

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Columvi 2,5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
Columvi 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Zdravilo Columvi 2,5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z 2,5 ml koncentrata vsebuje 2,5 mg glofitamaba v koncentraciji 1 mg/ml.

### Zdravilo Columvi 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 10 mg glofitamaba v koncentraciji 1 mg/ml.

Glofitamab je humanizirano bispecifično monoklonsko protitelo, usmerjeno proti CD20/proti CD3, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

Bistra, brezbarvna raztopina s pH 5,5 in osmolalnostjo od 270 do 350 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Columvi je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B (DVCLB), ki so prejeli vsaj dve predhodni liniji sistemskega zdravljenja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Columvi se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju diagnosticiranja in zdravljenja onkoloških bolnikov, ki lahko zagotavlja ustrezno zdravstveno obravnavo za obvladovanje hudih reakcij, povezanih s sindromom sproščanja citokinov (cytokine release syndrome - CRS).

Pred infundiranjem zdravila Columvi v 1. in 2. ciklu mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru CRS. Znotraj osmih ur po uporabi prejšnjega odmerka tocilizumaba mora biti zagotovljena dostopnost dodatnega odmerka tocilizumaba (glejte poglavje 4.4).

### Predhodno zdravljenje z obinutuzumabom

Vsi bolniki v študiji NP30179 so prejeli enkratni odmerek 1000 mg obinutuzumaba kot predhodno zdravljenje 1. dan 1. cikla (7 dni pred uvedbo zdravila Columvi) za zmanjšanje števila krožečih in v

limfatičnih organih nahajajočih se celic B (glejte preglednico 2 "Zapoznili ali izpuščeni odmerki" in poglavje 5.1).

Obinutuzumab so dali v intravenski infuziji s hitrostjo 50 mg/uro. Hitrost infundiranja so povečevali za 50 mg/uro na vsakih 30 minut do največ 400 mg/uro.

Za celotne informacije o predhodnem zdravljenju, pripravi, aplikaciji in obvladovanju neželenih učinkov obinutuzumaba glejte informacije za predpisovanje obinutuzumaba.

#### Premedikacija in profilaksa

##### *Profilaksa proti sindromu sproščanja citokinov*

Zdravilo Columvi je treba dati dobro hidriranim bolnikom. Priporočena premedikacija proti razvoju CRS (glejte poglavje 4.4) je povzeta v preglednici 1.

#### **Preglednica 1. Premedikacija pred infundiranjem zdravila Columvi**

<b>Cikel zdravljenja (dan)</b>	<b>Bolniki, ki potrebujejo premedikacijo</b>	<b>Premedikacija</b>	<b>Uporaba</b>
<b>1. cikel (8. dan, 15. dan), 2. cikel (1. dan), 3. cikel (1. dan)</b>	Vsi bolniki	Intravenski glukokortikoid <sup>1</sup>	Zaključiti aplikacijo vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Columvi
		Peroralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup>	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Columvi
		Antihistaminik <sup>3</sup>	
<b>Vse nadaljnje infuzije</b>	Vsi bolniki	Peroralni analgetik/antipiretik <sup>2</sup>	Vsaj 30 minut pred infundiranjem zdravila Columvi
		Antihistaminik <sup>3</sup>	
	Bolniki, ki se jim je ob prejšnjem odmerku pojavil CRS	Intravenski glukokortikoid <sup>1, 4</sup>	Zaključiti aplikacijo vsaj 1 uro pred infundiranjem zdravila Columvi

<sup>1</sup> 20 mg deksametazona ali 100 mg prednizona/prednizolona ali 80 mg metilprednizolona.

<sup>2</sup> Na primer 1000 mg paracetamola.

<sup>3</sup> Na primer 50 mg difenhidramina.

<sup>4</sup> Uporabite poleg premedikacije, potrebne za vse bolnike.

#### Odmerjanje

Zdravilo Columvi je treba uvajati po shemi za postopno povečevanje odmerka (da bi zmanjšali tveganje za razvoj CRS) do doseženega priporočenega odmerka 30 mg.

##### *Shema postopnega povečevanja odmerka zdravila Columvi*

Zdravilo Columvi je treba dajati v intravenski infuziji po shemi za postopno povečevanje odmerka do doseženega priporočenega odmerka 30 mg (kot je prikazano v preglednici 2), po končanem predhodnem zdravljenju z obinutuzumabom 1. dan 1. cikla. Vsak cikel traja 21 dni.

**Preglednica 2. Shema postopnega povečevanja odmerka monoterapije z zdravilom Columvi pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB**

Cikel zdravljenja, dan		Odmerek zdravila Columvi	Trajanje infundiranja
1. cikel (predhodno zdravljenje in postopno povečevanje odmerka)	1. dan	Predhodno zdravljenje z obinutuzumabom <sup>1</sup>	
	8. dan	2,5 mg	4 ure <sup>2</sup>
	15. dan	10 mg	
2. cikel	1. dan	30 mg	2 uri <sup>3</sup>
Od 3. do 12. cikla	1. dan	30 mg	

<sup>1</sup> Glejte "Predhodno zdravljenje z obinutuzumabom", opisano zgoraj.

<sup>2</sup> Bolnikom, pri katerih se je ob prejšnjem odmerku zdravila Columvi pojavil CRS, je mogoče čas infundiranja podaljšati do 8 ur (glejte poglavje 4.4).

<sup>3</sup> Po presoji lečečega zdravnika, če je bolnik prejšnje infundiranje dobro prenesel. Če se je pri bolniku ob prejšnjem odmerku pojavil CRS, je treba ohraniti 4-urno trajanje infundiranja.

*Spremljanje bolnikov*

- Vse bolnike je treba med infundiranjem in vsaj še 10 ur po končanem infundiranju prvega odmerka zdravila Columvi (2,5 mg 1. cikel 8. dan) spremljati glede pojava znakov in simptomov morebitnega CRS (glejte poglavje 4.8).
- Bolnike, pri katerih se je ob prejšnjem infundiranju pojavil CRS  $\geq 2$ . stopnje, je treba po dokončanem infundiranju spremljati (glejte preglednico 3 v poglavju 4.2).

Vse bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav CRS, jih seznaniti z njegovimi znaki in simptomi ter jim naročiti, naj se v primeru pojava teh znakov in simptomov nemudoma posvetujejo z lečečim zdravnikom (glejte poglavje 4.4).

*Trajanje zdravljenja*

Zdravljenje z zdravilom Columvi je priporočljivo izvajati največ 12 ciklov ali do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Vsak cikel traja 21 dni.

*Zapozneli ali izpuščeni odmerki*

Med postopnim povečevanjem odmerka (tedensko odmerjanje):

- Če pride po predhodnem zdravljenju z obinutuzumabom do zamude z aplikacijo odmerka 2,5 mg zdravila Columvi za več kot 1 teden, je treba predhodno zdravljenje z obinutuzumabom ponoviti.
- Če po aplikaciji odmerka 2,5 mg ali 10 mg zdravila Columvi mine od 2 do 6 tednov brez aplikacije zdravila Columvi, ponovite zadnji odmerek zdravila Columvi, ki ga je bolnik prenesel, nato nadaljujte z načrtovanim postopnim povečevanjem odmerka po shemi.
- Če po aplikaciji odmerka 2,5 mg ali 10 mg zdravila Columvi mine več kot 6 tednov brez aplikacije zdravila Columvi, ponovite predhodno zdravljenje z obinutuzumabom in postopno povečevanje odmerka zdravila Columvi po shemi od začetka (glejte 1. cikel v preglednici 2).

Po 2. ciklu (30-mg odmerek):

- Če mine med cikli več kot 6 tednov brez aplikacije zdravila Columvi, ponovite predhodno zdravljenje z obinutuzumabom in postopno povečevanje odmerka zdravila Columvi po shemi od začetka (glejte 1. cikel v preglednici 2), potem pa nadaljujte z načrtovanim ciklom zdravljenja (odmerek 30 mg).

*Prilagoditve odmerka*

Zmanjšanja odmerka zdravila Columvi niso priporočena.

### Ukrepanje v primeru sindroma sproščanja citokinov

CRS je treba prepoznati na podlagi klinične slike (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri bolnikih je treba izključiti druge morebitne vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije, na primer okužbo ali sepsa. V primeru suma na CRS je treba ukrepati po priporočilih za obravnavo CRS na podlagi ocene stopnje CRS po ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) (glejte preglednico 3).

