

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Columvi 2,5 mg концентрат за инфузионен разтвор
Columvi 10 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Columvi 2,5 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с 2,5 ml концентрат съдържа 2,5 mg глофитамаб (glofitamab) в концентрация 1 mg/ml.

Columvi 10 mg концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон с 10 ml концентрат съдържа 10 mg глофитамаб (glofitamab) в концентрация 1 mg/ml.

Глофитамаб е хуманизирано анти-CD20/анти-CD3 биспецифично моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон с 2,5 ml Columvi съдържа 1,25 mg (0,5 mg/ml) полисорбат 20.
Всеки флакон с 10 ml Columvi съдържа 5 mg (0,5 mg/ml) полисорбат 20.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветен, бистър разтвор с pH 5,5 и осмоалитет 270-350 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (ДВЕКЛ NOS), които не са кандидати за трансплантация на автоложни стволови клетки (ASCT).

Columvi като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ) след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Columvi трябва да се прилага само под наблюдението на медицински специалист с опит в диагностиката и лечението на пациенти с рак, при наличие на подходящи реанимационни условия за овладяване на тежки реакции, свързани със синдрома на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Преди инфузията на Columvi в Цикли 1 и 2 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за употреба в случай на CRS. Трябва да бъде осигурен достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след използването на предходната доза тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

Предварително лечение с обинутузимаб

Всички пациенти в проучване NP30179 и проучване GO41944 (STARGLO) получават единична доза 1 000 mg обинутузимаб като предварително лечение в Ден 1 на Цикъл 1 (7 дни преди започване на лечението с Columvi) за намаляване на В-клетките в циркулацията и лимфоидните тъкани (вж. Таблица 2 „Отложени или пропуснати дози“ и точка 5.1).

Обинутузимаб се прилага като интравенозна инфузия при 50 mg/час. Скоростта на инфузията се увеличава на всеки 30 минути на стъпки от 50 mg/час до максимум 400 mg/час.

Вижте кратката характеристика на обинутузимаб за пълна информация относно премедикацията, подготовката, приложението и овладяването на нежеланите реакции на обинутузимаб.

Премедикация и профилактика

Профилактика на синдрома на освобождаване на цитокини

Columvi трябва да се прилага при добре хидратирани пациенти. Препоръчителната премедикация при CRS (вж. точка 4.4) е описана в Таблица 1.

Таблица 1. Премедикация преди инфузия на Columvi

Цикъл на лечение (Ден)	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
Цикъл 1 (Ден 8, Ден 15); Цикъл 2 (Ден 1); Цикъл 3 (Ден 1)	Всички пациенти	20 mg интравенозно дексаметазон ¹	Завършено поне 1 час преди инфузията на Columvi
		Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията на Columvi
		Антихистамин ³	
Всички последващи инфузии	Всички пациенти	Перорален аналгетик/антипиретик ²	Най-малко 30 минути преди инфузията на Columvi
		Антихистамин ³	

Цикъл на лечение (Ден)	Пациенти, нуждаещи се от премедикация	Премедикация	Приложение
	Пациенти, получили CRS при предишната доза	20 mg интравенозно дексаметазон ^{1, 4}	Завършено поне 1 час преди инфузията на Columvi

¹ Ако пациентът е с непоносимост към дексаметазон или няма на разположение дексаметазон, приложете 100 mg преднизон/преднизолон или 80 mg метилпреднизолон.

² Например 1 000 mg парацетамол.

³ Например 50 mg дифенхидрамин.

⁴ Да се приложи в допълнение на премедикацията, необходима при всички пациенти.

Профилактика на инфекция

Препоръчва се да се предприемат профилактични мерки за намаляване на риска от инфекция (вж. точка 4.4).

При пациенти с повишен риск трябва да се обмисли профилактика на инфекции, причинявани от цитомегаловирус (CMV), херпес вирус, пневмония, причинявана от *Pneumocystis jirovecii*, и други опортюнистични инфекции (вж. точка 4.8).

Дозировка

Приложението на Columvi започва по схема на стъпаловидно повишаване на дозата (която е предназначена за намаляване на риска от CRS), водеща до препоръчителната доза от 30 mg.

Схема на стъпаловидно повишаване на дозата Columvi като монотерапия

Columvi трябва да се прилага под формата на интравенозна инфузия в съответствие със схемата на стъпаловидно повишаване на дозата, водеща до препоръчителната доза от 30 mg (както е показано в Таблица 2), след приключване на предварителното лечение с обинутузумаб в Цикъл 1 Ден 1. Всеки цикъл е 21 дни.

Таблица 2. Схема на стъпаловидно повишаване на дозата при монотерапия с Columvi при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ

Цикъл на лечение, Ден		Доза Columvi	Продължителност на инфузията
Цикъл 1 (Предварително лечение и стъпаловидно повишаване на дозата)	Ден 1	Предварително лечение с обинутузумаб 1 000 mg ¹	
	Ден 8	2,5 mg	4 часа ²
	Ден 15	10 mg	
Цикъл 2	Ден 1	30 mg	2 часа ³
Цикъл 3 до 12	Ден 1	30 mg	

¹ Вижте „Предварително лечение с обинутузумаб“, описано по-горе.

² При пациенти, които са получили CRS при предишната си доза Columvi, продължителността на инфузията може да бъде удължена до 8 часа (вж. точка 4.4).

³ По преценка на лекуващия лекар, ако предишната инфузия е понесена добре. Ако пациентът е получил CRS при предишна доза, продължителността на инфузията трябва да се запази на 4 часа.

Схема на стъпаловидно повишаване на дозата Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин

Columvi трябва да се прилага като интравенозна инфузия в съответствие със схемата за стъпаловидно повишаване на дозата до достигане на препоръчителната доза 30 mg (както е посочено в Таблица 3) след завършване на предварителното лечение с обинутузумаб в ден 1 на Цикъл 1.

Columvi се прилага в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин в Цикли 1–8 и като монотерапия в Цикли 9–12. Всеки цикъл е 21 дни.

Таблица 3. Схема за стъпаловидно повишаване на дозата Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ

Цикъл на лечение (ден)		Доза Columvi (продължителност на инфузията)	Доза гемцитабин	Доза оксалиплатин
Цикъл 1 (Предварително лечение и стъпаловидно повишаване на дозата)	Ден 1	Предварително лечение с обинутузумаб 1 000 mg ^a		
	Ден 2	–	1000 mg/m ² ^б	100 mg/m ² ^б
	Ден 8	2,5 mg (4 часа) ^в	--	--
	Ден 15	10 mg (4 часа) ^в		
Цикъл 2	Ден 1	30 mg (4 часа) ^{в,г}	1 000 mg/m ² ^{б, г}	100 mg/m ² ^{б, г}
Цикъл 3 до 8	Ден 1	30 mg (2 часа) ^{г,д}	1 000 mg/m ² ^{б, г}	100 mg/m ² ^{б, г}
Цикъл 9 до 12	Ден 1	30 mg (2 часа) ^д	–	–

^a Отнася се за „Предварително лечение с обинутузумаб“, описано по-горе.

^б Цикли 1-8: Приложете гемцитабин преди оксалиплатин.

^в При пациенти, получили CRS при предходната доза Columvi, времето на инфузията може да бъде удължено до 8 часа (вж. точка 4.4).

^г Цикли 2-8: Приложете Columvi преди гемцитабин и оксалиплатин. Гемцитабин и оксалиплатин могат да се прилагат в Ден 1 или 2.

^д Продължителността на инфузията може да бъде намалена до 2 часа по преценка на лекуващия лекар, ако при предходната инфузия поносимостта е била добра. Ако пациентът е получил CRS при предходна доза, продължителността на инфузията трябва да се поддържа на 4 часа.

Наблюдение на пациентите

- Когато Columvi се прилага като монотерапия, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на потенциален CRS по време на всички инфузии Columvi и най-малко 10 часа след приключване на инфузията на първата доза Columvi (2,5 mg в Цикъл 1 Ден 8) (вж. точка 4.8).
- Когато Columvi се прилага в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин, пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на потенциален CRS по време на всички инфузии Columvi и в продължение на 4 часа след приключване на инфузията на първата доза Columvi (2,5 mg в Ден 8 на Цикъл 1) (вж. точка 4.8).

Пациентите, които са получили CRS степен ≥ 2 при предишната си инфузия, трябва да бъдат наблюдавани след приключване на инфузията (вж. Таблица 4 в точка 4.2).

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на CRS и синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS) след приложение на Columvi.

Всички пациенти трябва да бъдат консултирани относно риска, признаците и симптомите на CRS и ICANS и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно с медицински специалист, ако получат признаци и симптоми на CRS и/или ICANS по всяко време (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

Препоръчва се лечение с Columvi като монотерапия за максимум 12 цикъла до прогресия на заболяването или до неконтролируема токсичност, което възникне първо. Всеки цикъл е 21 дни.

Лечението с Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин се препоръчва за 8 цикъла, последвано от 4 цикъла на монотерапия с Columvi за максимум 12 цикъла с Columvi общо или до прогресия на заболяването или до неконтролируема токсичност, което от двете настъпи първо. Всеки цикъл е 21 дни.

