#### Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη προς χρήση για μέγιστο χρονικό διάστημα 72 ωρών σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και 24 ωρών σε θερμοκρασία 30 °C, ακολουθούμενη από μέγιστο χρόνο έγχυσης 8 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Columni 2,5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2,5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, σε φιαλίδιο των 6 ml (άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I), με πώμα εισχώρησης (από βουτυλιωμένο καουτσούκ).  
Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

### Columni 10 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

10 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, σε φιαλίδιο των 15 ml (άχρωμο, γυάλινο φιαλίδιο τύπου I), με πώμα εισχώρησης (από βουτυλιωμένο καουτσούκ).  
Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Οδηγίες αραιώσης

- Το Columni δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση.
- Το Columni πρέπει να αραιώνεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.
- Πριν από τη χορήγηση, ελέγχετε οπτικά το φιαλίδιο του Columni για σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό. Το Columni είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), όπως περιγράφεται στον Πίνακα 6, από τον ασκό έγχυσης χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και απορρίψτε το.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο του συμπυκνωμένου διαλύματος Columni για την προοριζόμενη δόση από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνα και σύριγγα και αραιώστε μέσα στον ασκό έγχυσης (βλ. Πίνακα 6). Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Η τελική συγκέντρωση του glofitamab μετά την αραιώση πρέπει να είναι 0,1 mg/ml έως 0,6 mg/ml.
- Αναστρέψτε με ήπιες κινήσεις τον ασκό έγχυσης για να αναμίξετε το διάλυμα ώστε να αποφύγετε τον υπερβολικό σχηματισμό αφρού. Μην ανακινείτε.
- Ελέγξτε τον ασκό έγχυσης για τυχόν παρουσία σωματιδίων και απορρίψτε εάν υπάρχουν.
- Πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του ασκού έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C).

**Πίνακας 1. Αραιώση του Columni για έγχυση**

Δόση του Columni που πρόκειται να χορηγηθεί	Μέγεθος ασκού έγχυσης	Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 4,5 mg/ml (0,45%) που πρέπει να αφαιρεθεί και να απορριφθεί	Όγκος του Columni που πρέπει να προστεθεί
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

Για την αραιώση του Columvi πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 4,5 mg/ml (0,45%), καθώς δεν έχουν δοκιμαστεί άλλοι διαλύτες.

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το Columvi είναι συμβατό με ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP) ή πολυολεφίνη χωρίς PVC. Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), το Columvi είναι συμβατό με ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από PVC.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με σετ έγχυσης με επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν που αποτελούνται από πολουρεθάνη (PUR), PVC ή PE και μεμβράνες εσωτερικού φίλτρου που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή πολυσουλφόνη. Η χρήση μεμβρανών εσωτερικού φίλτρου είναι προαιρετική.

### Απόρριψη

Το φιαλίδιο του Columvi προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH.  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Columni σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο τα εξής:

- Την ενημέρωση των ιατρών ώστε να παρέχεται σε κάθε ασθενή η κάρτα ασθενούς καθώς και κατάλληλη εκπαίδευση σχετικά με το περιεχόμενο αυτής, η οποία περιλαμβάνει τον κατάλογο των συμπτωμάτων του CRS, ώστε οι ασθενείς να παροτρύνονται στις κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης αναζήτησης ιατρικής φροντίδας σε περίπτωση εμφάνισής του.
- Παρότρυνση των ασθενών να προχωρήσουν στις κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης άμεσης ιατρικής φροντίδας, σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων CRS.
- Ενημέρωση των ιατρών σχετικά με τον κίνδυνο αναζωπύρωσης του όγκου και τις εκδηλώσεις του.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Columni, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (HCPs) που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν το Columni έχουν πρόσβαση/ έχουν λάβει το φυλλάδιο επαγγελματία υγείας, που θα περιέχει:

- Περιγραφή της αναζωπύρωσης του όγκου και πληροφορίες για την έγκαιρη αναγνώριση, την κατάλληλη διάγνωση και την παρακολούθηση της αναζωπύρωσης του όγκου.
- Μια υπενθύμιση για την χορήγηση σε κάθε ασθενή της κάρτας ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει μια λίστα με τα συμπτώματα του CRS ώστε να παροτρύνει τους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια σε περίπτωση εμφάνισής τους.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Columni πρέπει να παρέχεται η κάρτα ασθενούς, η οποία θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου του Columni.
- Κατάλογο των συμπτωμάτων του CRS ώστε να προτρέπουν τους ασθενείς να κάνουν τις κατάλληλες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης αναζήτησης ιατρικής φροντίδας σε περίπτωση εμφάνισής τους.
- Οδηγίες ότι ο ασθενής πρέπει να έχει την κάρτα ασθενούς πάντα μαζί του και να την επιδεικνύει σε επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα του (π.χ. επαγγελματίες υγείας επειγόντων περιστατικών κ.λπ.).
- Ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας ότι η θεραπεία με Columni σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης CRS.