**Preglednica 3. Ocena stopnje CRS po ASTCT in smernice za obravnavo CRS**

Stopnja <sup>1</sup>	Obravnava CRS	Za naslednjo načrtovano infuzijo zdravila Columvi
<b>1. stopnja</b> Zvišana telesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$	<p>Če se CRS pojavi med infundiranjem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infundiranje prekinite in zdravite simptome.</li><li>• Ko simptomi minejo, nadaljujte z infundiranjem z manjšo hitrostjo.</li><li>• Če se simptomi ponovijo, predčasno zaključite trenutno infundiranje.</li></ul> <p>Če se CRS pojavi po infundiranju:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zdravite simptome.</li></ul> <p>Če CRS traja več kot 48 ur po simptomatskem zdravljenju:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Razmislite o uporabi kortikosteroidov.<sup>3</sup></li><li>• Razmislite o uporabi tocilizumaba.<sup>4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zagotovite, da je od izzvenetja simptomov do naslednjega infundiranja minilo vsaj 72 ur.</li><li>• Razmislite o zmanjšani hitrosti infundiranja.<sup>2</sup></li></ul>
<b>2. stopnja</b> Zvišana telesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ in/ali hipotenzija, ki ne zahteva podpore z vazopresorji, in/ali hipoksija, ki zahteva dovajanje kisika z nizkim pretokom po nosnem katetru ali s tehniko "blow-by"	<p>Če se CRS pojavi med infundiranjem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Predčasno zaključite trenutno infundiranje in zdravite simptome.</li><li>• Uporabite kortikosteroide.<sup>3</sup></li><li>• Razmislite o uporabi tocilizumaba.<sup>4</sup></li></ul> <p>Če se CRS pojavi po infundiranju:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zdravite simptome.</li><li>• Uporabite kortikosteroide.<sup>3</sup></li><li>• Razmislite o uporabi tocilizumaba.<sup>4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zagotovite, da je od izzvenetja simptomov do naslednjega infundiranja minilo vsaj 72 ur.</li><li>• Razmislite o zmanjšani hitrosti infundiranja.<sup>2</sup></li><li>• Bolnike po infundiranju spremljajte.<sup>5,6</sup></li></ul>
<p><b>V primeru CRS 2. stopnje: Uporaba tocilizumaba</b> Ne prekoračite 3 odmerkov tocilizumaba v obdobju 6 tednov.</p> <p>Če tocilizumab predhodno še ni bil uporabljen ali če je bil v zadnjih 6 tednih uporabljen 1 odmerek tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uporabite prvi odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li><li>• Če v 8 urah ni izboljšanja, uporabite drugi odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li><li>• Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o alternativnem anticitokinskem in/ali alternativnem imunosupresivnem zdravljenju.</li></ul> <p>Če sta bila v zadnjih 6 tednih uporabljena 2 odmerka tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uporabite največ en odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li><li>• Če v 8 urah ni izboljšanja, razmislite o alternativnem anticitokinskem in/ali alternativnem imunosupresivnem zdravljenju.</li></ul>		

Stopnja <sup>1</sup>	Obravnava CRS	Za naslednjo načrtovano infuzijo zdravila Columvi
<p><b>3. stopnja</b> Zvišana telesna temperatura <math>\geq 38</math> °C in/ali hipotenzija, ki zahteva podporo z vazopresorji (z vazopresinom ali brez njega), in/ali hipoksija, ki zahteva dovajanje kisika z visokim pretokom po nosnem katetru, obrazni maski, maski brez povratnega dihanja ("non-rebreather") ali Venturijevi maski</p>	<p>Če se CRS pojavi med infundiranjem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predčasno zaključite trenutno infundiranje in zdravite simptome.</li> <li>• Uporabite kortikosteroide.<sup>3</sup></li> <li>• Uporabite tocilizumab.<sup>4</sup></li> </ul> <p>Če se CRS pojavi po infundiranju:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravite simptome.</li> <li>• Uporabite kortikosteroide.<sup>3</sup></li> <li>• Uporabite tocilizumab.<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zagotovite, da je od izzvenetja simptomov do naslednjega infundiranja minilo vsaj 72 ur.</li> <li>• Razmislite o zmanjšani hitrosti infundiranja.<sup>2</sup></li> <li>• Bolnike po infundiranju spremljajte.<sup>5,6</sup></li> <li>• Če se ob naslednjem infundiranju ponovi CRS <math>\geq 3</math>. stopnje, takoj predčasno zaključite infundiranje in trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Columvi.</li> </ul>
<p><b>4. stopnja</b> Zvišana telesna temperatura <math>\geq 38</math> °C in/ali hipotenzija, ki zahteva podporo z več vazopresorji (izključujoč vazopresin) in/ali hipoksija, ki zahteva dovajanje kisika s pozitivnim tlakom (npr. CPAP, BiPAP, invazivno mehansko ventilacijo)</p>	<p>Če se CRS pojavi med infundiranjem ali po njem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Columvi in zdravite simptome.</li> <li>• Uporabite kortikosteroide.<sup>3</sup></li> <li>• Uporabite tocilizumab.<sup>4</sup></li> </ul>	
<p><b>V primeru CRS 3. in 4. stopnje: Uporaba tocilizumaba</b> Ne prekoračite 3 odmerkov tocilizumaba v obdobju 6 tednov.</p> <p>Če tocilizumab predhodno še ni bil uporabljen ali če je bil v zadnjih 6 tednih uporabljen 1 odmerek tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uporabite prvi odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li> <li>• Če v 8 urah ni izboljšanja ali če CRS hitro napreduje, uporabite drugi odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li> <li>• Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o alternativnem anticitokinskem in/ali imunosupresivnem zdravljenju.</li> </ul> <p>Če sta bila v zadnjih 6 tednih uporabljena 2 odmerka tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uporabite največ en odmerek tocilizumaba.<sup>4</sup></li> <li>• Če v 8 urah ni izboljšanja ali če CRS hitro napreduje, razmislite o alternativnem anticitokinskem in/ali alternativnem imunosupresivnem zdravljenju.</li> </ul>		

<sup>1</sup> Merila Ameriškega združenja za transplantacijsko in celično zdravljenje (ASTCT - American Society for Transplant and Cellular Therapy) za ocenjevanje stopnje (Lee, 2019).

<sup>2</sup> Trajanje infundiranja je mogoče podaljšati do največ 8 ur, kot je ustrezno za določen cikel zdravljenja (glejte preglednico 2).

<sup>3</sup> Kortikosteroidi (npr. 10 mg deksametazona intravensko, 100 mg prednizolona intravensko, 1–2 mg/kg metilprednizolona intravensko na dan ali enakovredno).

<sup>4</sup> 8 mg/kg tocilizumaba intravensko (skupni odmerek ne sme preseči 800 mg), kot je bil uporabljen v študiji NP30179.

<sup>5</sup> V študiji NP30179 se je CRS  $\geq 2$ . stopnje po odmerku 10 mg zdravila Columvi 15. dan 1. cikla pojavil pri 5,2 % bolnikov; mediani čas do pojava je bil 26,2 ure od začetka infundiranja (razpon: od 6,7 do 144,2 ure).

<sup>6</sup> V študiji NP30179 se je CRS  $\geq 2$ . stopnje po odmerku 30 mg zdravila Columvi 1. dan 2. cikla pojavil pri enem bolniku (0,8 %), čas do pojava pa je bil 15,0 ure od začetka infundiranja.

## Posebne populacije bolnikov

### *Starejši bolniki*

Bolnikom, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin > zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] do  $\leq 1,5$ -krat ZMN ali aspartat-aminotransferaza [AST] nad ZMN) odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila Columvi pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni bila raziskana (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do < 90 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila Columvi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni bila raziskana (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Columvi pri otrocih do 18. leta starosti nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Columvi je namenjeno le za intravensko uporabo.

Zdravilo Columvi mora pred intravensko uporabo razredčiti zdravstveni delavec ob upoštevanju aseptičnega postopka. Zdravilo je treba dati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji.

Zdravila Columvi se ne sme dati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Za navodila o redčenju zdravila Columvi pred uporabo glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, obinutuzumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Za specifične kontraindikacije za obinutuzumab glejte informacije o predpisovanju obinutuzumaba.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### CD20-negativna bolezen

Na voljo je malo podatkov o bolnikih s CD20-negativnim DVCLB, ki so se zdravili z zdravilom Columvi in mogoče je, da imajo bolniki s CD20-negativnim DVCLB manjšo korist v primerjavi z bolniki s CD20-pozitivnim DVCLB. Pretehtati je treba mogoča tveganja in koristi, povezane z zdravljenjem bolnikov s CD20-negativnim DVCLB z zdravilom Columvi.

### Sindrom sproščanja citokinov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o pojavu CRS, vključno z življenjsko ogrožajočimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Najpogostejša klinična slika CRS je zajemala pireksijo, tahikardijo, hipotenzijo, mrzlico in hipoksijo. Z infundiranjem povezane reakcije se lahko kažejo z enako klinično sliko kot CRS.

Večina primerov CRS se je pojavila po prvem odmerku zdravila Columvi. Po uporabi zdravila Columvi so v nekaterih primerih sočasno s CRS poročali o zvečanih vrednostih testov delovanja jeter (AST in alanin-aminotransferaza [ALT] > 3-krat ZMN in/ali celokupni bilirubin > 2-krat ZMN) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki v študiji NP30179 so 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Columvi prejeli predhodno zdravljenje z obinutuzumabom ter ustrezno premedikacijo z antipiretikom, antihistaminikom in glukokortikoidom (glejte poglavje 4.2).

Pred infundiranjem zdravila Columvi v 1. in 2. ciklu mora biti na voljo vsaj 1 odmerek tocilizumaba za uporabo v primeru pojava CRS. Znotraj osmih ur po uporabi prejšnjega odmerka tocilizumaba mora biti zagotovljena dostopnost dodatnega odmerka tocilizumaba.

Bolnike je treba spremljati ob vsakem infundiranju zdravila Columvi in še vsaj 10 ur po koncu prvega infundiranja. Za celotne informacije o spremljanju bolnikov glejte poglavje 4.2. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CRS (glejte *Kartica za bolnika*, spodaj).