Отложени или пропуснати дози

По време на приложението със стъпаловидно повишаване на дозата (седмично приложение):

- След предварителното лечение с обинутумаб, ако дозата Columvi 2,5 mg се отложи с повече от 1 седмица, повторете предварителното лечение с обинутумаб.
- Ако след прилагане на Columvi 2,5 mg или 10 mg има интервал без лечение от 2 до 6 седмици, тогава повторете последната поносима доза Columvi и възобновете планираното стъпаловидно повишаване на дозата.
- Ако след прилагане на Columvi 2,5 mg или 10 mg има интервал без лечение по-дълъг от 6 седмици, повторете предварителното лечение с обинутумаб и стъпаловидното повишаване на дозата Columvi (вж. Цикъл 1 в Таблица 2 и Таблица 3).

След Цикъл 2 (доза 30 mg):

- Ако между циклите има интервал без лечение с Columvi по-дълъг от 6 седмици, повторете предварителното лечение с обинутумаб и приложението със стъпаловидно повишаване на дозата Columvi (вж. Цикъл 1 в Таблица 2 и Таблица 3), след което възобновете планирания цикъл на лечение (доза 30 mg).

Изменения на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата Columvi.

Овластяване на синдрома на освобождаване на цитокини

CRS трябва да се установи въз основа на клиничната картина (вж. точки 4.4 и 4.8). Пациентите трябва да се оценят за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония, като например инфекции или сепсис. Ако има съмнение за CRS, той трябва да се овладее в съответствие с препоръките за овладяване на CRS, основани на консенсусната класификация на Американското дружество по трансплантация и клетъчна терапия (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) в Таблица 4.

Таблица 4. Оценка на CRS по ASTCT и указания за овладяване на CRS

Степен ¹	Овладяване на CRS	При следващата планирана инфузия на Culumvi
Степен 1 Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ако CRS възникне по време на инфузията: • Прекъснете инфузията и лекувайте симптомите • Подновете инфузията при по-бавна скорост след отзвучаване на симптомите • Ако симптомите се появят отново, преустановете текущата инфузия Ако CRS възникне след инфузията: • Лекувайте симптомите Ако CRS продължи над 48 ч след овладяване на симптомите: • Обмислете прилагане на кортикостероиди³ • Обмислете прилагане на тоцилизумаб⁴ Относно CRS, при съпътстващ ICANS, вижте Таблица 5.	• Уверете се, че симптомите са отзвучали поне 72 часа преди следващата инфузия • Обмислете по-бавна скорост на инфузия²
Степен 2 Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, неналагаща използването на вазопресори, и/или хипоксия, налагаща прилагането на нископоточна кислородна терапия чрез назална канюла или безконтактно подаване на кислород	Ако CRS възникне по време на инфузията: • Преустановете текущата инфузия и лекувайте симптомите • Приложете кортикостероиди³ • Обмислете прилагане на тоцилизумаб⁴ Ако CRS възникне след инфузията: • Лекувайте симптомите • Приложете кортикостероиди³ • Обмислете прилагане на тоцилизумаб⁴ Относно CRS, при съпътстващ ICANS, вижте Таблица 5.	• Уверете се, че симптомите са отзвучали поне 72 часа преди следващата инфузия • Обмислете по-бавна скорост на инфузия² • Наблюдавайте пациентите след инфузията⁵
При Степен 2: употреба на тоцилизумаб Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб за период от 6 седмици. При липса на предходна употреба на тоцилизумаб или ако е използвана 1 доза тоцилизумаб през последните 6 седмици: • Приложете първата доза тоцилизумаб⁴ • Ако няма подобрение в рамките на 8 часа, приложете втора доза тоцилизумаб⁴ • След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативна антицитотинова терапия и/или алтернативна имunosупресивна терапия Ако през последните 6 седмици са използвани 2 дози тоцилизумаб: • Приложете само една доза тоцилизумаб⁴ • Ако няма подобрение в рамките на 8 часа, обмислете алтернативна антицитотинова терапия и/или алтернативна имunosупресивна терапия		

Степен ¹	Овластяване на CRS	При следващата планирана инфузия на Columvi
Степен 3 Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, налагаща използването на вазопресор (със или без вазопресин), и/или хипоксия, налагаща прилагането на високопоточна кислородна терапия чрез назална канюла, лицева маска, нереверсивна маска или маска Venturi	Ако CRS възникне по време на инфузията: • Преустановете текущата инфузия и лекувайте симптомите • Приложете кортикостероиди³ • Обмислете прилагане на тоцилизумаб⁴ Ако CRS възникне след инфузията: • Лекувайте симптомите • Приложете кортикостероиди³ • Обмислете прилагане на тоцилизумаб⁴ За CRS, при съпътстващ ICANS, вижте Таблица 5.	• Уверете се, че симптомите са отзвучали поне 72 часа преди следващата инфузия • Обмислете по-бавна скорост на инфузия² • Наблюдавайте пациентите след инфузията⁵ • Ако CRS Степен ≥ 3 се повтори при следваща инфузия, незабавно спрете инфузията и окончателно преустановете приложението на Columvi
Степен 4 Повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ и/или хипотония, налагаща използването на множество вазопресори (с изключение на вазопресин), и/или хипоксия, налагаща терапия с кислород с положително налягане (напр. СРАР, BiРАР, интубиране и механична вентилация)	Ако CRS възникне по време на или след инфузията: • Трайно преустановете Columvi и лекувайте симптомите • Приложете кортикостероиди³ • Приложете тоцилизумаб⁴ За CRS, при съпътстващ ICANS, вижте Таблица 5.	

Степен ¹	Овластяване на CRS	При следващата планирана инфузия на Columvi
При Степен 3 и Степен 4: употреба на тоцилизумаб Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб за период от 6 седмици. При липса на предходна употреба на тоцилизумаб или ако е използвана 1 доза тоцилизумаб през последните 6 седмици: • Приложете първата доза тоцилизумаб⁴ • Ако няма подобрение в рамките на 8 часа или при бърза прогресия на CRS, приложете втора доза тоцилизумаб⁴ • След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативна антицитокинова терапия и/или алтернативна имуносупресивна терапия Ако през последните 6 седмици са използвани 2 дози тоцилизумаб: • Приложете само една доза тоцилизумаб⁴ • Ако няма подобрение в рамките на 8 часа или при бърза прогресия на CRS, обмислете алтернативна антицитокинова терапия и/или алтернативна имуносупресивна терапия		

¹ Консенсусни критерии на класификацията на ASTCT (Lee 2019).

² Продължителността на инфузията може да бъде удължена до 8 часа, както е подходящо за съответния цикъл (вж. Таблица 2).

³ Кортикостероиди (напр. 10 mg интравенозен дексаметазон, 100 mg интравенозен преднизолон, 1-2 mg/kg интравенозен метилпреднизолон на ден или еквивалент).

⁴ Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно (да не се надвишава 800 mg), както е прилаган в Проучване NP30179.

⁵ Вижте точка 4.8 за честотата и времето до поява на CRS степен ≥ 2 след приложение на дози Columvi 10 mg и 30 mg.

Лечение на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS)

При първия признак на ICANS, въз основа на вида и тежестта, обмислете поддържаща терапия, неврологична оценка и спиране на Columvi (вж. Таблица 5). Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми. Ако има съмнение за ICANS, той следва да се овладява в съответствие с препоръките в Таблица 5.

Таблица 5. Степени на ICANS и указания за лечението му

Степен ¹	Наличие на симптоми ²	Лечение на ICANS	
		Съпътстващ CRS	Няма съпътстващ CRS
Степен 1	ICE ³ скор 7-9 или потиснато ниво на съзнание ⁴ : реагира спонтанно	• Овластяване на CRS съгласно Таблица 4. • Наблюдавайте неврологичните симптоми и обмислете консултация и оценка от невролог, по преценка на лекаря.	• Наблюдавайте неврологичните симптоми и обмислете консултация и оценка от невролог, по преценка на лекаря.

<u>Степен¹</u>	<u>Наличие на симптоми²</u>	<u>Лечение на ICANS</u>	
		<u>Съпътстващ CRS</u>	<u>Няма съпътстващ CRS</u>
		Спрете Columvi до овладяване на ICANS. Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете.	
<u>Степен 2</u>	ICE ³ скор 3-6 или потиснато ниво на съзнание ⁴ : реагира на глас	• Прилагайте тоцилизумаб съгласно Таблица 4 за лечение на CRS. • Ако няма подобрене след започване на лечение с тоцилизумаб, прилагайте дексаметазон⁵ 10 mg интравенозно на всеки 6 часа, ако пациентът все още не е на лечение с други кортикостероиди. Продължете да използвате дексаметазон до овладяване на симптомите до степен 1 или по-малка, след което намалете постепенно дозата.	• Прилагайте дексаметазон⁵ 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. • Продължете да използвате дексаметазон до овладяване на симптомите до степен 1 или по-малка, след което намалете постепенно дозата. Спрете Columvi до овладяване на ICANS. Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете. Обмислете консултация с невролог и други специалисти за по-нататъшна оценка, ако е необходимо.