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Ο ΚΑΚ πρέπει να παρέχει την ενημερωμένη έκθεση κλινικής μελέτης με παρακολούθηση τουλάχιστον 2 ετών από το τέλος της θεραπείας του τελευταίου ασθενούς που εγγράφηκε στον κύριο πληθυσμό ασφάλειας της Μελέτης NP30179 στο πλαίσιο της διαδικασίας ΕΜΕΑ/H/C/005751/0000.	4ο τρίμηνο του 2024
Προκειμένου να παρέχει περαιτέρω στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του glofitamab στο DLBCL, ο ΚΑΚ θα παρέχει τα αποτελέσματα της μελέτης GO41944, μιας ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του glofitamab σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και οξαλιπλατίνη έναντι της ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και οξαλιπλατίνη σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL.	3ο τρίμηνο του 2024

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Columni 2,5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
glofitamab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 φιαλίδιο των 2,5 ml περιέχει 2,5 mg glofitamab σε συγκέντρωση 1 mg/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική, L-μεθειονίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
2,5 mg/2,5 ml  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Για μία μόνο χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στο ψυγείο

Μην καταψύχετε

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1742/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Columni 2,5 mg στείρο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
glofitamab  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά από αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

2,5 mg/2,5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Columni 10 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
glofitamab

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 10 mg glofitamab σε συγκέντρωση 1 mg/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική, L-μεθειονίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
10 mg/10 ml  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση  
Για μία μόνο χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στο ψυγείο

Μην καταψύχετε

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/23/1742/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Columni 10 mg στείρο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
glofitamab  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV μετά από αραίωση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/10 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Columnvi 2,5 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Columnvi 10 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
glofitamab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
  - Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που αναφέρονται σε αυτήν. Έχετε αυτή την κάρτα ασθενούς συνεχώς μαζί σας.
  - Δείχνετε πάντα την κάρτα ασθενούς στο γιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τους επισκέπτεστε ή εάν μεταβείτε στο νοσοκομείο.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Columnvi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Columnvi
3. Πως χορηγείται το Columnvi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Columnvi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Columnvi και ποια είναι η χρήση του**

**Τι είναι το Columnvi**

Το Columnvi είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία glofitamab.

**Ποια είναι η χρήση του Columnvi**

Το Columnvi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν καρκίνο που ονομάζεται «διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα» (DLBCL). Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος:

- έχει επανέλθει (υποτροπιάσει) ή
- δεν έχει ανταποκριθεί στις προηγούμενες θεραπείες.

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα είναι ένας καρκίνος ενός τμήματος του ανοσοποιητικού σας συστήματος (των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού).

- Προσβάλλει έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται «Β-κύτταρα».
- Στο DLBCL, τα Β-κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και συσσωρεύονται στους ιστούς σας.

## Πως δρα το Columvi

- Η δραστική ουσία του Columvi, το glofitamab, είναι ένα διειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, ένας τύπος πρωτεΐνης που προσκολλάται σε δύο συγκεκριμένους στόχους στο σώμα. Προσκολλάται σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη στην επιφάνεια των Β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών Β-κυττάρων, καθώς και σε μια άλλη πρωτεΐνη πάνω στην επιφάνεια των Τ-κυττάρων (ένας άλλος τύπος λευκών αιμοσφαιρίων). Αυτό ενεργοποιεί τα Τ-κύτταρα και τα αναγκάζει να πολλαπλασιαστούν. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στην καταστροφή των Β-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινικών Β-κυττάρων.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Columvi

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Columvi

- σε περίπτωση αλλεργίας στο glofitamab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στην ομπινουτουζουμάμπη, που είναι ένα άλλο φάρμακο που χορηγείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Columvi (βλ. επίσης παράγραφο 3 «Τρόπος χορήγησης του Columvi»), ή οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου

Εάν έχετε αμφιβολίες για το εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Columvi

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Columvi εάν:

- έχετε λοίμωξη
- είχατε στο παρελθόν μακροχρόνια λοίμωξη (χρόνια) ή λοίμωξη που συνεχίζει να επανέρχεται (υποτροπιάζουσα)
- έχετε ή είχατε οποιοδήποτε πρόβλημα στη λειτουργία των νεφρών, του ήπατος ή της καρδιάς
- σχεδιάζετε να κάνετε εμβόλιο στο άμεσο μέλλον.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό προτού σας χορηγηθεί το Columvi.