Pri bolnikih je treba izključiti druge morebitne vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije, na primer okužbe ali sepso. CRS je treba obravnavati glede na bolnikovo klinično sliko in v skladu s priporočili za vodenje CRS, prikazanimi v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

#### Kartica za bolnika

Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora bolnika seznaniti s tveganjem za CRS in z znaki in simptomi CRS. Bolniku je treba naročiti, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se pri njem pojavijo znaki ali simptomi CRS. Bolniku je treba izročiti kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. Na kartici so opisani znaki in simptomi CRS; če se pojavijo, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

#### Medsebojno delovanje s substrati CYP450

Začetno sproščanje citokinov na začetku zdravljenja z zdravilom Columvi lahko zavira encime CYP450 in vodi v nihanja koncentracij sočasno uporabljenih zdravil. Bolnike, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba po uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi spremljati, saj lahko nihanja koncentracij sočasno uporabljenih zdravil vodijo v toksičnost, izgubo učinkovitost ali neželene dogodke (glejte poglavje 4.5).

#### Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so se pojavile resne okužbe (na primer sepsa in pljučnica) (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Columvi ne smejo prejeti bolniki z aktivno okužbo. Zdravilo Columvi je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo kroničnih ali ponavljajočih se okužb, bolnikih s pridruženimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam, in bolnikih z intenzivnim predhodnim imunosupresivnim zdravljenjem. Bolnike je treba pred in med zdravljenjem z zdravilom Columvi obravnavati glede morebitnih bakterijskih, glivnih in novih ali reaktiviranih virusnih okužb ter jih ustrezno zdraviti.

V primeru aktivne okužbe je treba zdravljenje z zdravilom Columvi začasno prekiniti, dokler okužba ni pozdravljena. Bolniku je treba naročiti, naj poišče zdravniško pomoč, če se pri njem pojavijo znaki ali simptomi okužbe.

Med zdravljenjem z zdravilom Columvi so poročali o febrilni nevtropeniji. Bolnike s febrilno nevtropenijo je treba obravnavati glede okužbe in jih takoj zdraviti.



## Zagon tumorja

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o zagonu tumorja (glejte poglavje 4.8). Med znaki in simptomi sta bila navedena lokalna bolečina in oteklina.

Glede na mehanizem delovanja zdravila Columvi je zagon tumorja verjetno posledica kopičenja celic T na mestih tumorskih mas po dajanju zdravila Columvi in lahko posnema napredovanje bolezni. Zagon tumorja ne pomeni neuspeha zdravljenja ali napredovanja tumorja.

Specifični dejavniki tveganja za pojav zagona tumorja niso znani. Vendar pa obstaja tveganje za prizadetost in smrt bolnika zaradi učinka mase tumorja ob zagonu tumorja pri bolnikih z obsežnimi tumorji, ki se nahajajo v neposredni bližini dihalnih poti in/ali vitalnih organov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Columvi, je priporočljivo spremljati in ocenjevati kritična anatomska mesta glede pojavnosti zagona tumorja in jih zdraviti, kot je klinično indicirano. Za zdravljenje zagona tumorja pridejo v poštev kortikosteroidi in analgetiki.

## Sindrom razpada tumorja

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Columvi, so poročali o sindromu razpada tumorja (glejte poglavje 4.8). Bolniki z velikim tumorskim bremenom, hitro rastočimi tumorji, motenim delovanjem ledvic ali dehidracijo imajo večje tveganje za pojav sindroma razpada tumorja.

Bolnike s tveganjem je treba natančno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preiskavami elektrolitskega stanja, hidracije in delovanja ledvic. Pred predhodnim zdravljenjem z obinituzumabom in pred infundiranjem zdravila Columvi presodite o uporabi ustreznih preventivnih ukrepov, na primer uporabi antihiperurikemikov (npr. alopurinola ali rasburikaze) in poskrbite za ustrezno hidracijo bolnika.

Med ukrepe v primeru sindroma razpada tumorja spadajo agresivna hidracija, korekcija elektrolitskih motenj, antihiperurikemiki in podporno zdravljenje.

## Cepljenje

Varnost cepljenj z živimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Columvi ali po njem ni raziskana. Cepljenje z živimi cepivi med zdravljenjem z zdravilom Columvi ni priporočljivo.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Medsebojnih delovanj z zdravilom Columvi ni pričakovati preko encimov citokroma P450, drugih presnovnih encimov ali prenašalcev.

Začetno sproščanje citokinov ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi lahko zavira delovanje encimov CYP450. Tveganje za medsebojno delovanje zdravil je največje znotraj enega tedna po vsakem od prvih 2 odmerkov zdravila Columvi (tj. 8. in 15. dan 1. cikla) pri bolnikih, ki sočasno prejema substrate CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom (npr. varfarin, ciklosporin). Bolnike, ki se zdravijo s substrati CYP450 z ozkim terapevtskim indeksom, je treba po uvedbi zdravljenja z zdravilom Columvi spremljati.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Bolnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Columvi in vsaj še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila Columvi uporabljati visokoučinkovite kontracepcijske metode.

## Nosečnost

O uporabi zdravila Columvi pri nosečnicah ni podatkov. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

Glofitamab je imunoglobulin G (IgG). Znano je, da IgG prehajajo skozi placento. Pri nosečnici uporabljeni glofitamab glede na mehanizem delovanja verjetno povzroči deplecijo celic B pri plodu.

Zdravila Columvi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Ženske, ki prejemajo zdravilo Columvi, je treba seznaniti z možnimi škodljivimi vplivi na plod. Bolnicam je treba naročiti, naj se posvetujejo z lečečim zdravnikom, če zanosijo.

## Dojenje

Ni znano, ali se glofitamab pri človeku izloča v materino mleko. Študije za oceno vpliva glofitamaba na nastajanje materinega mleka ali za oceno njegove prisotnosti v materinem mleku niso bile izvedene. Znano je, da so humani IgG pri človeku prisotni v materinem mleku. Možnost absorpcije glofitamaba in neželenih učinkov pri dojenem otroku ni znana. Bolnicam je treba naročiti, naj ne dojijo med zdravljenjem z zdravilom Columvi in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila Columvi.

## Plodnost

Podatki o vplivu na plodnost pri človeku niso na voljo. Pri živalih niso ovednotili vpliva glofitamaba na plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Columvi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom z nevrološkimi neželenimi učinki in/ali simptomi CRS (pireksija, tahikardija, hipotenzija, mrzlica, hipoksija) je treba naročiti, da ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler simptomi ne minejo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 20\%$ ) so bili sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, anemija, trombocitopenija in izpuščaj.

Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri  $\geq 2\%$  bolnikov, so bili sindrom sproščanja citokinov (22,1 %), sepsa (4,1 %), COVID-19 (3,4 %), zagon tumorja (3,4 %), pljučnica COVID-19 (2,8 %), febrilna nevtropenija (2,1 %), nevtropenija (2,1 %) in plevralni izliv (2,1 %).

Zaradi neželenih učinkov je bilo treba zdravljenje z zdravilom Columvi trajno ukiniti pri 5,5 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila ukinitve zdravljenja z zdravilom Columvi, sta bila COVID-19 (1,4 %) in nevtropenija (1,4 %).

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so se pojavili bolnikom s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB, zdravljenim z monoterapijo z zdravilom Columvi ( $n = 145$ ) v študiji NP30179, so navedeni v preglednici 4. Bolniki so mediano prejeli 5 ciklov zdravljenja z zdravilom Columvi (razpon: od 1 do 13 ciklov).

Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih MedDRA in skupinah pogostnosti. Uporabljene so naslednje skupine pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 4. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB, zdravljenih z monoterapijo z zdravilom Columvi**

Organski sistem	Neželen učinek	Vse stopnje	3.–4. stopnja
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	virusne okužbe <sup>1</sup>	zelo pogosti	pogosti*
	bakterijske okužbe <sup>2</sup>	pogosti	pogosti
	okužbe zgornjih dihal <sup>3</sup>	pogosti	zelo redki**
	sepsa <sup>4</sup>	pogosti	pogosti*
	okužbe spodnjih dihal <sup>5</sup>	pogosti	zelo redki**
	pljučnica	pogosti	občasni
	okužba sečil <sup>6</sup>	pogosti	občasni
	glivične okužbe <sup>7</sup>	pogosti	zelo redki**
<b>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</b>	zagon tumorja	zelo pogosti	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	nevtropenija	zelo pogosti	zelo pogosti
	anemija	zelo pogosti	pogosti
	trombocitopenija	zelo pogosti	pogosti
	limfocitopenija	pogosti	pogosti
	febrilna nevtropenija <sup>8</sup>	pogosti	pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	sindrom sproščanja citokinov <sup>9</sup>	zelo pogosti	pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipofosfatemija	zelo pogosti	pogosti
	hipomagneziemija	zelo pogosti	zelo redki**
	hipokalciemija	zelo pogosti	zelo redki**
	hipokaliemija	zelo pogosti	občasni
	hiponatriemija	pogosti	pogosti
	sindrom razpada tumorja	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>	stanje zmedenosti	pogosti	zelo redki**
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	zelo pogosti	zelo redki**
	somnolenca	pogosti	občasni
	tremor	pogosti	zelo redki**
	mielitis <sup>10</sup>	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>	zaprtje	zelo pogosti	zelo redki**
	diareja	zelo pogosti	zelo redki**
	navzea	zelo pogosti	zelo redki**
	gastrointestinalna krvavitev <sup>11</sup>	pogosti	pogosti
	bruhanje	pogosti	zelo redki**
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	izpuščaj <sup>12</sup>	zelo pogosti	pogosti

Organski sistem	Neželen učinek	Vse stopnje	3.–4. stopnja
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo redki**
<b>Preiskave</b>	zvišana alanin-aminotransferaza	pogosti	pogosti
	zvišana aspartat-aminotransferaza	pogosti	pogosti
	zvišana alkalna fosfataza v krvi	pogosti	pogosti
	zvišana gama-glutamyltransferaza	pogosti	pogosti
	zvišan bilirubin v krvi	pogosti	občasni
	zvišanje jetrnih encimov	pogosti	pogosti

\* Poročali so o neželenih učinkih 5. stopnje. Glejte "resne okužbe" v *Opisu izbranih neželenih učinkov*.