<u>Степен¹</u>	<u>Наличие на симптоми²</u>	<u>Лечение на ICANS</u>	
		<u>Съпътстващ CRS</u>	<u>Няма съпътстващ CRS</u>
<u>Степен 3</u>	ICE³ скор 0-2 или потиснато ниво на съзнание⁴: реагира само при тактилен стимул; или гърчове⁴, както и: • всеки клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или • неконвулсивни припадъци на електроенцефалограма (ЕЕГ), които отзвучават с интервенция, или повишено вътречерепно налягане: фокален/локален оток при образно изследване на нервната система⁴	• Прилагайте тоцилизумаб съгласно Таблица 4 за лечение на CRS. • В допълнение прилагайте дексаметазон⁵ 10 mg интравенозно с първата доза тоцилизумаб и повтаряйте дозата на всеки 6 часа, ако пациентът все още не е на лечение с други кортикостероиди. Продължете да Използвате дексаметазон до отзвучаване на симптомите до степен 1 или по-малка, след което намалете постепенно дозата	• Прилагайте дексаметазон⁵ 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. • Продължете да използвате дексаметазон до овладяване на симптомите до степен 1 или по-малка, след което намалете постепенно дозата.
		Спрете Columvi до овладяване на ICANS. За събития на ICANS степен 3, които не се подобряват в рамките на 7 дни, обмислете окончателно спиране на Columvi. Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете. Обмислете консултации с невролог и други специалисти за по-нататъшна оценка, ако е необходимо.	

Степен ¹	Наличие на симптоми ²	Лечение на ICANS	
		Съпътстващ CRS	Няма съпътстващ CRS
Степен 4	ICE³ скор 0 или потиснато ниво на съзнание⁴, или: - пациентът не реагира или са необходими енергични или многократни тактилни стимули, за да реагира, или - ступор или кома; или гърчове⁴, или: - животозастрашаващ продължителен гърч (> 5 минути), или - многократни клинични или установени чрез ЕЕГ гърчове без връщане към изходното ниво между тях; или моторни находки⁴: - дълбока фокална моторна слабост, като напр. хемипареза или парипареза; или повишено интракраниално налягане/мозъчен оток⁴ с признаци/симптоми, като напр.: - дифузен мозъчен оток при образно изследване на нервната система, или - децеребрационна или декортикационна поза, или - парализа на черепномозъчен нерв VI, или - оток на папилата или - триада на Cushing	- Прилагайте тоцилизумаб съгласно Таблица 4 за лечение на CRS. - Както по-горе, или обмислете приложението на метилпреднизолон 1 000 mg дневно интравенозно с първата доза тоцилизумаб и продължете с метилпреднизолон 1 000 mg дневно интравенозно в продължение на 2 или повече дни.	- Прилагайте дексаметазон⁵ 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. - Продължете да използвате дексаметазон до отзвучаване на симптомите до степен 1 или по-малка, след което намалете постепенно дозата. - Като алтернатива, обмислете прилагането на метилпреднизолон 1 000 mg дневно интравенозно в продължение на 3 дни; ако симптомите се подобрят, тогава лекувайте, както е посочено по-горе

<u>Степен¹</u>	<u>Наличие на симптоми²</u>	<u>Лечение на ICANS</u>	
		<u>Съпътстващ CRS</u>	<u>Няма съпътстващ CRS</u>
		Преустановете окончателно лечението с Columvi. Обмислете приложение на неседативни противогърчови лекарствени продукти (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчовете. Обмислете консултация с невролог и други специалисти за по-нататъшна оценка, ако е необходимо. В случай на повишено интракраниално налягане/мозъчен оток, направете справка с указанията за лечение на лечебното заведение.	

¹ консенсусни критерии за определяне на ASTCT при ICANS (Lee 2019).

² Лечението се определя от най-тежкото събитие, което не може да се отдаде на друга причина.

³ Ако пациентът реагира и може да бъде подложен на теста **за енцефалопатия, свързана с имунните ефекторни клетки (ICE)**, оценете:

Ориентация (ориентиран за година, месец, град, болница = 4 точки);

Наименуване (назовава 3 предмета, напр. сочи часовник, писалка, копче = 3 точки);

Изпълнява команди (напр. „Покажете ми 2 пръста“ или „Затворете очи и покажете езика си“ = 1 точка);

Писане (способност да напише стандартно изречение = 1 точка);

Внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка).

Ако пациентът не реагира и не може да се извърши оценка за ICE (ICANS степен 4) = 0 точки.

⁴ Не се дължи на никаква друга причина.

⁵ Всички препратки за приложение на дексаметазон се отнасят за дексаметазон или еквивалент.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > горната граница на нормата [ULN] до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или аспартат трансаминаза [AST] > ULN). Columvi не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (CrCL 30 до < 90 ml/min). Columvi не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Columvi при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Columvi е само за интравенозно приложение.

Преди да се приложи интравенозно, Columvi трябва да се разрежи от медицински специалист, като се използва асептична техника. Той трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез отделна инфузионна система.

Columvi не трябва да се прилага интравенозно струйно или като болус инжекция.

За указания относно разреждането на Columvi преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към обинутузумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

За специфичните противопоказания на обинутузумаб, моля, вижте информацията за предписване на обинутузумаб.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

CD20-отрицателно заболяване

Има ограничени налични данни за пациенти с CD20-отрицателен ДВЕКЛ, лекувани с Columvi, и е възможно пациентите с CD20-отрицателен ДВЕКЛ да имат по-малка полза в сравнение с пациентите с CD20-положителен ДВЕКЛ. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на пациенти с CD20-отрицателен ДВЕКЛ с Columvi.

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS, включително животозастрашаващи реакции, се съобщават при пациенти, получаващи Columvi (вж. точка 4.8).

Най-честите прояви на CRS са пирексия, тахикардия, хипотония, студени тръпки и хипоксия. Свързаните с инфузията реакции може да бъдат клинично неразличими от проявите на CRS.

Повечето събития на CRS възникват след първата доза Columvi. След употребата на Columvi се съобщават случаи на повишени стойности на чернодробните функционални показатели (AST и аланин трансаминаза [ALT] > 3 x ULN и/или общ билирубин > 2 x ULN) съпътстващо с CRS (вж. точка 4.8).

Пациентите в проучвания NP30179 и GO41944 (STARGLO) са лекувани предварително с обинутузумаб за намаляване на В-клетките в циркулацията и лимфоидните тъкани, 7 дни преди започване на терапията с Columvi. Всички пациенти е трябвало да получат премедикация с антипиретик, антихистамин и глюкокортикоид (вж. Таблица 1).

Преди инфузията на Columvi в Цикли 1 и 2 трябва да има на разположение най-малко 1 доза тоцилизумаб за употреба в случай на CRS. Трябва да бъде осигурен достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа след използването на предходната доза тоцилизумаб.

Когато Columvi се прилага като монотерапия, пациентите трябва да се наблюдават по време на всички инфузии на Columvi и в продължение на най-малко 10 часа след приключване на първата инфузия.

Когато Columvi се прилага в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин, пациентите трябва да се наблюдават по време на всички инфузии Columvi и в продължение на 4 часа след завършване на първата инфузия.

За пълна информация относно наблюдението вижте точка 4.2. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми на CRS (вж. Карта на пациента по-долу).

Пациентите трябва да се оценяват за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония, като например инфекции или сепсис. CRS трябва да се лекува въз основа на клиничната картина на пациента и в съответствие с указанията за лечение на CRS, представени в Таблица 4 (точка 4.2).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки

Сериозни случаи на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (ICANS), които биха могли да бъдат животозастрашаващи или летални, са настъпили след лечение с Columvi (вж. точка 4.8).

Първата поява на ICANS може да бъде едновременно с CRS, след отшумяване на CRS или при липса на CRS. Клиничните признаци и симптоми на ICANS могат да включват, но не се ограничават до обърканост, потиснато ниво на съзнание, дезориентация, гърч, афазия и дисграфия.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на ICANS след приложение на Columvi и да се лекуват незабавно. Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако по което и да е време се появят признаци или симптоми (вж. карта на пациента по-долу).

При първите признаци или симптоми на ICANS, предприемайте действия съгласно указанията за лечение на ICANS, предоставени в Таблица 5. Лечението с Columvi трябва да бъде спряно или окончателно преустановено съобразно препоръките.

Карта на пациента

Предписващият лекар трябва да информира пациента за риска от CRS и ICANS и за признаците и симптомите на CRS и ICANS. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на CRS и ICANS. На пациентите трябва да се предостави картата на пациента и да бъдат инструктирани да я носят винаги със себе си. В тази карта са описани симптомите на CRS и ICANS, при появата на които пациентът трябва да потърси незабавно медицинска помощ.

Взаимодействие със субстрати на CYP450

Първоначалното освобождаване на цитокини, свързано с началото на лечението с Columvi, може да потисне ензимите CYP450 и да доведе до колебания в концентрацията на съпътстващо прилаганите лекарства. При започване на терапията с Columvi, пациентите, лекувани със субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, трябва да се наблюдават, тъй като колебанията в концентрацията на съпътстващите лекарства могат да доведат до токсичност, загуба на ефект или нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Сериозни инфекции

При пациентите, лекувани с Columvi, са възникнали сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции (вж. точка 4.8).

Columvi не трябва да се прилага при пациенти с активна инфекция. Трябва да се внимава, когато се обмисля употребата на Columvi при пациенти с анамнеза за хронична или рецидивираща инфекция, при пациенти с основни заболявания, които могат да ги предразположат към инфекции, или при пациенти, които са имали значително предшестващо имunosупресивно лечение. Приложете профилактично антимикробни средства според необходимостта. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани преди и по време на лечението с Columvi за поява на възможни бактериални, микотични и нови или реактивирани вирусни инфекции и да бъдат лекувани по подходящ начин.