### Προσέξτε τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του Columvi είναι σοβαρές και μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτές μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Columvi.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνετε το Columvi. Τα συμπτώματα κάθε μιας ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρονται στην παράγραφο 4.

- **Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών:** μια υπερβολικά φλεγμονώδης κατάσταση που σχετίζεται με φάρμακα που διεγείρουν τα Τ-κύτταρα, η οποία χαρακτηρίζεται από πυρετό και βλάβη σε πολλαπλά όργανα του σώματος. Το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 μετά τη χορήγηση του Columvi (βλ. παράγραφο 3 «Τρόπος χορήγησης του Columvi»). Απαιτείται στενή παρακολούθηση. Πριν από κάθε έγχυση, μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα που συμβάλλουν στη μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.

- **Σύνδρομο λύσης όγκου:** ορισμένα άτομα μπορεί να αποκτήσουν ασυνήθιστα επίπεδα ορισμένων αλάτων στο αίμα (όπως ουρικά άλατα ή άλατα του καλίου), τα οποία προκαλούνται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας κάνουν εξετάσεις αίματος για να ελέγξουν αυτή την κατάσταση. Πριν από κάθε έγχυση θα πρέπει να είστε καλά ενυδατωμένος(η) και μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα που μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος. Αυτά μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του συνδρόμου λύσης όγκου.
- **Αναζωπύρωση του όγκου:** μια αντίδραση σε ορισμένα φάρμακα που δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα που είναι/εμφανίζεται παρόμοια με την επιδείνωση του καρκίνου.
- **Λοιμώξεις:** μπορεί να παρουσιάσετε σημεία λοίμωξης, τα οποία ποικίλουν ανάλογα με το σημείο του οργανισμού που έχει προσβληθεί από λοίμωξη.

Εάν έχετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί:

- να σας χορηγήσει άλλα φάρμακα για τη μείωση των συμπτωμάτων και την πρόληψη επιπλοκών,
- να διακόψει τη θεραπεία σας για ένα σύντομο χρονικό διάστημα ή
- να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας.

## Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό συμβαίνει επειδή το Columνι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

## Άλλα φάρμακα και Columνι

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να ξεκινήσετε να παίρνετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, καθώς και φυτικά φάρμακα.

## Κόηση και αντισύλληψη

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν θα πρέπει να πάρετε το Columνι εάν είστε έγκυος. Αυτό γίνεται διότι είναι πιθανό το Columνι να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο.
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Columνι και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Columνι ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

## Θηλασμός

Μη θηλάζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Columνι και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά την τελευταία δόση. Αυτό γίνεται διότι δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Columνι έχει μικρή επιρροή στην ικανότητα οδήγησης οχημάτων, ποδηλάτου και χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων.

Εάν αισθάνεστε οποιαδήποτε συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (όπως πυρετό, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ρίγη ή δύσπνοια) - μην οδηγείτε, μην

κάνετε ποδήλατο και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

### 3. Πως χορηγείται το Columvi

Το Columvi θα σας χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική, υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στην θεραπεία του καρκίνου.

#### Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με Columvi

- **Επτά ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Columvi**, θα σας χορηγηθεί ένα άλλο φάρμακο, η ομπινουτουζουμάμπη, για την μείωση του αριθμού των Β-κυττάρων στο αίμα σας.
- **30 έως 60 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Columvi**, ενδέχεται να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα (προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή) που θα βοηθήσουν στη μείωση των αντιδράσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - Ένα κορτικοστεροειδές όπως η δεξαμεθαζόνη
  - Ένα αντιπυρετικό φάρμακο όπως η παρακεταμόλη
  - Ένα αντισταμινικό όπως η διφαινυδραμίνη

#### Σε ποια ποσότητα και πόσο συχνά θα λαμβάνετε το Columvi

Μπορεί να σας χορηγηθούν έως 12 κύκλοι θεραπείας με Columvi. Κάθε κύκλος έχει διάρκεια 21 ημέρες. Κατά τους δύο πρώτους κύκλους, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει τη θεραπεία με Columvi με χαμηλή δόση και θα την αυξήσει σταδιακά μέχρι την πλήρη δόση.

Ένα τυπικό σχήμα παρουσιάζεται πιο κάτω.