\*\* O neželenih učinkih stopnje 3-4 niso poročali.

<sup>1</sup> Vključuje COVID-19, pljučnico COVID-19, herpes zoster, gripo in očesni herpes zoster.

<sup>2</sup> Vključuje okužbo žilnih pripomočkov, bakterijsko okužbo, okužbo s *Campylobacter*, bakterijsko okužbo žolčnih poti, bakterijsko okužbo sečil, okužbo s *Clostridium difficile*, okužbo z *Escherichia* in peritonitis.

<sup>3</sup> Vključuje okužbo zgornjih dihal, sinuzitis, nazofaringitis, kronični sinuzitis in rinitis.

<sup>4</sup> Vključuje sepsa in septični šok.

<sup>5</sup> Vključuje okužbo spodnjih dihal in bronhitis.

<sup>6</sup> Vključuje okužbo sečil in okužbo sečil z *Escherichia*.

<sup>7</sup> Vključuje kandidozo požiralnika in ustno kandidozo.

<sup>8</sup> Vključuje febrilno nevtropenijo in nevtropenično okužbo.

<sup>9</sup> Na podlagi meril za ocenjevanje Ameriškega združenja za transplantacijsko in celično zdravljenje (ASTCT - American Society for Transplant and Cellular Therapy) (Lee, 2019).

<sup>10</sup> Mielitis se je pojavil sočasno s CRS.

<sup>11</sup> Vključuje gastrointestinalno krvavitev, krvavitev v debelem črevesu in krvavitev v želodcu.

<sup>12</sup> Vključuje izpuščaj, izpuščaj s srbenjem, makulo-papularni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, eritem, palmarni eritem, srbenje in eritematozni izpuščaj.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Sindrom sproščanja citokinov*

V študiji NP30179 se je CRS katere koli stopnje po merilih ASTCT pojavil pri 67,6 % bolnikov; CRS 1. stopnje pri 50,3 % bolnikov, 2. stopnje pri 13,1 % bolnikov, 3. stopnje pri 2,8 % bolnikov in 4. stopnje pri 1,4 % bolnikov. Več kot enkrat se je CRS pojavil pri 32,4 % (47/145) bolnikov; pri 36/47 bolnikov se je CRS pojavil večkrat, a le 1. stopnje. Primerov CRS s smrtnim izidom ni bilo. CRS je izzvenel pri vseh bolnikih, razen pri enem. Pri enem bolniku je bilo zaradi CRS ukinjeno zdravljenje.

Med bolniki s CRS so bili najpogostejši simptomi in znaki CRS pireksija (99,0 %), tahikardija (25,5 %), hipotenzija (23,5 %), mrzlica (14,3 %) in hipoksija (12,2 %). Med neželenimi dogodki 3. ali višje stopnje, povezanimi s CRS, so bili hipotenzija (3,1 %), hipoksija (3,1 %), pireksija (2,0 %) in tahikardija (2,0 %).

CRS katere koli stopnje se je pojavil pri 54,4 % bolnikov po prvem 2,5-mg odmerku zdravila Columvi, danem 8. dan 1. cikla, z medianim časom do pojava (od začetka infundiranja) 12,6 ur (razpon: od 5,2 do 50,8 ur) in z medianim trajanjem 31,8 ur (razpon od 0,5 do 316,7 ur); pri 33,3 % bolnikov po 10-mg odmerku, danem 15. dan 1. cikla, z medianim časom do pojava 26,8 ure (razpon: od 6,7 do 125,0 ur) in z medianim trajanjem 16,5 ure (razpon: od 0,3 do 109,2 ur); ter pri 26,8 % bolnikov po 30-mg odmerku, danem v 2. ciklu, z medianim časom do pojava 28,2 ur (razpon: od 15,0 do 44,2 ue) in z medianim trajanjem 18,9 ur (razpon: od 1,0 do 180,5 ur). V 3. ciklu se je CRS pojavil pri 0,9 % bolnikov, od 3. cikla naprej pa pri 2 % bolnikov.

CRS 2. stopnje ali več se je po 1. odmerku zdravila Columvi (2,5 mg) pojavil pri 12,4 % bolnikov z medianim časom do pojava 9,7 ur (razpon: od 5,2 do 19,1 ur) in medianim trajanjem 50,4 ur (razpon: od 6,5 do 316,7 ur). Po 10-mg odmerku zdravila Columvi, danem 15. dan 1. cikla, se je pojavnost CRS 2. stopnje ali več zmanjšala na 5,2 % bolnikov; mediani čas do pojava je bil 26,2 ur (razpon: od 6,7 do 144,2 ur), mediano trajanje pa 30,9 ur (razpon: od 3,7 do 227,2 ur). Po 30-mg odmerku zdravila Columvi, danem 1. dan 2. cikla, se je CRS  $\geq$  2. stopnje pojavil pri enem bolniku (0,8 %); pojavil se je po 15,0 urah in je trajal 44,8 ur. Po 2. ciklu se CRS  $\geq$  2. stopnje ni pojavil.

Sedem od 145 bolnikov (4,8 %) je imelo zvišane vrednosti testov delovanja jeter (AST in ALT  $>$  3-krat ZMN in/ali celokupni bilirubin  $>$  2-krat ZMN); to se je pojavilo sočasno s CRS (n = 6) ali ob napredovanju bolezni (n = 1).

Med 25 bolniki, pri katerih se je po aplikaciji zdravila Columvi pojavil CRS  $\geq$  2. stopnje, je 22 bolnikov (88,0 %) dobilo tocilizumab, 15 bolnikov (60,0 %) kortikosteroide, 14 bolnikov (56,0 %) pa tocilizumab in kortikosteroide. Deset bolnikov (40,0 %) je potrebovalo dovajanje kisika. Vseh 6 bolnikov (24,0 %) s CRS 3. ali 4. stopnje je prejelo podporo z enim vazopresorjem.

V bolnišnico je bilo zaradi CRS sprejetih 22,1 % bolnikov, mediano trajanje hospitalizacije je bilo 4 dni (razpon: od 2 do 15 dni).

#### *Resne okužbe*

V študiji NP30179 so o resnih okužbah poročali pri 15,9 % bolnikov. Najpogostejše resne okužbe, poročane pri  $\geq$  2 % bolnikov, so bile sepsa (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) in pljučnica COVID-19 (2,8 %). Zaradi vzrokov, povezanih z okužbo, je umrlo 4,8 % bolnikov (zaradi sepse, pljučnice COVID-19 in COVID-19). Štirje bolniki (2,8 %) so sočasno z nevtropenijo 3. do 4. stopnje imeli resne okužbe.

#### *Nevtropenija*

Nevtropenija (vključno z zmanjšanim številom nevtrofilcev) se je pojavila pri 40,0 % bolnikov, huda nevtropenija (3. ali 4. stopnje) pa pri 29,0 % bolnikov. Mediani čas do pojava prve nevtropenije je bil 29 dni (razpon: od 1 do 203 dni). Dolgotrajno nevtropenijo (trajajočo več kot 30 dni) je imelo 11,7 % bolnikov. Večino bolnikov z nevtropenijo (79,3 %) so zdravili z G-CSF. Febrilno nevtropenijo je imelo 3,4 % bolnikov.

#### *Zagon tumorja*

Zagon tumorja je imelo 11,7 % bolnikov, vključno z zagonom 2. stopnje pri 4,8 % bolnikov in zagonom 3. stopnje pri 2,8 % bolnikov. Poročali so o zagonu tumorja z zajetostjo bezgavk v predelu glave in vratu, ki se je kazal z bolečinami, in z zajetostjo bezgavk v prsnem košu s simptomi težkega dihanja zaradi plevralnega izliva. Zagon tumorja se je večinoma (16/17) pojavil v 1. ciklu zdravljenja; po 2. ciklu ni bilo opisanega nobenega primera. Mediani čas do pojava zagona tumorja katere koli stopnje je bil 2 dni (razpon: od 1 do 16 dni) in mediano trajanje je bilo 3,5 dneva (razpon: od 1 do 35 dni).

Med 11 bolniki z zagonom tumorja  $\geq$  2. stopnje sta 2 bolnika (18,2 %) prejela analgetike, 6 bolnikov (54,5 %) je prejelo kortikosteroide in analgetike, vključno z derivati morfina, 1 bolnik (9,1 %) je prejel kortikosteroide in antiemetike, 2 bolnika (18,2 %) pa nista potrebovala zdravljenja. Izzveneli so vsi zagoni tumorja razen pri enem bolniku, ki je imel zagon  $\geq$  2. stopnje. Zaradi zagona tumorja zdravljenje ni bilo ukinjeno pri nobenem bolniku.