При наличие на активна инфекция Columvi трябва временно да се преустанови, докато инфекцията отзвучи. Пациентите трябва да се инструктират да се обърнат към лекар, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция.

По време на лечение с Columvi се съобщава за фебрилна неутропения. Пациентите с фебрилна неутропения трябва да бъдат оценени за инфекция и лекувани незабавно.

Активизиране на тумора

При пациенти, получаващи Columvi, се съобщава за активизиране на тумора (вж. точка 4.8). Проявите включват локална болка и оток.

В съответствие с механизма на действие на Columvi активизирането на тумора вероятно се дължи на притока на Т-клетки в местата на тумора след приложението на Columvi и може да имитира прогресия на заболяването. Активизирането на тумора не означава неуспех на лечението или прогресия на тумора.

Не са установени специфични рискови фактори за активизиране на тумора, но при пациенти с много големи тумори, разположени в непосредствена близост до дихателните пътища и/или жизненоважен орган, съществува повишен риск от компрометиране и заболяемост, дължащи се на ефект на масата вследствие на активизирането на тумора. При пациенти, лекувани с Columvi, се препоръчва проследяване и оценка на активизирането на тумора на критични анатомични места, като лечението се извършва според клиничните показания. Трябва да се обмисли използването на кортикостероиди и аналгетици за лечение на активизирането на тумора.

Синдром на туморен лизис

Синдром на туморен лизис (Tumour lysis syndrome, TLS) се съобщава при пациенти, получаващи Columvi (вж. точка 4.8). Пациентите с голям туморен товар бързо пролифериращи тумори, с бъбречна дисфункция или дехидратация са изложени на по-голям риск от синдром на туморен лизис.

Рисковите пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани чрез подходящи лабораторни и клинични изследвания на електролитния статус, хидратацията и бъбречната функция. Преди предварителното лечение с обинутумаб и преди инфузията на Columvi трябва да се обмислят подходящи профилактични мерки с антихиперурикемични средства (напр. алопуринол или расбурикас) и адекватна хидратация.

Лечението на TLS може да включва агресивна хидратация, корекция на електролитните нарушения, антихиперурикемична терапия и поддържащи грижи.

Имунизация

Безопасността на имунизацията с живи ваксини по време на или след терапия с Columvi не е проучена. Имунизация с живи ваксини не се препоръчва по време на терапия с Columvi.

Полисорбати

Този лекарствен продукт съдържа 1,25 mg полисорбат 20 във всеки флакон с 2,5 ml и 5 mg полисорбат 20 във всеки флакон с 10 ml, което е еквивалентно на 0,5 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не се очакват взаимодействия с Columvi чрез ензимите цитохром P450, други метаболизиращи ензими или транспортери.

Първоначалното освобождаване на цитокини, свързано със започването на лечението с Columvi, може да потисне ензимите CYP450. Най-висок риск от взаимодействия от типа лекарство-лекарство има в периода от една седмица след всяка от първите 2 дози Columvi (т.е. Ден 8 и 15 от Цикъл 1) при пациенти, които получават съпътстващо субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс (напр. варфарин, циклоспорин). При започване на терапия с Columvi пациентите, които се лекуват със субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, трябва да бъдат наблюдавани.

Фармакокинетиката (ФК) на глофитамаб не се влияе от едновременното приложение с гемцитабин или оксалиплатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват високоефективни контрацептивни методи по време на лечението с Columvi и най-малко 2 месеца след последната доза.

Бременност

Няма данни за употребата на Columvi при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни (вж. точка 5.3).

Глофитамаб е имуноглобулин G (IgG). Известно е, че IgG преминава през плацентата. Въз основа на механизма му на действие има вероятност глофитамаб да причини В-клетъчно изчерпване на фетуса, когато се прилага на бременна жена.

Columvi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Пациентките, получаващи Columvi, трябва да бъдат уведомени за потенциалното увреждане на фетуса. Пациентките трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекуващия лекар, ако настъпи бременност.

Кърмене

Не е известно дали глофитамаб се екскретира в кърмата. Не са провеждани проучвания за оценка на влиянието на глофитамаб върху лактогенезата или наличието му в кърмата. Известно е, че в човешката кърма се съдържа човешки IgG. Потенциалът за абсорбция на глофитамаб и възможността за нежелани реакции при кърмачето не са известни. Жените трябва да бъдат посъветвани да преустановят кърменето по време на лечението с Columvi и в продължение на 2 месеца след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за фертилитета при хора. Не са извършвани оценки на фертилитета при животни, за да се оцени ефектът на глофитамаб върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Columvi повлиява значително способността за шофиране и работа с машини.

Поради вероятността от поява на ICANS, пациентите, получаващи Columvi, са изложени на риск от потиснато ниво на съзнание (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват шофиране и работа с машини в продължение на 48 часа след всяка от първите две дози по време на фазата на стъпаловидно повишаване на дозата и в случай на поява на нови симптоми на ICANS (обърканост, дезориентация, потиснато ниво на съзнание) и/или CRS (пирексия, тахикардия, хипотония, студени тръпки, хипоксия) до овладяване на симптомите (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Columvi като монотерапия

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 20\%$) са синдром на освобождаване на цитокини, неутропения, анемия, тромбоцитопения и обрив.

Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, са синдром на освобождаване на цитокини (22,1%), сепсис (4,1%), COVID-19 (3,4%), активизиране на тумора (3,4%), COVID-19 пневмония (2,8%), фебрилна неутропения (2,1%), неутропения (2,1%) и плеврален излив (2,1%).

Окончателно преустановяване на Columvi поради нежелана реакция се наблюдава при 5,5% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до окончателно преустановяване на приложението на Columvi, са COVID-19 (1,4%) и неутропения (1,4%).

Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин

Най-честите нежелани реакции ($\geq 20\%$) са тромбоцитопения, синдром на освобождаване на цитокини, неутропения, анемия, гадене, периферна невропатия, диария, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, обрив, лимфопения, пирексия и повръщане.

Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, са синдром на освобождаване на цитокини (20,3%), пирексия (6,4%), пневмония (5,8%), COVID-19 (5,8%), тромбоцитопения (4,7%), инфекция на дихателните пътища (3,5%), сепсис (2,3%), фебрилна неутропения (2,3%) и диария (2,3%).

Окончателно прекратяване на Columvi поради нежелана реакция се наблюдава при 20,9% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, водещи до окончателно прекратяване на Columvi, са COVID-19 (11,6%), сепсис (1,2%) и пневмонит (1,2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, възникнали при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, лекувани с монотерапия с Columvi (n=145) в проучване NP30179, са изброени в Таблица 6. Пациентите са получили лечение с Columvi с медиана 5 цикъла (диапазон: 1 до 13 цикъла).

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, лекувани с Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин (n = 172) в проучване GO41944

(STARGLO), са представени в Таблица 7. Медианата на циклите на лечение на пациентите с Columvi е 11 цикъла (диапазон: от 1 до 13 цикъла).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по категории по честота. Използвани са следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, лекувани с монотерапия с Columvi

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени	Степен 3–4
Инфекции и инфестации	Вирусни инфекции ¹	Много чести	Чести*
	Бактериални инфекции ²	Чести	Чести
	Инфекции на горните дихателни пътища ³	Чести	Много редки**
	Сепсис ⁴	Чести	Чести*
	Инфекции на долните дихателни пътища ⁵	Чести	Много редки**
	Пневмония	Чести	Нечести
	Инфекция на пикочните пътища ⁶	Чести	Нечести
	Микотични инфекции ⁷	Чести	Много редки**
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Активизиране на тумора	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести	Много чести
	Анемия	Много чести	Чести
	Тромбоцитопения	Много чести	Чести
	Лимфопения	Чести	Чести
	Фебрилна неутропения ⁸	Чести	Чести
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини ⁹	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфатемия	Много чести	Чести
	Хипомагниземия	Много чести	Много редки**
	Хипокалциемия	Много чести	Много редки**
	Хипокалиемия	Много чести	Нечести
	Хипонатриемия	Чести	Чести
	Синдром на туморен лизис	Чести	Чести
Психични нарушения	Състояние на обърканост	Чести	Много редки**
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	Много редки**
	Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки ¹⁰	Чести	Нечести*
	Сънливост	Чести	Нечести
	Тремор	Чести	Много редки**
	Миелит ¹¹	Нечести	Нечести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени	Степен 3–4
Стомашно-чревни нарушения	Запек	Много чести	Много редки**
	Диария	Много чести	Много редки**
	Гадене	Много чести	Много редки**
	Стомашно-чревен кръвоизлив ¹²	Чести	Чести
	Повръщане	Чести	Много редки**
	Колит	Нечести	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹³	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	Много редки**
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза	Чести	Чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза	Чести	Чести
	Повишена алкална фосфатаза	Чести	Чести
	Повишена гама глутамилтрансфераза	Чести	Чести
	Повишен билирубин в кръвта	Чести	Нечести
	Повишени чернодробни ензими	Чести	Чести

* Съобщават се реакции степен 5. Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“.

** Не са съобщени събития степен 3-4.

¹ Включва COVID-19, COVID-19 пневмония, херпес зостер, грип и офталмологичен херпес зостер.