Κύκλος 1: Αυτό περιλαμβάνει προκαταρκτική θεραπεία και 2 χαμηλές δόσεις Columvi κατά τη διάρκεια των 21 ημερών:

- Ημέρα 1 - Προκαταρκτική θεραπεία με ομπινουτουζουμάμπη
- Ημέρα 8 – δόση έναρξης του Columvi 2,5 mg
- Ημέρα 15 – ενδιάμεση δόση του Columvi 10 mg

Κύκλοι 2 έως 12: Θα χορηγείται μόνο μία δόση στις 21 ημέρες:

- Ημέρα 1 – πλήρης δόση του Columvi 30 mg

#### Τρόπος χορήγησης του Columvi και παρακολούθηση

Το Columvi δίνεται ως στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση σε μια φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τον χρόνο που απαιτείται για την έγχυση ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.

- Η πρώτη σας έγχυση θα χορηγηθεί σε διάρκεια 4 ωρών. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί προσεκτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης και για 10 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Αυτό γίνεται για την παρακολούθηση τυχόν σημείων ή συμπτωμάτων του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών.
- Για τις επόμενες εγχύσεις, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρακολουθήσει μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Αυτό θα είναι απαραίτητο εάν είχατε παρουσιάσει μετρίου βαθμού ή σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών με την προηγούμενη δόση σας.
- Εάν δεν έχετε παρουσιάσει σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών μετά από 3 δόσεις, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει τις επόμενες εγχύσεις σε διάρκεια 2 ωρών.

## **Εάν παραλείψετε μια δόση του Columvi**

Εάν χάσετε ένα ραντεβού, προγραμματίστε αμέσως ένα άλλο. Για να είναι η θεραπεία πλήρως αποτελεσματική, είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε καμία δόση.

## **Πριν από τη διακοπή της θεραπείας με Columvi**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία. Αυτό συμβαίνει επειδή η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιδεινώσει την κατάστασή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε κάποια από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο κάτω - ενδέχεται να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

- **Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (πολύ συχνές):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε πυρετό, ταχύ καρδιακό ρυθμό, αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας, ναυτία, πονοκέφαλο, εξάνθημα, σύγχυση, ρίγη, δύσπνοια
- **Λοιμώξεις (πολύ συχνές):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε πυρετό, ρίγη, δυσκολία στην αναπνοή, καυστικό πόνο κατά την ούρηση
- **Αναζωπύρωση του όγκου (πολύ συχνές):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε ευαίσθητους πρησμένους λεμφαδένες, πόνο στο θώρακα, δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στο σημείο του όγκου
- **Σύνδρομο λύσης όγκου (συχνές):** τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε αδυναμία, δύσπνοια, αίσθημα σύγχυσης, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν αυτές επιδεινώνονται:

### **Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- μειωμένα επίπεδα, κατά τη μέτρηση στις εξετάσεις αίματος, των:
  - ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, ουδετεροπενία), το οποίο μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή οποιαδήποτε από τα συμπτώματα κάποιας λοίμωξης
  - ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), το οποίο μπορεί να προκαλέσει κόπωση, αίσθημα αδιαθεσίας και ωχρό δέρμα
  - αιμοπεταλίων (ένας τύπος κυττάρων του αίματος, θρομβοπενία), το οποίο μπορεί να προκαλέσει μώλωπες ή αιμορραγία
- πυρετός
- χαμηλά επίπεδα, κατά τη μέτρηση στις εξετάσεις αίματος, φωσφορικών, μαγνησίου, ασβεστίου ή καλίου
- εξάνθημα
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)



- ιογενείς λοιμώξεις, όπως λοίμωξη του πνεύμονα, έρπης ζωστήρας
- κεφαλαλγία

### **Συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- χαμηλά επίπεδα νατρίου, κατά τη μέτρηση στις εξετάσεις αίματος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κόπωση, μυϊκές συσπάσεις ή κράμπες
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων και χολερυθρίνης (κίτρινη ουσία στο αίμα), κατά τη μέτρηση στις εξετάσεις αίματος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κίτρινο χρώμα του δέρματος ή των ματιών και σκουρόχρωμα ούρα
- βακτηριακές λοιμώξεις, όπως ουρολοίμωξη, λοίμωξη του στομάχου ή γύρω από αυτό
- μυκητιασική λοίμωξη
- λοιμώξεις της ρινός και του λαιμού (λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- λοιμώξεις των πνευμόνων όπως βρογχίτιδα ή πνευμονία (λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος), που μπορεί να προκαλέσει πυρετό, βήχα και δυσκολία στην αναπνοή
- δηλητηρίαση του αίματος (σηψαιμία) που μπορεί να προκαλέσει πυρετό, ρίγη και σύγχυση
- μειωμένα επίπεδα λεμφοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων, λεμφοπενία), κατά τη μέτρηση στις εξετάσεις αίματος
- πυρετός με χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- έμετος
- αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου (αιμορραγία του γαστρεντερικού) που μπορεί να προκαλέσει μαύρα κόπρανα ή αιματέμεση
- σύγχυση
- τρέμουλο
- υπνηλία