#### *Sindrom razpada tumorja*

O sindromu razpada tumorja so poročali pri 2 bolnikih (1,4 %). V obeh primerih je šlo za pojav 3. stopnje. Mediani čas do pojava sindroma razpada tumorja je bil 2 dneva, mediano trajanje pa je bilo 4 dni (razpon: od 3 do 5 dni).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih preskušanj ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike natančno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil. Oznaka ATC: L01FX28

#### Mehanizem delovanja

Glofitamab je bispecifično monoklonsko protitelo, ki se bivalentno veže na CD20, izražen na površini celic B, in monovalentno na CD3 v T-celičnem receptorskem kompleksu, izraženem na površini celic T. S sočasno vezavo na CD20 na celicah B in CD3 na celicah T glofitamab posreduje v nastanku imunološke sinapse. Posledica so aktivacija in proliferacija celic T, izločanje citokinov in sproščanje citolitičnih beljakovin, kar vodi v razpad celic B, na katerih je izražen CD20.

#### Farmakodinamika

V študiji NP30179 je imelo 84 % (84/100) bolnikov deplecijo celic B (< 70 celic/ $\mu$ l) že pred predhodnim zdravljenjem z obinutuzumabom. Po predhodnem zdravljenju z obinutuzumabom pred uvedbo zdravila Columvi je bila deplecija celic B prisotna pri 100 % (94/94) bolnikov; število celic B je med zdravljenjem z zdravilom Columvi ostalo majhno.

V 1. ciklu (ob postopnem povečevanju odmerka) so 6 ur po infundiranju zdravila Columvi opažali prehodno zvišanje IL-6 v plazmi, ki je vztrajalo še 20 ur po infundiranju in se je do naslednjega infundiranja povrnilo na izhodiščno raven.

#### *Srčna elektrofiziologija*

V študiji NP30179 je imelo 16 od 145 bolnikov, izpostavljenih glofitamabu, QTc vrednost > 450 ms, določeno ob izhodiščni meritvi. Enega od teh primerov je raziskovalec opredelil kot klinično pomembnega. Noben bolnik ni zaradi podaljšanja QTc prekinil zdravljenja.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Ponovljeni ali neodzivni DVCLB*

Izvedeno je bilo odprto, multicentrično, multikohortno preskušanje (NP30179) za oceno zdravila Columvi pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim ne-Hodgkinovim limfomom celic B. V kohorti z monoterapijo za zdravljenje DVCLB z eno samo skupino (n = 108) so morali bolniki s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB prejeti vsaj dve predhodni liniji sistemskega zdravljenja, vključno z monoklonskim protitelesom proti CD20 in antraciklinom. Bolniki s FL3b in Richterjevo transformacijo niso ustrezali kriterijem za vključitev v preskušanje. Pričakovali so, da bodo bolniki imeli CD20-pozitiven DVCLB, vendar ustreznost biološkega označevalca ni bila zahteva za vključitev (glejte poglavje 4.4).

V študijo niso bili vključeni: bolniki s stanjem zmogljivosti  $\geq 2$  po ECOG, pomembno srčno-žilno boleznijo (npr. bolniki s srčno boleznijo, uvrščeni v razred III ali IV po New York Heart Association, miokardnim infarkt v zadnjih 6 mesecih, nestabilnimi motnjami srčnega ritma ali nestabilno angino pectoris), pomembno aktivno pljučno boleznijo, okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $< 50$  ml/min in zvišan kreatinin v serumu), aktivno avtoimunsko boleznijo, ki zahteva imunosupresivno zdravljenje, aktivno okužbo (tj. kronično aktivni EBV, akutni ali kronični hepatitis C, hepatitis B, HIV), progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, limfomom osrednjega živčevja ali boleznijo osrednjega živčevja v sedANJI ali pretekli anamnezi, anamnezo sindroma aktivacije makrofagov/hemofagocitne limfohistiocitoze, predhodno alogenično presaditvijo matičnih celic, predhodno presaditvijo organov ali vrednostmi jetrnih aminotransferaz  $\geq 3$ -krat ZMN.

Vsi bolniki so 1. dan 1. cikla prejeli predhodno zdravljenje z obinutuzumabom. Zdravilo Columvi so bolniki prejeli v odmerku 2,5 mg 8. dan 1. cikla, 10 mg 15. dan 1. cikla in 30 mg 1. dan 2. cikla, skladno s shemo postopnega povečevanja odmerka. Bolniki so nato prejeli odmerek 30 mg zdravila Columvi 1. dan vsakega nadaljnega cikla, od 3. do 12. cikla. Vsak cikel je trajal 21 dni. Mediano so bolniki prejeli 5 ciklov zdravljenja z zdravilom Columvi (razpon: od 1 do 13 ciklov); 34,7 % je prejelo 8 ciklov ali več in 25,7 % je prejelo 12 ciklov zdravila Columvi.

Izhodiščne demografske značilnosti bolnikov in značilnosti njihove bolezni so bile: mediana starost 66 let (razpon: od 21 do 90 let), 53,7 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 15,7 % pa 75 let ali več; 69,4 % je bilo moških; 74,1 % belcev, 5,6 % Azijcev in 0,9 % črncev ali Afroameričanov; 5,6 % hispanov ali latinov; stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (46,3 %) ali 1 (52,8 %). Večina bolnikov (71,3 %) je imela DVCLB brez drugih oznak, 7,4 % je imelo DVCLB, transformiran iz folikularnega limfoma, 8,3 % je imelo visokomaligni limfom celic B (HGBCL - high grade B-cell lymphoma) ali drugo histologijo, transformirano iz folikularnega limfoma, 7,4 % HGBCL in 5,6 % primarni mediastinalni velikocelični limfom celic B (PMBCL - primary mediastinal B-cell lymphoma). Mediano število predhodnih linij zdravljenja je bilo 3 (razpon: od 2 do 7); 39,8 % je prejelo 2 predhodni liniji zdravljenja in 60,2 % 3 ali več predhodnih linij zdravljenja. Vsi bolniki so predhodno prejeli kemoterapijo (vsi so prejeli alkilirajoče zdravilo in 98,1 % je prejelo antraciklin) in vsi so bili predhodno zdravljeni z monoklonskim protitelesom proti CD20; 35,2 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenih s CAR-T, 16,7 % bolnikov pa je bilo predhodno zdravljenih z avtologno presaditvijo matičnih celic. Večina bolnikov (89,8 %) je imela na zdravljenje neodzivno bolezen, 60,2 % bolnikov je imelo primarno neodzivno bolezen, 83,3 % pa je bilo neodzivnih na zadnje predhodno zdravljenje.

Primarno merilo učinkovitosti zdravila je bil delež popolnega odziva (CR) po oceni neodvisnega odbora za pregled (Independent review committee – IRC) na podlagi Luganske klasifikacije 2014. Mediano trajanje sledenja bolnikov je znašalo 15 mesecev (razpon: od 0 do 21 mesecev). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so zajemali celokupni delež odziva (ORR), trajanje odziva (DOR), trajanje popolnega odziva (DOCR) in čas do prvega popolnega odziva (TFCR) po oceni IRC.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

## Preglednica 5. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB

Opazovani dogodki učinkovitosti	Zdravilo Columvi n = 108
<b>Popolni odziv</b>	
Bolniki s CR, n (%)	38 (35,2)
95-% IZ	[26,24; 44,96]
<b>Celokupni delež odziva</b>	
Bolniki s CR ali PR, n (%)	54 (50,0)
95-% IZ	[40,22; 59,78]
<b>Trajanje popolnega odziva<sup>1</sup></b>	
Mediano DOCR, meseci [95-% IZ]	NO [18,4, NO]
Razpon, meseci	0 <sup>2</sup> –20 <sup>2</sup>
12-mesečno DOCR, % [95-% IZ] <sup>3</sup>	74,6 [59,19; 89,93]
<b>Trajanje odziva<sup>4</sup></b>	
Mediano trajanje, meseci [95-% IZ]	14,4 [8,6; NO]
Razpon, meseci	0 <sup>2</sup> –20 <sup>2</sup>
<b>Čas do prvega popolnega odziva</b>	
Mediani TFCR, dnevi [95-% IZ]	42 [41, 47]
Razpon, dnevi	31–308

IZ = interval zaupanja, NO = ni ocenljivo, PR = delni odziv.

Testiranje hipoteze je bilo izvedeno za primarni opazovani dogodek, stopnjo CR po oceni IRC.

<sup>1</sup> DOCR je opredeljen kot čas od datuma prvega popolnega odziva do napredovanja bolezni ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka.

<sup>2</sup> Krnjena opažanja.

<sup>3</sup> Deleži brez dogodka na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen.

<sup>4</sup> DOR je opredeljen kot čas od datuma prvega odziva (PR ali CR) do napredovanja bolezni ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka.

Mediano sledenje bolnikov za DOR je trajalo 12,8 meseca (razpon: od 0 do 20 mesecev).

### Imunogenost

Od 418 bolnikov v študiji NP30179 sta bila izhodiščno le 2 (0,5 %) bolnika negativna za protitelesa proti glofitamabu, po zdravljenju pa sta postala pozitivna. Zaradi majhnega števila bolnikov s protitelesi proti glofitamabu ni mogoče sklepati o možnem vplivu imunogenosti na učinkovitost ali varnost.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Columvi za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet".

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat na leto ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Neprostorske analize kažejo, da glofitamab doseže največjo koncentracijo v serumu ( $C_{max}$ ) ob koncu infundiranja. Potem koncentracija upada bieksponentno. Farmakokinetika glofitamaba je v proučevanem razponu odmerkov (od 0,005 do 30 mg) linearna, sorazmerna odmerku in ni odvisna od časa.