² Включва инфекция на изделие за съдов достъп, бактериална инфекция, инфекция с кампилобактер, бактериална инфекция на жлъчните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища, инфекция с *Clostridium difficile*, инфекция с ешерихия и перитонит.

³ Включва инфекция на горните дихателни пътища, синусит, назофарингит, хроничен синусит и ринит.

⁴ Включва сепсис и септичен шок.

⁵ Включва инфекция на долните дихателни пътища и бронхит.

⁶ Включва инфекция на пикочните пътища и инфекция на пикочните пътища, причинена от ешерихия.

⁷ Включва езофагеална кандидоза и орална кандидоза.

⁸ Включва фебрилна неутропения и неутропенична инфекция.

⁹ Въз основа на консенсусната класификация на ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS въз основа на Lee 2019, включващ сънливост, когнитивно разстройство, състояние на обърканост, делириум и дезориентация.

¹¹ Миелит, възникнал съпътстващо с CRS.

¹² Включва стомашно-чревен кръвоизлив, кръвоизлив в дебелото черво и стомашен кръвоизлив.

¹³ Включва обрив, сърбящ обрив, макулопапулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, ексфолиативен дерматит, еритем, палмарен еритем, сърбеж и еритематозен обрив.

Таблица 7. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, лекувани с Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Инфекции и инфестации	COVID-19 ¹	Много чести	Чести*
	Инфекции на дихателните пътища ²	Много чести	Чести*
	Пневмония ³	Много чести	Чести*
	Цитомегаловирусни инфекции ⁴	Чести	Нечести
	Херпес инфекции ⁵	Чести	Нечести
	Инфекция на пикочните пътища ⁶	Чести	Чести
	Сепсис ⁷	Чести	Чести*
	Инфекции, причинени от <i>Candida</i> ⁸	Чести	Много редки**
	Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Нечести	Нечести
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неуточнени (включително кисти и полипи)	Активизиране на тумора ⁹	Чести	Много редки**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Много чести	Много чести
	Неутропения	Много чести	Много чести
	Анемия	Много чести	Много чести
	Лимфопения	Много чести	Много чести
	Фебрилна неутропения	Чести	Чести
Нарушения на имунната система	Синдром на освобождаване на цитокини ¹⁰	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Много чести	Чести
	Хипонатремия	Много чести	Нечести
	Хипомагниемия	Чести	Много редки**
	Хипокалциемия	Чести	Нечести
	Хипофосфатемия	Чести	Чести
	Синдром на туморен лизис	Чести	Чести
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия ¹¹	Много чести	Чести
	Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки ¹²	Чести	Нечести
	Главоболие	Чести	Много редки**
	Тремор	Нечести	Много редки**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Пневмонит	Чести	Много редки*,**
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести	Нечести
	Диария	Много чести	Чести
	Повръщане	Много чести	Нечести
	Коремна болка ¹³	Много чести	Чести
	Запек	Много чести	Много редки**
	Колит ¹⁴	Чести	Чести
	Панкреатит ¹⁵	Чести	Чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени	Степен 3-4
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹⁶	Много чести	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ¹⁷	Много чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести	Нечести
Изследвания	Повишена аспартат аминотрансфераза	Много чести	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	Чести
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Много чести	Нечести
	Повишена гама-глутамилтрансфераза	Много чести	Чести
	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Много чести	Много редки**
	Повишен билирубин в кръвта ¹⁸	Чести	Много редки**
	Повишени чернодробни ензими	Нечести	Много редки**

* Съобщени реакции Степен 5. Вижте *Описание на избраните нежелани реакции*.

** Не се съобщава за събития Степен 3–4.

¹ Включва положителни резултати от тестове за COVID-19, COVID-19 пневмония и SARS-CoV-2.

² Включва инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища, инфекция на дихателните пътища и бактериална инфекция на дихателните пътища.

³ Включва пневмония, бактериална пневмония и пневмококова пневмония.

⁴ Нова поява или реактивация. Включва цитомегаловирусна инфекция, положителен резултат при теста за цитомегаловирус, реактивация на цитомегаловирусна инфекция и цитомегаловирусна виремия.

⁵ Нова поява или реактивация. Включва херпес зостер и херпес вирус инфекция.

⁶ Включва инфекция на пикочните пътища и уросепсис.

⁷ Включва сепсис, стрептококов сепсис, септичен шок и ентерококов сепсис.

⁸ Включва орална кандидоза и инфекция с кандида.

⁹ Включва активизиране на тумора и туморна болка.

¹⁰ Въз основа на консенсусната класификация на ASTCT (Lee 2019).

¹¹ Включва невропатия, периферна сензорна невропатия, дисестезия, парестезия, хипестезия, периферна моторна невропатия и полиневропатия.

¹² Включва състояние на обърканост, делириум и ICANS.

¹³ Включва коремна болка, стомашно-чревен дискомфорт, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема и стомашно-чревна болка.

¹⁴ Включва колит, исхемичен колит и ентероколит.

¹⁵ Включва панкреатит и остър панкреатит.

¹⁶ Включва обрив, сърбящ обрив, макулопапулозен обрив, еритем, еритематозен обрив, уртикария и еритема мултиформе.

¹⁷ Включва артралгия, мускулно-скелетна болка, болка в гърба, болка в костите, болка във врата, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка в гръдния кош и несърдечна гръдна болка.

¹⁸ Включва повишен билирубин в кръвта и хипербилирубинемия.

Описание на избрани нежелани реакции

Описанията по-долу отразяват информация за значими нежелани реакции при монотерапия и/или комбинирана терапия с Columvi. Подробности за значимите нежелани реакции на Columvi, когато се прилага в комбинация, са представени отделно, ако са наблюдавани клинично значими разлики в сравнение с монотерапията с Columvi.

Синдром на освобождаване на цитокини Columvi като монотерапия

При 67,6% от пациентите, които получават Columvi като монотерапия, се наблюдава CRS от всяка степен (по критериите на ASTCT), като CRS Степен 1 се съобщава при 50,3% от пациентите, CRS Степен 2 - при 13,1% от пациентите, CRS Степен 3 - при 2,8 % от пациентите и CRS Степен 4 - при 1,4% от пациентите. CRS е възникнал повече от веднъж при 32,4% (47/145) от пациентите. При 36/47 пациенти са наблюдавани множество събития на CRS само от Степен 1. Не са наблюдавани летални случаи на CRS. CRS е отзвучал при всички пациенти с изключение на един. Един пациент е преустановил лечението поради CRS.

При пациентите с CRS най-честите прояви включват пирексия (99,0%), тахикардия (25,5%), хипотония (23,5%), втрисане (14,3%) и хипоксия (12,2%). Събитията от Степен 3 или по-висока, свързани с CRS, включват хипотония (3,1%), хипоксия (3,1%), пирексия (2,0%) и тахикардия (2,0%).

CRS от всякаква степен възниква при 54,5% от пациентите след първата доза Columvi 2,5 mg в Ден 8 на Цикъл 1 с медиана на времето до появата (от началото на инфузията) 12,6 часа (диапазон: 5,2 до 50,8 часа) и медиана на продължителността 31,8 часа (диапазон: 0,5 до 316,7 часа), при 33,3% от пациентите след доза 10 mg в Ден 15 на Цикъл 1 с медиана на времето до появата 26,8 часа (диапазон: 6,7 до 125,0 часа) и медиана на продължителността 16,5 часа (диапазон: 0,3 до 109,2 часа) и при 26,8% от пациентите след доза 30 mg в Цикъл 2 с медиана на времето до появата 28,2 часа (диапазон: 15,0 до 44,2 часа) и медиана на продължителността 18,9 часа (диапазон: 1,0 до 180,5 часа). CRS се съобщава при 0,9% от пациентите в Цикъл 3 и при 2% от пациентите след Цикъл 3.

При 12,4% от пациентите след първата доза Columvi (2,5 mg) се появява CRS Степен ≥ 2 със медиана на времето до появата 9,7 часа (диапазон: 5,2 до 19,1 часа) и медиана на продължителността 50,4 часа (диапазон: 6,5 до 316,7 часа). След приложение на Columvi 10 mg на Ден 15 от Цикъл 1 честотата на CRS Степен ≥ 2 намалява до 5,2% от пациентите с медиана на времето до появата 26,2 часа (диапазон: 6,7 до 144,2 часа) и медиана на продължителността 30,9 часа (диапазон: 3,7 до 227,2 часа). CRS Степен ≥ 2 след Columvi 30 mg в Ден 1 от Цикъл 2 е настъпил при един пациент (0,8%) с време до появата 15,0 часа и продължителност 44,8 часа. Не се съобщава за CRS Степен ≥ 2 след Цикъл 2.

От 145 пациенти 7 пациенти (4,8%) имат повишени стойности на чернодробните функционални показатели (AST и ALT $> 3 \times$ ULN и/или общ билирубин $> 2 \times$ ULN), съобщени съпътстващо с CRS (n=6), или имат прогресия на заболяването (n=1).

Сред 25-те пациенти, получили CRS Степен ≥ 2 след Columvi, 22 (88,0%) са получили тоцилизумаб, 15 (60,0%) - кортикостероиди, а 14 (56,0%) - съпътстващо тоцилизумаб и кортикостероиди. Десет пациенти (40,0%) са получавали кислород. Всички 6 пациенти (24,0%) с CRS Степен 3 или 4 са получили един вазопресор.