### **Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)**

- οίδημα του νωτιαίου μυελού (μυελίτιδα) που μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία ή μούδιασμα

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες ή εάν αυτές επιδεινώνονται, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Columvi**

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνος για τη φύλαξη αυτού του φαρμάκου και τη σωστή απόρριψη κάθε αχρησιμοποίητου προϊόντος. Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται για επαγγελματίες υγείας.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).
- Μην καταψύχετε.

- Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν φαίνεται ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Columvi

- Η δραστική ουσία είναι το glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,5 mg glofitamab (σε πυκνό διάλυμα 2,5 ml) σε συγκέντρωση 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg glofitamab (σε πυκνό διάλυμα 10 ml) σε συγκέντρωση 1 mg/ml
- Τα άλλα συστατικά είναι: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδρική υδροχλωρική, L-μεθειονίνη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 (E432) και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Columvi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Columvi πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα) είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα που παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία του Columvi περιέχει ένα φιαλίδιο.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
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

**Malta**

(See. Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Columvi θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω αποκλειστικής γραμμής έγχυσης. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία ή bolus χορήγηση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Columvi πριν από τη χορήγηση, βλ. παρακάτω.

#### Οδηγίες αραίωσης

- Το Columvi δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση.
- Το Columvi πρέπει να αραιώνεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Πριν από τη χορήγηση, ελέγχετε οπτικά το φιαλίδιο του Columvi για σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό. Το Columvi είναι ένα άχρωμο, διαυγές διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Αναρροφήστε τον κατάλληλο όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1, από τον ασκό έγχυσης χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και απορρίψτε το.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο του συμπυκνωμένου διαλύματος Columvi για την προοριζόμενη δόση από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μια στείρα βελόνα και σύριγγα και αραιώστε μέσα στον ασκό έγχυσης (βλ. Πίνακα 1 παρακάτω). Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομείνει στο φιαλίδιο.
- Η τελική συγκέντρωση του glofitamab μετά την αραίωση πρέπει να είναι 0,1 mg/ml έως 0,6 mg/ml.
- Αναστρέψτε με ήπιες κινήσεις τον ασκό έγχυσης για να αναμίξετε το διάλυμα ώστε να αποφύγετε τον υπερβολικό σχηματισμό αφρού. Μην ανακινείτε.
- Ελέγξτε τον ασκό έγχυσης για τυχόν παρουσία σωματιδίων και απορρίψτε εάν υπάρχουν.
- Πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης, το περιεχόμενο του ασκού έγχυσης πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου (25 °C).

#### **Πίνακας 1. Αραίωση του Columvi για έγχυση**

<b>Δόση του Columvi που πρόκειται να χορηγηθεί</b>	<b>Μέγεθος ασκού έγχυσης</b>	<b>Όγκος ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 4,5 mg/ml (0,45%) που πρέπει να αφαιρεθεί και να απορριφθεί</b>	<b>Όγκος του Columvi που πρέπει να προστεθεί</b>
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

Για την αραίωση του Columvi πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 4,5 mg/ml (0,45%), καθώς δεν έχουν δοκιμαστεί άλλοι διαλύτες.

Το Columvi, όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), είναι συμβατό με ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP) ή πολυολεφίνη χωρίς PVC. Όταν αραιώνεται με ενέσιμο

διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), το Columνί είναι συμβατό με ασκούς ενδοφλέβιας έγχυσης που αποτελούνται από PVC.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με σετ έγχυσης με επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με το προϊόν που αποτελούνται από πολουρεθάνη (PUR), PVC ή PE και μεμβράνες εσωτερικού φίλτρου που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή πολυσουλφόνη. Η χρήση μεμβρανών εσωτερικού φίλτρου είναι προαιρετική.

#### Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη προς χρήση για μέγιστο χρονικό διάστημα 72 ωρών σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και 24 ωρών σε θερμοκρασία 30 °C, ακολουθούμενη από μέγιστο χρόνο έγχυσης 8 ωρών.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης του έτοιμου προς χρήση προϊόντος πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

#### Απόρριψη

Το φιαλίδιο Columνί προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.