## Absorpcija

Zdravilo Columvi se daje v intravenski infuziji. Največja koncentracija glofitamaba ( $C_{max}$ ) je bila dosežena ob koncu infundiranja.

## Porazdelitev

Osrednji volumen porazdelitve po intravenski uporabi je bil 3,33 l; to je blizu celotnega volumna plazme. Periferni volumen porazdelitve je bil 2,18 l.

## Biotransformacija

Presnove glofitamaba niso raziskali. Protitelesa se odstranjujejo predvsem s katabolizmom.

## Izločanje

Podatki o koncentraciji glofitamaba v serumu skozi čas so opisani s populacijskim farmakokinetičnim modelom z dvema razdelkoma, in sicer s časovno neodvisnim in časovno spremenljivim očistkom.

Ocenjeni časovno neodvisni očistek je bil 0,602 l/dan, začetni časovno spremenljivi očistek pa 0,396 l/dan z eksponentnim upadanjem skozi čas ( $K_{des} \sim 0,445/\text{dan}$ ). Ocenjeni razpolovni čas upadanja od začetne vrednosti celotnega očistka do zgolj časovno neodvisnega očistka je bil 1,56 dneva.

Efektivni razpolovni čas v linearni fazi (tj. po tem, ko se je prispevek časovno spremenljivega očistka zmanjšal na zanemarljivo vrednost) je na podlagi populacijske farmakokinetične analize znašal 6,54 dneva (95-% IZ: 3,74; 9,41).

## Posebne populacije bolnikov

### *Starejši bolniki*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize niso ugotovili razlik v izpostavljenosti glofitamabu med bolniki, starimi 65 let ali več, in bolniki, mlajšimi od 65 let.

### *Okvara ledvic*

Populacijska farmakokinetična analiza glofitamaba je pokazala, da očistek kreatinina ne vpliva na farmakokinetiko glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba je bila pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do  $< 90$  ml/min) podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Uporaba zdravila Columvi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni raziskana.

### *Okvara jeter*

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da blaga okvara jeter ne vpliva na farmakokinetiko glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin  $> ZMN$  do  $\leq 1,5$ -krat ZMN ali AST  $> ZMN$ ) je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Uporaba zdravila Columvi pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter ni raziskana.

### *Vplivi starosti, spola in telesne mase*

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki glofitamaba glede na starost (od 21 do 90 let), spol in telesno maso (od 31 kg do 148 kg) niso ugotovili.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij za ugotavljanje karcinogenosti in mutagenosti glofitamaba niso izvedli.

## Plodnost

Ocene plodnosti pri živalih za oceno učinka glofitamaba niso bile izvedene.

## Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri živalih za oceno glofitamaba niso izvedli. Glede na slabo prehajanje protiteles preko placente v prvem trimesečju, mehanizem delovanja glofitamaba (deplecija celic B, tarčno odvisna aktivacija celic T in sproščanje citokinov), razpoložljive podatke o varnosti glofitamaba ter podatke o drugih protitelesih proti CD20 je tveganje za teratogenost majhno. Dolgotrajna deplecija celic B lahko poveča tveganje za oportunistične okužbe, ki lahko povzročijo izgubo ploda. Prehoden CRS, povezan z uporabo zdravila Columvi, lahko škoduje tudi plodu (glejte poglavje 4.6).

## Sistemska toksičnost

V študiji na opicah cynomolgus so pri tistih živalih, ki se jim je po enkratnem intravenskem odmerku glofitamaba (0,1 mg/kg), brez predhodnega zdravljenja z obinutuzumabom pojavil hud CRS, ugotovili erozije v prebavilih in infiltrate vnetnih celic v vrani in jetrnih sinusoidih ter sporadično v nekaterih drugih organih. Ti infiltrati vnetnih celic so bili verjetno posledica aktivacije imunskih celic, izzvane s citokini. Predhodno zdravljenje z obinutuzumabom je povzročilo deplecijo celic B v periferni krvi in limfatičnem tkivu. Na ta način je ublažilo sproščanje citokinov, izzvano z glofitamabom, in s tem povezane neželene učinke. To je pri opicah cynomolgus omogočilo uporabo vsaj 10-krat večjih odmerkov glofitamaba (1 mg/kg), s čimer je bila dosežena  $C_{max}$  do 3,74-krat večja od  $C_{max}$ , dosežene pri človeku s priporočenim odmerkom 30 mg.

Vse učinke, povezane z glofitamabom, so ocenili kot farmakološko posredovane učinke in so bili reverzibilni. Študij, daljših od 4 tednov, niso izvedli, ker je bil glofitamab pri opicah cynomolgus zelo imunogen in je povzročil izgubo izpostavljenosti in farmakološkega učinka.

Vsi bolniki s ponovljenim ali neodzivnim DVCLB, pri katerih je predvideno zdravljenje z glofitamabom, so bili predhodno izpostavljeni zdravljenju z zdravili proti CD20, zato bo večina pred dajanjem obinutuzumaba verjetno imela nizko raven cirkulirajočih celic B zaradi rezidualnega učinka predhodnega zdravljenja proti CD20. Opisani živalski model brez predhodnega zdravljenja z rituksimabom (ali drugim zdravilom proti CD20) torej ne odraža povsem kliničnih okoliščin.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-histidin  
L-histidinijev klorid monohidrat  
L-metionin  
saharoza  
polisorbat 20 (E 432)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Tega zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

30 mesecev

### Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 72 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in 24 ur pri temperaturi 30 °C, čemur sledi največ 8-urni čas infundiranja.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas shranjevanja med uporabo običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

##### Zdravilo Columvi 2,5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 6-ml viali (iz brezbarvnega stekla tipa I) z zamaškom (iz butilne gume).

Pakiranje z 1 vialo.

##### Zdravilo Columvi 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v 15-ml viali (iz brezbarvnega stekla tipa I) z zamaškom (iz butilne gume).

Pakiranje z 1 vialo.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

##### Navodila za redčenje

- Zdravilo Columvi ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.
- Zdravilo Columvi mora pred intravensko uporabo razredčiti zdravstveni delavec ob upoštevanju aseptičnega postopka.
- Viale zdravila Columvi pred uporabo preglejte in se prepričajte, da ne vsebujejo delcev in da vsebina ni obarvana. Zdravilo Columvi je brezbarvna, bistra raztopina. Če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje vidne delce, vialo zavrzite.
- S sterilno iglo in brizgo iz vrečke za infundiranje izvlecite ustrezno količino 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je opisano v preglednici 6, in jo zavrzite.
- S sterilno iglo in brizgo iz viale izvlecite tolikšno količino koncentrata zdravila Columvi, kot je potrebna za načrtovani odmerek, in jo razredčite v infuzijski vrečki (glejte preglednico 6). Morebitni neuporabljeni ostanek v viali zavrzite.
- Končna koncentracija glofitamaba po redčenju mora biti med 0,1 mg/ml in 0,6 mg/ml.
- Previdno premešajte infuzijsko vrečko, tako da jo počasi obračate in s tem preprečite pretirano penjenje raztopine. Ne stresajte.
- Infuzijsko vrečko preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev; če vsebuje delce, vrečko zavrzite.
- Pred začetkom intravenskega infundiranja mora biti vsebina infuzijske vrečke na sobni temperaturi (25 °C).

## Preglednica 6. Redčenje zdravila Columvi za infundiranje

Potrebni odmerek zdravila Columvi	Velikost infuzijske vrečke	Količina 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki jo je treba izvleči in zavreči	Količina koncentrata zdravila Columvi, ki jo je treba dodati
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

Za redčenje zdravila Columvi uporabljajte le 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injicije; drugi vehikli niso bili preizkušeni.

Če je zdravilo Columvi razredčeno z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je kompatibilno z vrečkami za intravensko infundiranje iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP) in ne-PVC poliolefina. Če je zdravilo Columvi razredčeno z 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je kompatibilno z vrečkami za intravensko infundiranje iz PVC.

Inkompatibilnosti niso opazili ob uporabi infuzijskih sistemov, ki imajo površine, ki so v stiku z zdravilom, izdelane iz poliuretana (PUR), PVC ali PE ter linijske filtrirne membrane iz polietersulfona (PES) ali polisulfona. Uporaba linijskih filtrirnih membran je opcjska.

### Odlaganje

Viala zdravila Columvi je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Nemčija

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uporabo zdravila Columvi v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je:

- obveščanje zdravnikov, da morajo vsakemu bolniku izročiti kartico za bolnika, ki vključuje seznam simptomov sindroma sproščanja citokinov (CRS), ga poučiti o njeni vsebini ter ga tako spodbuditi k ukrepanju, vključno s takojšnjim iskanjem zdravniške pomoči v primeru pojava takšnih simptomov,
- spodbujanje bolnikov k ukrepanju, vključno s tem, da v primeru pojava simptomov CRS nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.
- obveščanje zdravnikov o tveganju za zagon tumorja in o njegovi klinični sliki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, kjer bo zdravilo Columvi na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali ali uporabljali to zdravilo, imeli dostop do oziroma bodo prejeli vodnik za zdravstvene delavce, ki bo vseboval:

- opis zagona tumorja in informacije o zgodnjem prepoznavanju, ustreznem diagnosticiranju in spremljanju,
- opomnik, da morajo vsakemu bolniku izročiti kartico za bolnika, ki vključuje seznam simptomov CRS, ter ga tako spodbuditi k takojšnjemu iskanju zdravniške pomoči, če se ti simptomi pojavijo.