Хоспитализация поради развитие на CRS при пациенти след приложение на Columvi се наложила при 22,1% от пациентите, а съобщената средна продължителност на хоспитализация е 4 дни (диапазон: от 2 до 15 дни).

CRS от всякаква степен (по критерии на ASTCT) се наблюдава при 44,2% от пациентите, получили Columvi с гемцитабин и оксалиплатин, като CRS Степен 1 се съобщава при 31,4% от пациентите, CRS Степен 2 – при 10,5% от пациентите и CRS Степен 3 – при 2,3% от пациентите. CRS се наблюдава повече от веднъж при 21,5% (37/172) от пациенти; 30/37 пациенти са получили няколко CRS събития, само от Степен 1. Няма CRS Степен 4 или летални случаи. CRS отшумява при всички пациенти с изключение на един. При един пациент лечението е преустановено поради CRS.

При пациенти с CRS най-честите прояви на CRS включват пирексия (98,7%), хипотония (22,4%), втрисане (17,1%) и хипоксия (14,5%). Събития Степен 3 или по-високи, свързани със CRS, включват хипотония (6,6 %), хипоксия (5,3 %), пирексия (3,9 %), втрисане (1,3 %) и диария (1,3 %).

CRS от каквато и да е степен настъпва при 34,9% от пациентите след първата доза Columvi 2,5 mg в Ден 8 от Цикъл 1 с медиана на времето до поява (от началото на инфузията) 12,6 часа (диапазон: 4,4 до 54,7 часа) и медиана на продължителността 19,8 часа (диапазон: 2,0 до 168,0 часа); при 14,4% от пациентите след доза 10 mg в Ден 15 на Цикъл 1 с медиана на времето до поява 22,8 часа (диапазон: 7,4 до 81,2 часа) и медиана на продължителността 10,6 часа (диапазон: 1,0 до 248,5 часа); и при 9,3% от пациентите след доза 30 mg в Цикъл 2 с медиана на времето до поява 23,5 часа (диапазон: 14,7 до 33,4 часа) и медиана на продължителността 18,4 часа (диапазон: 8,3 до 137,0 часа). CRS се съобщава при 6,7% от пациентите в Цикъл 3 и при 11,0% от пациентите след Цикъл 3.

CRS Степен ≥ 2 настъпва при 10,5% от пациентите след първата доза Columvi (2,5 mg) с медиана на времето до поява 12,0 часа (диапазон: 4,4 до 30,5 часа) и медиана на продължителността 42,3 часа (диапазон: 3,5 до 143,7 часа). При по-голямата част (14/18) от пациентите със CRS Степен ≥ 2 , появата на CRS е в рамките на 8 часа от началото на първата доза Columvi (2,5 mg) или се наблюдава повишена температура $\geq 1,5$ часа преди появата на други симптоми на CRS Степен ≥ 2 . След доза 10 mg Columvi в Цикъл 1 Ден 15 честотата на CRS Степен ≥ 2 намалява до 1,8% от пациентите с медиана на времето до поява 22,3 часа (диапазон: 7,4 до 22,8 часа) и медиана на продължителността 37,0 часа (диапазон: 34,8 до 248,5 часа). Не са наблюдавани събития на CRS Степен ≥ 2 след прилагане на доза Columvi 30 mg в Цикъл 2 Ден 1. Трима пациенти (2,0%) са със CRS Степен ≥ 2 след Цикъл 2 (всичките са събития Степен 2).

От 172-та пациенти при 2 пациенти (1,2%) се наблюдават повишени чернодробни функционални показатели (AST и ALT $> 3 \times \text{ULN}$), съобщени едновременно с CRS.

От 76-мата пациенти с каквато и да е степен CRS 28 пациенти (36,8%) са лекувани с тоцилизумаб, 39 пациенти (51,3%) са лекувани с кортикостероиди, а 18 пациенти (23,7%) са получили както тоцилизумаб, така и кортикостероиди.

При 22-та пациенти със CRS Степен ≥ 2 след приложение на Columvi 16 (72,7%) получават тоцилизумаб, 15 (68,2%) получават кортикостероиди, а 12 (54,5%) получават както тоцилизумаб, така и кортикостероиди. Единадесет пациенти (50,0%) получават кислород. Всичките 4-ма пациенти (18,2%) със CRS Степен 3 получават вазопресор.

Хоспитализация поради CRS след приложение на Columvi се наблюдава при 19,8 % от пациентите и съобщената медиана на продължителност на хоспитализацията е 5 дни (диапазон: 2 до 85 дни).

Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки

ICANS, включително степен 3 и по-висока, са съобщени при клинични изпитвания и след пускане на пазара. Най-честите клинични прояви на ICANS са обърканост, потиснато ниво на

съзнание, дезориентация, гърчове, афазия и дисграфия. Въз основа на наличните данни в повечето случаи първата поява на неврологичната токсичност е съпътствана от CRS.

Наблюдаваното време до началото на по-голямата част от случаите с ICANS е 1 - 7 дни с медиана 2 дни след последната доза. Съобщава се само за няколко събития, настъпили повече от един месец след започване на лечението с Columvi.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции се съобщават при 15,9% от пациентите, които получават Columvi като монотерапия. Най-честите сериозни инфекции, съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, са сепсис (4,1%), COVID-19 (3,4%) и COVID-19 пневмония (2,8%). При 4,8% от пациентите се съобщава за смъртни случаи, свързани с инфекции (поради сепсис, COVID-19 пневмония и COVID-19). При четирима пациенти (2,8%) са наблюдавани сериозни инфекции съпътсващо с неутропения Степен 3 или 4.

Съобщава се за сериозни инфекции при 22,7% от пациентите, които са получили Columvi с гемцитабин и оксалиплатин. Най-честите сериозни инфекции, съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите, са пневмония (5,8%), COVID-19 (4,7%) и инфекция на долните дихателни пътища (2,9%). Смъртни случаи, свързани с инфекцията, се съобщават при 3,5% от пациентите (поради COVID-19, пневмония, инфекция на дихателните пътища и септичен шок). При един пациент (0,6%) настъпва сериозна инфекция (пневмония), едновременно с неутропения Степен 3.

Пневмонит

Събития, свързани с пневмонит (с изключение на пневмония с инфекциозна етиология), се съобщават при 2 пациенти (1,2%), получили Columvi с гемцитабин и оксалиплатин, като и двете са събития с летален изход. Медианата на времето до поява на пневмонит от първата доза Columvi е 168 дни (диапазон: 102 до 255 дни).

Колит

Колит (Степен 4) се съобщава при 1 пациент (0,7%), който получава монотерапия с Columvi, като времето до появата от първата доза Columvi е 104 дни.

Събития, свързани с колит (с изключение на инфекциозна етиология), се съобщават при 4/172 пациенти (2,3%), получили Columvi с гемцитабин и оксалиплатин. При двама пациенти (1,2%) събитията са Степен 3. Медианата на времето до поява на колит от първата доза Columvi е 154 дни (диапазон: 115 до 187 дни).

Опортюнистични инфекции

Събитията, свързани с CMV, се съобщават при 6/467 пациенти (1,3%), получили монотерапия с Columvi, като при 1 пациент (0,2%) се наблюдава хориоретинит Степен 3, причинен от CMV. Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, се съобщава при 4/467 пациенти (0,9%), като при 3 от тези пациенти (0,6%) се наблюдават събития Степен 3.

Събития, свързани с CMV, се съобщават при 11 пациенти (6,4%), получили Columvi с гемцитабин и оксалиплатин, като 1 пациент (0,6%) получава CMV виремия Степен 3. Орална кандидоза се съобщава при 3 пациенти (1,7%), като всичките събития са Степен 1–2. Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (Степен 3), се съобщава при 1 пациент (0,6%), същият пациент, който е с CMV виремия Степен 3. Менингит, причинен от *Borellia* (Степен 2), се съобщава при 1 пациент (0,6%).

Неутропения

Неутропения (включително намаляване на броя на неутрофилите) се съобщава при 40,0% от пациентите, а тежка неутропения (Степен 3 или 4) се съобщава при 29,0% от пациентите, които получават Columvi като монотерапия. Медианата на времето до появата на първия случай на неутропения е 29 дни (диапазон: 1 до 203 дни). Продължителна неутропения (с продължителност повече от 30 дни) възниква при 11,7% от пациентите. По-голямата част от

пациентите с неутропения (79,3%) са лекувани с G-CSF. Фебрилна неутропения се съобщава при 3,4% от пациентите.

Активизиране на тумора

При 11,7% от пациентите се съобщава за активизиране на тумора, включително активизиране на тумора Степен 2 при 4,8% от пациентите и активизиране на тумора Степен 3 при 2,8% от пациентите, които получават Columvi като монотерапия. Съобщава се за активизиране на тумора, засягащо лимфните възли на главата и шията, което се проявява с болка, и за засягане на лимфни възли в гръдния кош със симптоми на задух поради развитие на плеврален излив. Повечето случаи на активизиране на тумора (16/17) възникват по време на Цикъл 1 като не се съобщава за активизиране на тумора след Цикъл 2. Медианата на времето до появата на активизиране на тумора от която и да е степен е 2 дни (диапазон: 1 до 16 дни), а медианата на продължителността е 3,5 дни (диапазон: 1 до 35 дни).