Vsi bolniki, ki prejemajo zdravilo Columvi, bodo prejeli kartico za bolnika, ki bo vsebovala naslednje ključne elemente:

- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo Columvi,
- seznam simptomov CRS, da bi spodbudili bolnikovo ukrepanje, vključno s takojšnjim iskanjem zdravniške pomoči v primeru, da se ti simptomi pojavijo,
- navodila, da mora imeti bolnik kartico vedno pri sebi in jo mora pokazati vsem zdravstvenim delavcem, vključenim v njegovo oskrbo (tj. zdravstvenim delavcem na nujni pomoči itn.),
- informacije za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, da je zdravljenje z zdravilom Columvi povezano s tveganjem za pojav CRS.

## **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Imetnik dovoljenja za promet bo predložil posodobljeno poročilo o klinični študiji z vsaj 2-letnim spremljanjem od konca zdravljenja zadnjega bolnika, vključenega v primarno varnostno populacijo študije NP30179 v okviru postopka EMEA/H/C/005751/0000.	Četrto četrtletje 2024
Za zagotovitev dodatnih dokazov o učinkovitosti in varnosti glofitamaba pri DVCLB bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil rezultate študije GO41944, odprte, multicentrične, randomizirane študije faze III, ki ocenjuje učinkovitost in varnost glofitamaba v kombinaciji z gemcitabinom in oksaliplatinom v primerjavi z rituksimabom v kombinaciji z gemcitabinom in oksaliplatinom pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim DVCLB.	Tretje četrtletje 2024



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Columvi 2,5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
glofitamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 2,5-ml viala vsebuje 2,5 mg glofitamaba s koncentracijo 1 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
2,5 mg/2,5 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo po redčenju  
za enkratno uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne stresajte

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/23/1742/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Columvi 2,5 mg sterilni koncentrat za raztopino za infundiranje  
glofitamab  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. po redčenju

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2,5 mg/2,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Columvi 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje  
glofitamab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 10-ml viala vsebuje 10 mg glofitamaba s koncentracijo 1 mg/ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
10 mg/10 ml  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo po redčenju  
za enkratno uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne stresajte

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/23/1742/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Columvi 10 mg sterilni koncentrat za raztopino za infundiranje  
glofitamab  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. po redčenju

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Columvi 2,5 mg koncentrat za raztopino za infundiranje** **Columvi 10 mg koncentrat za raztopino za infundiranje** glofitamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
  - Zdravnik vam bo izročil kartico za bolnika. Skrbno jo preberite in upoštevajte navodila na njej. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
  - Kartico za bolnika pokažite vedno, kadar obiščete zdravnika ali medicinsko sestro; prav tako jo pokažite ob vsakem obisku bolnišnice.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Columvi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Columvi
3. Kako se daje zdravilo Columvi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Columvi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Columvi in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Columvi**

Zdravilo Columvi je zdravilo proti raku. Vsebuje učinkovino glofitamab.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Columvi**

Zdravilo Columvi uporabljamo za zdravljenje odraslih z rakom, imenovanim "difuzni velikocelični limfom B" (DVCLB). Uporabljamo ga, če se je rak:

- znova pojavil (ponovitev) ali
- se ni odzval na predhodna zdravljenja.

Difuzni velikocelični limfom B je rakava bolezen, ki prizadene celice, ki so del imunskega sistema (imunski sistem je obrambni sistem telesa).

- Prizadene vrsto belih krvnih celic, ki jih imenujemo "celice B" (limfociti B).
- Celice B se pri DVCLB neobvladano množijo in kopičijo v tkivih.

## Kako deluje zdravilo Columvi

- Učinkovina v zdravilu Columvi, glofitamab, je bispecifično monoklonsko protitelo, se pravi vrsta beljakovine, ki se v telesu veže na dve specifični tarči. Veže se na specifično beljakovino na površini celic B, vključno z rakavimi celicami B, ter še na drugo beljakovino na površini celic T (te so druga vrsta belih krvnih celic). To aktivira celice T in povzroči njihovo razmnoževanje. Posledica je uničenje celic B, vključno z rakavimi celicami.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Columvi

### Zdravila Columvi ne smete prejeti:

- če ste alergični na glofitamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na obinutuzumab – to je drugo zdravilo, ki se daje pred začetkom zdravljenja z zdravilom Columvi (glejte tudi poglavje 3 "Kako se daje zdravilo Columvi") – ali na katero koli sestavino tega zdravila.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Columvi.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Columvi, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakršno koli okužbo,
- če ste imeli kakršno koli dolgotrajno (kronično) okužbo ali okužbo, ki se ponavlja,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami, jetri ali srcem,
- če v bližnji prihodnosti načrtujete kakršno koli cepljenje.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Columvi.

### Bodite pozorni na resne neželene učinke.

Nekateri neželeni učinki zdravila Columvi so lahko resni ali celo življenje ogrožajoči. Pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Columvi.

**Nemudoma obvestite zdravnika**, če se med prejetjem zdravila Columvi pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov. Simptomi posameznih neželenih učinkov so navedeni v poglavju 4.

- **Sindrom sproščanja citokinov:** To je motnja pretiranega vnetja, povezana z zdravili, ki spodbujajo delovanje celic T, za katero sta značilni zvišana telesna temperatura in okvara več telesnih organov. Bolj verjetno je, da se bo sindrom sproščanja citokinov pojavil med 1. ciklom po dajanju zdravila Columvi (glejte poglavje 3 'Kako se daje zdravilo Columvi'). Potrebno je natančno spremljanje. Pred vsako infuzijo zdravila boste morda dobili zdravila, ki pomagajo zmanjšati morebitne neželene učinke sindroma sproščanja citokinov.
- **Sindrom razpada tumorja:** Pri nekaterih ljudeh se pojavi neobičajno visoka koncentracija določenih soli (na primer kalija in sečne kisline) v krvi; to je posledica hitrega razpada rakavih celic med zdravljenjem. Za ugotavljanje te motnje bosta zdravnik ali medicinska sestra opravila preiskave krvi. Pred vsako infuzijo zdravila morate biti dobro hidrirani, poleg tega boste morda dobili zdravila, ki pomagajo zniževati visoko koncentracijo soli sečne kisline. To lahko pomaga zmanjšati morebitne neželene učinke sindroma razpada tumorja.
- **Zagon tumorja:** To je reakcija na določena zdravila, ki delujejo na imunski sistem. Znaki in simptomi zagona tumorja so lahko podobni poslabšanju raka.
- **Okužbe:** Pojavijo se lahko znaki okužbe. Ti so lahko različni glede na to, kje v telesu je okužba.

Če imate simptome katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali se vam zdi, da jih morda imate, takoj obvestite zdravnika.

Zdravnik lahko:

- uporabi dodatna zdravila za zmanjšanje simptomov in preprečitev zapletov,
- za kratek čas prekine zdravljenje ali
- zdravljenje dokončno ukine.

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne smejo prejeti otroci in mladostniki, mlajši od 18 let. Uporaba zdravila Columvi namreč v tej starostni skupini ni bila raziskana.

### **Druga zdravila in zdravilo Columvi**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih kupili brez recepta, in za zeliščne pripravke.

### **Nosečnost in kontracepcija**

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.
- Če ste noseči, ne smete dobiti zdravila Columvi, ker lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če bi lahko med zdravljenjem z zdravilom Columvi in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila zanosili, morate v tem času uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Columvi zanosite, morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.

### **Dojenje**

Med prejetjem zdravila Columvi in vsaj še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila ne smete dojit. Ni namreč znano, ali lahko to zdravilo prehaja v materino mleko in ali lahko škoduje otroku.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Columvi ima majhen vpliv na vašo sposobnost za upravljanje vozil, vožnjo kolesa, uporabo orodij ali strojev.

Če občutite kakršne koli simptome, ki bi lahko vplivali na vašo sposobnost vožnje, vključno s simptomi sindroma sproščanja citokinov (na primer zvišano telesno temperaturo, hitro bitje srca, omotico ali vrtoglavico, mrzlico ali kratko sapo), ne upravljajte vozil, ne vozite se s kolesom in ne uporabljajte nobenih orodij ali strojev, dokler se ne počutite bolje. Za več informacij o neželenih učinkih glejte poglavje 4.

## **3. Kako se daje zdravilo Columvi**

Zdravilo Columvi boste prejeli v bolnišnici ali ambulantni pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka.

### **Zdravila, ki jih boste prejeli pred zdravljenjem z zdravilom Columvi**

- **Sedem dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Columvi** boste prejeli drugo zdravilo, obinutuzumab, za zmanjšanje števila celic B v krvi.

- **Od 30 do 60 minut pred prejemom zdravila Columvi** boste morda dobili druga zdravila (t. i. premedikacijo), ki pomagajo zmanjšati neželene učinke, povezane s sindromom sproščanja citokinov. Med temi zdravili so lahko:
  - kortikosteroid, na primer deksametazon,
  - zdravilo za znižanje zvišane telesne temperature, na primer paracetamol,
  - antihistaminik, na primer difenhidramin.

### **Koliko zdravila Columvi boste prejeli in kako pogosto**

Dobite lahko do 12 ciklov zdravljenja z zdravilom Columvi. Vsak cikel traja 21 dni. V prvih dveh ciklih bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Columvi začel z majhnim odmerkom, ki ga bo postopoma povečeval do polnega odmerka.

Tipičen razpored zdravljenja je prikazan spodaj.