Сред 11-те пациенти с активизиране на тумора Степен ≥ 2 двама пациенти (18,2%) са получавали аналгетици, 6 пациенти (54,5 %) са получавали кортикостероиди и аналгетици, включително морфинови производни, 1 пациент (9,1 %) е получавал кортикостероиди и антиеметици, а 2 пациенти (18,2 %) не са имали нужда от лечение. Всички събития, свързани с активизирането на тумора, са отзвучали с изключение на това при един пациент със събитие Степен ≥ 2 . Нито един пациент не е прекъснал лечението поради активизиране на тумора.

Синдром на туморен лизис

TLS се съобщава при 2 пациенти (1,4 %), които получават Columvi като монотерапия, като и в двата случая тежестта му е Степен 3. Медианата на времето до появата на TLS е 2 дни, а медианата на продължителността е 4 дни (диапазон: 3 до 5 дни).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране в клиничните изпитвания. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се предприеме подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FX28

Механизъм на действие

Глофитамаб е биспецифично моноклонално антителио, което образува двувалентна връзка с CD20, експресирани на повърхността на В-клетките, и едновалентна връзка с CD3 в Т-клетъчния рецепторен комплекс, експесиран на повърхността на Т-клетките. Чрез съпътстващото свързване с CD20 на В-клетките и CD3 на Т-клетките, глофитамаб медира образуването на имунологичен синапс с последващо активиране и пролиферация на Т-клетките, секреция на цитокини и освобождаване на цитолитични протеини, което води до лизис на CD20-експресиращите В-клетки.

Фармакодинамика

В Проучване NP30179 84% (84/100) от пациентите вече са с В-клетъчно изчерпване (< 70 клетки/ μl) преди предварителното лечение с обинутузумаб. Делът на пациентите с В-клетъчното изчерпване се увеличава до 100% (94/94) след предварителното лечение с обинутузумаб преди започване на лечението с Columvi и броят на В-клетките остава нисък по време на лечението с Columvi.

По време на Цикъл 1 (стъпаловидно повишаване на дозата) се наблюдава преходно повишаване на плазмените нива на IL-6 6 часа след инфузията на Columvi, които остават повишени 20 часа след инфузията и се връщат към изходното ниво преди следващата инфузия.

В проучване GO41944 (STARGLO) 63,9% (115/180) от пациенти вече са с В-клетъчно изчерпване (< 70 клетки/ μl) преди предварителното лечение с обинутузумаб. Делът на пациентите с В-клетъчно изчерпване се увеличава до 79,4% (143/180) след предварителното лечение с обинутузумаб преди започване на лечението с Columvi и броят на В-клетките остава нисък по време на лечението с Columvi.

Сърдечна електрофизиология

В проучване NP30179 при 16/145 пациенти с експозиция на Columvi се наблюдава стойност на QTc интервала > 450 ms след изходното ниво. Един от тези случаи е оценен като клинично значим от изследователя. Нито един пациент не е прекъснал лечението поради удължаване на QTc интервала.

В проучване GO 41944 (STARGLO) при 16/172 пациенти с експозиция на Columvi се наблюдава стойност на QTc интервала > 450 ms след изходното ниво. Нито един пациент не е прекъснал лечението поради удължаване на QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ

Columvi като монотерапия

Проведено е открито многоцентрово, многокохортно проучване (NP30179) за оценка на Columvi при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен В-клетъчен неходжкинов лимфом. В кохортата с монотерапия на ДВЕКЛ с едно рамо ($n=108$), пациентите с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ трябва да са получили поне две предходни линии системна терапия, включително анти-CD20 моноклонално антителио и антрациклиново средство. Пациентите с FL3b и трансформация по Richter не са допускани до участие. Очаквано е пациентите да имат CD20-положителен ДВЕКЛ, но биомаркерите не са били критерий за включване (вж. точка 4.4).

От проучването са изключени пациенти с функционален статус по ECOG ≥ 2 , значително сърдечносъдово заболяване (като сърдечно заболяване III или IV Клас по Нюйоркската сърдечна асоциация, инфаркт на миокарда през последните 6 месеца, нестабилни аритмии или нестабилна стенокардия), значително активно белодробно заболяване, нарушени бъбречни

функции (CrCL < 50 ml/min с повишено ниво на серумния креатинин), активно автоимунно заболяване, изискващо имunosупресивна терапия, активни инфекции (напр, хроничен активен EBV, остър или хроничен хепатит С, хепатит В, HIV), прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, лимфом или анамнеза за лимфом на ЦНС или заболяване на ЦНС, анамнеза за синдром на макрофагеална активация/хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, предходна алогенна трансплантация на стволови клетки, предходна органна трансплантация или чернодробни трансаминази $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Всички пациенти са получили предварително лечение с обинутузумаб в Цикъл 1, Ден 1. Пациентите са получили 2,5 mg Columvi в Ден 8 от Цикъл 1, 10 mg Columvi в Ден 15 от Цикъл 1 и 30 mg Columvi в Ден 1 от Цикъл 2 съгласно схемата за стъпаловидно повишаване на дозата. Пациентите продължават да получават 30 mg Columvi в Ден 1 от Цикли 3 до 12. Продължителността на всеки цикъл е 21 дни. Пациентите са получили лечение с Columvi с медиана 5 цикъла (диапазон: 1 до 13 цикъла); като 34,7 % са получили 8 или повече цикъла, а 25,7 % - 12 цикъла на лечение с Columvi.

Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са: медиана на възрастта 66 години (диапазон: 21 до 90 години), като 53,7% са на 65 или повече години, а 15,7% са на 75 или повече години; 69,4% са мъже, 74,1% са от бялата раса, 5,6% са азиатци и 0,9% са чернокожи или афроамериканци, 5,6% са от испански или латиноамерикански произход, функционалният статус по ECOG е 0 (46,3%) или 1 (52,8%). Повечето пациенти (71,3%) имат ДВЕКЛ, неопределен по друг начин, 7,4% - ДВЕКЛ, трансформиран от фоликуларен лимфом, 8,3% - високостепенен В-клетъчен лимфом (HGBCL) или друга хистология, трансформиран от фоликуларен лимфом, 7,4% - HGBCL, а 5,6% - първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL). Медианата на броя на предходните линии на терапия е 3 (диапазон: 2 до 7); като 39,8% от пациентите са получили 2 предходни линии, а 60,2% са получили 3 или повече предходни линии на терапия. Всички пациенти са получавали предишна химиотерапия (всички пациенти са получавали терапия с алкилиращи средства, а 98,1 % от пациентите са получавали терапия с антрациклини) и всички пациенти са получавали предишна терапия с анти-CD20 моноклонални антитела, 35,2% от пациентите са получавали предишна терапия с CAR Т-клетки, а 16,7% от пациентите са получавали автоложна трансплантация на стволови клетки. Повечето пациенти (89,8%) имат рефрактерно заболяване, 60,2% от пациентите имат първично рефрактерно заболяване, а 83,3% от пациентите са рефрактерни на последната си предходна терапия.

Основният измерител на резултата за ефикасност е честотата на пълен отговор (CR), оценена от независима комисия за преглед (IRC), като са използвани критериите Lugano 2014 г. Медианата на общата продължителност на проследяването е 15 месеца (диапазон: 0-21 месеца). Вторичните измерители на резултата за ефикасност включват честота на обективен отговор (ORR), продължителност на отговора (DOR), продължителност на пълния отговор (DOCR) и време до първия пълен отговор (TFCR), оценени от IRC.

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8. Обобщение на ефикасността при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ

Крайни точки за ефикасност	Columvi N=108
Пълен отговор	
Пациенти с CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24; 44,96]
Честота на общ отговор	
Пациенти с CR или PR, n (%)	54 (50,0)
95% CI	[40,22; 59,78]
Продължителност на пълния отговор¹	
Медиана на DOCR, месеци [95% CI]	NE [18,4; NE]
Диапазон, месеци	0 ² –20 ²
12-месечна DOCR, % [95% CI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Продължителност на отговора⁴	
Медиана на продължителността, месеци [95% CI]	14,4 [8,6; NE]
Диапазон, месеци	0 ² –20 ²
Време до първия пълен отговор	
Медиана на TFCR, дни [95% CI]	42 [41, 47]
Диапазон, дни	31–308

CI=доверителен интервал; NE=не може да се оцени; PR=частичен отговор

Извършена е проверка на хипотезата за първичната крайна точка - честотата на CR, оценена от IRC.

¹ DOCR се определя като датата на първия пълен отговор до прогресия на заболяването или смърт по всякаква причина.

² Цензурирани наблюдения

³ Честота без събития въз основа на изчисления по Kaplan-Meier.

⁴ DOR се определя като датата на първия отговор (PR или CR) до прогресия на заболяването или смърт по всякаква причина.

Медианата на проследяване на DOR е 12,8 месеца (диапазон: 0 до 20 месеца).

Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин

Ефикасността на Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин (Columvi+GemOx) е оценена в проучване GO41944 (STARGLO), открито, многоцентрово, рандомизирано клинично изпитване при 274 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, неопределен по друг начин (DLBCL NOS).