1. cikel: Vključeval bo predhodno zdravljenje in 2 manjša odmerka zdravila Columvi v 21 dneh:

- 1. dan – predhodno zdravljenje z obinutuzumabom
- 8. dan – začetni odmerek zdravila Columvi: 2,5 mg
- 15. dan – srednji odmerek zdravila Columvi: 10 mg

Od 2. do 12. cikla: Dobili boste le en odmerek zdravila v 21 dneh:

- 1. dan – polni odmerek zdravila Columvi: 30 mg

### **Dajanje zdravila Columvi in spremljanje**

Zdravilo Columvi se daje kot kapalna infuzija v veno (intravenska infuzija). Zdravnik bo čas infundiranja prilagodil vašemu odzivu na zdravljenje.

- Prva infuzija, ki jo boste prejeli, bo trajala 4 ure. Zdravnik vas bo med prvim infundiranjem in še 10 ur po zaključenem infundiranju natančno spremljal. Namen tega je zaznati znake ali simptome sindroma sproščanja citokinov.
- Pri nadaljnjih infuzijah vas bo morda zdravnik spremljal še po dokončanem infundiranju. To bo potrebno, če se je pri vas ob prejšnjem odmerku pojavila zmerna ali huda oblika sindroma sproščanja citokinov.
- Če se po 3 odmerkih pri vas ni pojavil sindrom sproščanja citokinov, lahko prejetje naslednjih infuzij traja 2 uri.

### **Če izpustite odmerek zdravila Columvi**

Če ste izpustili obisk pri zdravniku, ga takoj pokličite. Za najboljšo učinkovitost zdravljenja je zelo pomembno, da ne izpustite odmerka.

### **Pred prenehanjem zdravljenja z zdravilom Columvi**

Pred predčasnim prenehanjem zdravljenja se posvetujte z zdravnikom. Predčasno prenehanje zdravljenja lahko namreč povzroči poslabšanje bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

## Resni neželeni učinki

Če se vam pojavijo simptomi katerega od spodaj naštetih resnih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč.

- **Sindrom sproščanja citokinov (zelo pogost):** med simptomi so lahko (niso pa edini) zvišana telesna temperatura, hitro bitje srca, omotica ali vrtoglavica, siljenje na bruhanje, glavobol, izpuščaj, zmedenost, mrzlica, kratka sapa.
- **Okužbe (zelo pogoste):** med simptomi so lahko (niso pa edini) zvišana telesna temperatura, mrzlica, težko dihanje, pekoče bolečine pri odvajanju urina.
- **Zagon tumorja (zelo pogost):** med simptomi so lahko (niso pa edini) občutljive, otekline bezgavke, bolečine v prsih, občutek težkega dihanja, bolečine na mestu tumorja.
- **Sindrom razpada tumorja (pogost):** med simptomi so lahko (niso pa edini) šibkost, kratka sapa, občutek zmedenosti, neredno bitje srca, mišični krči.

## Drugi neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, ali če se kateri od neželenih učinkov poslabša:

### Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- S preiskavami krvi izmerjeno zmanjšanje:
  - števila nevtrofilcev (nevtrofilci so vrsta belih krvnih celic; zmanjšanje njihovega števila imenujemo nevtropenija); to lahko povzroči zvišano telesno temperaturo ali katerega koli od drugih simptomov okužbe,
  - števila rdečih krvnih celic (to imenujemo anemija); lahko povzroči utrujenost, slabo počutje in bledico kože,
  - števila krvnih ploščic (krvne ploščice ali trombociti so vrsta krvnih celic; zmanjšanje njihovega števila imenujemo trombocitopenija); to lahko povzroči podplutbe ali krvavitve.
- Zvišana telesna temperatura
- S preiskavami krvi izmerjeno zmanjšanje koncentracije fosfata, magnezija, kalcija ali kalija
- Izpuščaj
- Zaprtje
- Driska
- Občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- Virusne okužbe, na primer okužba pljuč, pasavec
- Glavobol

### Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- Nizka koncentracija natrija (izmerjena s preiskavami krvi); to lahko povzroči utrujenost, trzanje mišic ali mišične krče
- S preiskavami krvi izmerjena zvišana koncentracija jetrnih encimov in bilirubina (rumenega barvila v krvi), ki lahko povzroči rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic ter temno obarvanje urina
- Bakterijske okužbe, na primer okužbe sečil, okužbe v trebuhu ali okolici
- Glivne okužbe
- Okužbe nosu in žrela (okužbe zgornjih dihal)
- Okužbe pljuč, kot sta bronhitis ali pljučnica (okužbe spodnjih dihalnih poti), ki lahko povzročijo zvišano telesno temperaturo, kašelj in težko dihanje
- Okužba krvi (sepsa), ki lahko povzroči zvišano telesno temperaturo, mrzlico in zmedenost

- S preiskavami krvi izmerjeno zmanjšano število limfocitov (limfociti so vrsta belih krvnih celic; zmanjšanje njihovega števila imenujemo limfocitopenija)
- Zvišana telesna temperatura ob hkratnem zmanjšanju števila nevtrofilcev (febrilna nevtropenija)
- Bruhanje
- Krvavitev v želodec ali črevo (krvavitev v prebavila), ki lahko povzroči črno blato ali kri v izbruhani vsebini
- Zmedenost
- Tresenje
- Zaspanost

#### **Občasni (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 100 bolnikov)**

- Vnetje hrbtnega mozga (mielitis), ki lahko povzroči mišično šibkost ali omrtvičenost

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov ali se kateri od neželenih učinkov poslabša, morate takoj obvestiti zdravnika.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Columvi**

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega zdravila in za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (od 2 do 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne uporabite, če je motno, obarvano ali vsebuje delce.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Columvi**

- Učinkovina je glofitamab.
- Zdravilo Columvi 2,5 mg: ena viala vsebuje 2,5 miligrama glofitamaba (v 2,5 ml koncentrata) v koncentraciji 1 mg/ml.
- Zdravilo Columvi 10 mg: ena viala vsebuje 10 miligramov glofitamaba (v 10 ml koncentrata) v koncentraciji 1 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, L-metionin, saharoza, polisorbat 20 (E 432) in voda za injekcije.

## **Izgled zdravila Columvi in vsebina pakiranja**

Zdravilo Columvi koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat) je brezbarvna, bistra raztopina v stekleni viali.

Vsako pakiranje zdravila Columvi vsebuje eno vialo.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

## **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 – 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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



**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Roche S.p. A.  
Tel: +39 – 039 2471

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat na leto ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Columvi je treba dati v intravenski infuziji po namenski infuzijski liniji. Ne sme se ga dati kot hiter intravenski odmerek ali bolus.

Za navodila o redčenju zdravila Columvi pred uporabo glejte spodaj.

#### Navodila za redčenje

- Zdravilo Columvi ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.
- Zdravilo Columvi mora pred intravensko uporabo razredčiti zdravstveni delavec ob upoštevanju aseptičnega postopka.
- Vialo ne stresajte. Vialo zdravila Columvi pred uporabo preglejte in se prepričajte, da ne vsebujejo delcev in da vsebina ni obarvana. Zdravilo Columvi je brezbarvna, bistra raztopina. Če je raztopina motna, obarvana ali vsebuje vidne delce, vialo zavržite.
- S sterilno iglo in brizgo iz vrečke za infundiranje izvlomite ustrezno količino 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je opisano v preglednici 1, in jo zavržite.
- S sterilno iglo in brizgo iz vialo izvlomite tolikšno količino koncentrata zdravila Columvi, kot je potrebna za nameravani odmerek, in jo razredčite v infuzijski vrečki (glejte preglednico 1, spodaj). Morebitni neuporabljeni ostanek v viali zavržite.
- Končna koncentracija glofitamaba po redčenju mora biti od 0,1 mg/ml do 0,6 mg/ml.
- Previdno premešajte infuzijsko vrečko, tako da jo počasi obračate in s tem preprečite pretirano penjenje raztopine. Ne stresajte.
- Infuzijsko vrečko preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev; če vsebuje delce, vrečko zavržite.
- Pred začetkom intravenskega infundiranja mora biti vsebina infuzijske vrečke na sobni temperaturi (25 °C).

#### Preglednica 1. Redčenje zdravila Columvi za infundiranje

Potrební odmerek zdravila Columvi	Velikost infuzijske vrečke	Količina 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki jo je treba izvlóiti in zavreči	Količina koncentrata zdravila Columvi, ki jo je treba dodati
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

Za redčenje zdravila Columvi uporabljajte le 0,9-% (9 mg/ml) ali 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injekcije; drugi vehikli niso bili preizkušeni.

Če je zdravilo Columvi razredčeno z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je kompatibilno z vrečkami za intravensko infundiranje iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP) in ne-PVC poliolefina. Če je zdravilo Columvi razredčeno z 0,45-% (4,5 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, je kompatibilno z vrečkami za intravensko infundiranje iz PVC.

Inkompatibilnosti niso opazili ob uporabi infuzijskih kompletov, ki imajo površine, ki so v stiku z zdravilom, izdelane iz poliuretana (PUR), PVC ali PE ter linijske filtrirne membrane iz polietersulfona (PES) ali polisulfona. Uporaba linijskih filtrirnih membran je opcijska.

#### Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za največ 72 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C in 24 ur pri temperaturi 30 °C, čemur sledi največ 8-urni čas infundiranja.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas shranjevanja med uporabo običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### Odlaganje

Viala zdravila Columvi je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.