Проучването включва пациенти с ДВЕКЛ NOS, които са получили само една предходна линия на терапия, които не са кандидати за трансплантация на автоложни стволови клетки (ASCT) или които са получили ≥ 2 предходни терапии. Изискването е било пациентите да са с функционален статус по ECOG ≤ 2 , CrCL ≥ 30 ml/min, чернодробни трансминази $\leq 2,5 \times$ ULN, без значими сърдечно-съдови заболявания (като сърдечно-съдови заболявания клас III или IV на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association), инфаркт на миокарда в рамките на последните 3 месеца, нестабилни аритмии или нестабилна стенокардия) и без настоящ или предшестваш лимфом на ЦНС, без активно аутоимунно заболяване, което изисква имunosупресивна терапия, без активни инфекции (т.е. хронична активна EBV инфекция, активен хепатит В, хепатит С) и нямат анамнеза за някое от следните събития: HIV, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, хемофагоцитна лимфохистоцитоза, предходна трансплантация на алогенни стволови клетки или предходна трансплантация на орган. Пациенти с HGBCL, PMBCL или анамнеза на трансформация на индолентно заболяване в ДВЕКЛ са изключени.

Пациентите, които са получили само една предварителна линия на терапия, не се считат за кандидати за трансплантация, ако отговарят на най-малко един от следните критерии: възраст ≥ 70 години, функционален статус по ECOG 2, лява вентрикуларна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, незадоволителен отговор на спасителна терапия преди, ASCT, CrCL ≤ 45 ml/min, други коморбидности или критерии, които изключват извършване на трансплантация въз основа на стандартите на местната практика или по мнение на изследователя, или отказ на пациента от химиотерапия с високи дози и/или трансплантация.

Пациенти са рандомизирани 2:1 да получават Columvi+GemOx (N = 183) или ритуксимаб в комбинация с гемцитабин плюс оксалиплатин (R-GemOx); N = 91) за 8 цикъла, последвани от 4 допълнителни цикъла на монотерапия с Columvi за пациентите в рамото на Columvi+GemOx. Рандомизацията е стратифицирана по броя на предходните линии на системна терапия за ДВЕКЛ (1 спрямо ≥ 2) и резултата от последната системна терапия (рецидив спрямо рефрактерност).

В рамото на Columvi+GemOx пациентите са получили предварително лечение с обинутузумаб в Цикъл 1 Ден 1, последвано от 2,5 mg Columvi в Цикъл 1 Ден 8, 10 mg Columvi в Цикъл 1 ден 15, и 30 mg Columvi в Цикъл 2 ден 1 съгласно схемата за стъпаловидно повишаване на дозата. Пациентите продължават да приемат 30 mg Columvi в ден 1 на Цикли от 3 до 12. Гемцитабин ($1\,000\text{ mg/m}^2$) и оксалиплатин (100 mg/m^2) са приложени интравенозно в Ден 2 на Цикъл 1 и след това в Ден 1 от следващите цикли до цикъл 8. Продължителността на всеки цикъл е 21 дни в двете рамена. Пациентите получават лечение с Columvi при медиана 11 цикъла (диапазон: 1 до 13 цикъла); 64,5% получават 8 или повече цикъла, а 44,8% получават 12 цикъла на лечение с Columvi.

Демографските и болестните характеристики на изходното ниво са: медиана на възрастта 68 години (диапазон: 20 до 88 години), като 62,8% са на възраст 65 години или повече, а 23,7% са на възраст 75 години или повече; 57,7% са мъже; 42% са от бялата раса, 50% са от азиатски произход и 1,1% са чернокожи или афро-американци; 5,8% са от испански произход или латиноамериканци; функционалният статус по ECOG е 0 (43,3%), 1 (46,6%) или 2 (10,1%). По-голямата част от пациентите (62,8%) са получили 1 предходна линия на системна терапия; 37,2% от пациентите са получили 2 или повече предходни линии. Всички пациенти са получили предварителна химиотерапия и повечето (98,5%) са получили предходна терапия с анти-CD20 моноклонално антитяло; 7,7 % от пациентите са получили предходна CAR T-клетъчна терапия, а 4,0% от пациентите са получили трансплантация на автоложни стволови клетки. По-голямата част от пациентите (66,8%) са с рефрактерно заболяване, 55,8% от пациентите са с първично рефрактерно заболяване, а 60,6% от пациентите са рефрактерни към последната си предходна терапия. Най-честите причини, поради които пациентите не са считани за кандидати за трансплантация, са възраст (42,3%), отказ на пациента от химиотерапия с високи дози и/или трансплантация (34,7%) и незадоволителен отговор към спасителна терапия (9,9%).

Основен измерител на резултата за ефективност е общата преживяемост (OS). По време на предварително определения първичен анализ се наблюдава статистически значимо подобрене на OS при пациентите, рандомизирани в рамото на Columvi+GemOx в сравнение с пациентите, рандомизирани на R-GemOx. (HR 0,59, 95% CI: 0,40, 0,89; p-стойност = 0,011). Медианата на OS в рамото на R-GemOx е 9,0 месеца (95% CI: 7,3; 14,4) и не е достигната медианата в рамото на Columvi+GemOx (95% CI: 13,8, NE). Статистически значими подобрения на преживяемост без прогресия (PFS) и на CR, оценени от IRC, също са наблюдавани при Columvi+GemOx спрямо R-GemOx. Медианата на PFS е 12,1 месеца (95% CI: 6,8; 18,3) в рамото на Columvi+GemOx спрямо 3,3 месеца (95% CI: 2,5, 5,6) в рамото на R-GemOx рамо (HR 0,37; 95% CI: 0,25; 0,55; p-стойност < 0,001). Честотата на пълния отговор е 50,3% с Columvi+GemOx спрямо 22,0% с R-GemOx, разлика от 28,3% (p-стойност < 0,001).

Резултатите за общата преживяемост, PFS и CR от актуализиран анализ, проведен след допълнителни 10,5 месеца проследяване, продължават да доказват ползата от Columvi+GemOx

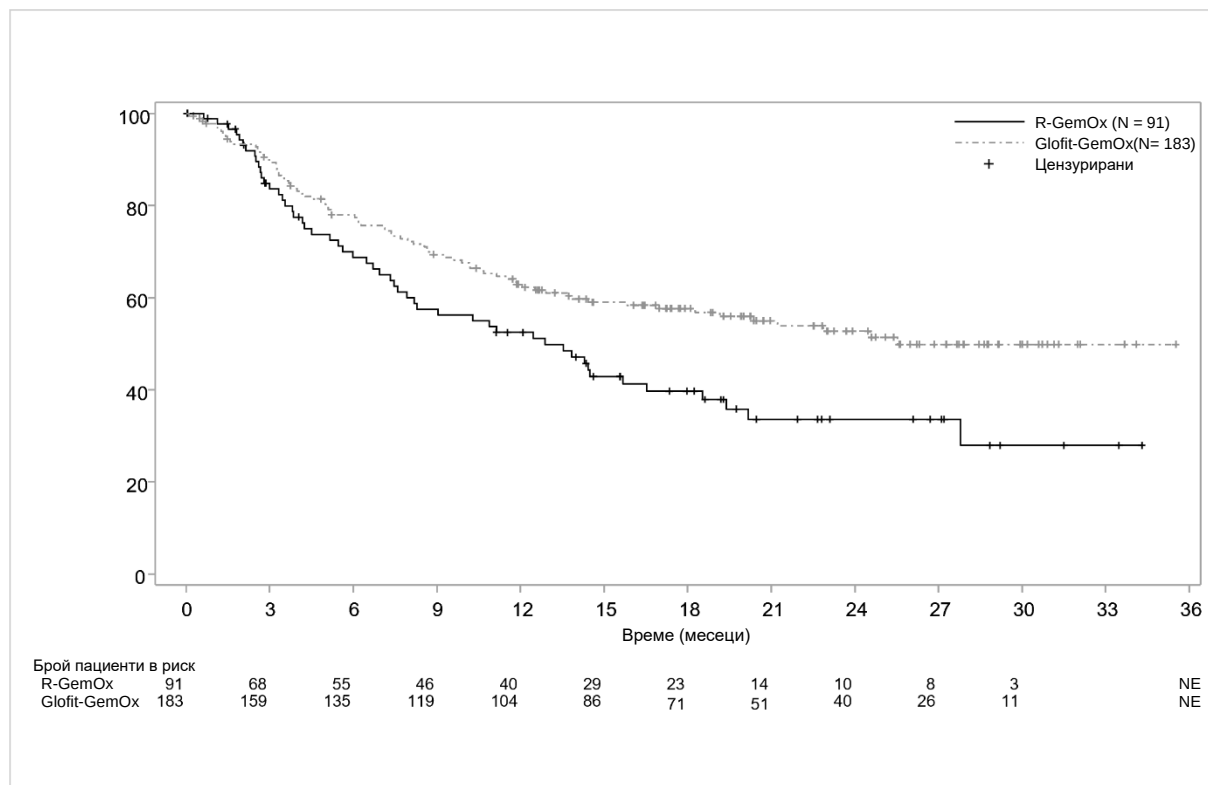
спрямо R-GemOx. Основните резултати са обобщени в Таблица 9. Графики на Kaplan-Meier за OS и PFS от актуализирания анализ са представени съответно на Фигура 1 и Фигура 2. Експлораторният подгрупов анализ по време на актуализирания анализ показва коефициент на риск за OS 1,09 (95% CI: 0,54, 2,18) и коефициент на риск за PFS 0,84 (95% CI: 0,44, 1,59) при пациентите, включени в Европа.

Таблица 9. Ефикасност при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, лекувани с Columvi в комбинация с гемцитабин и оксалиплатин (ITT)

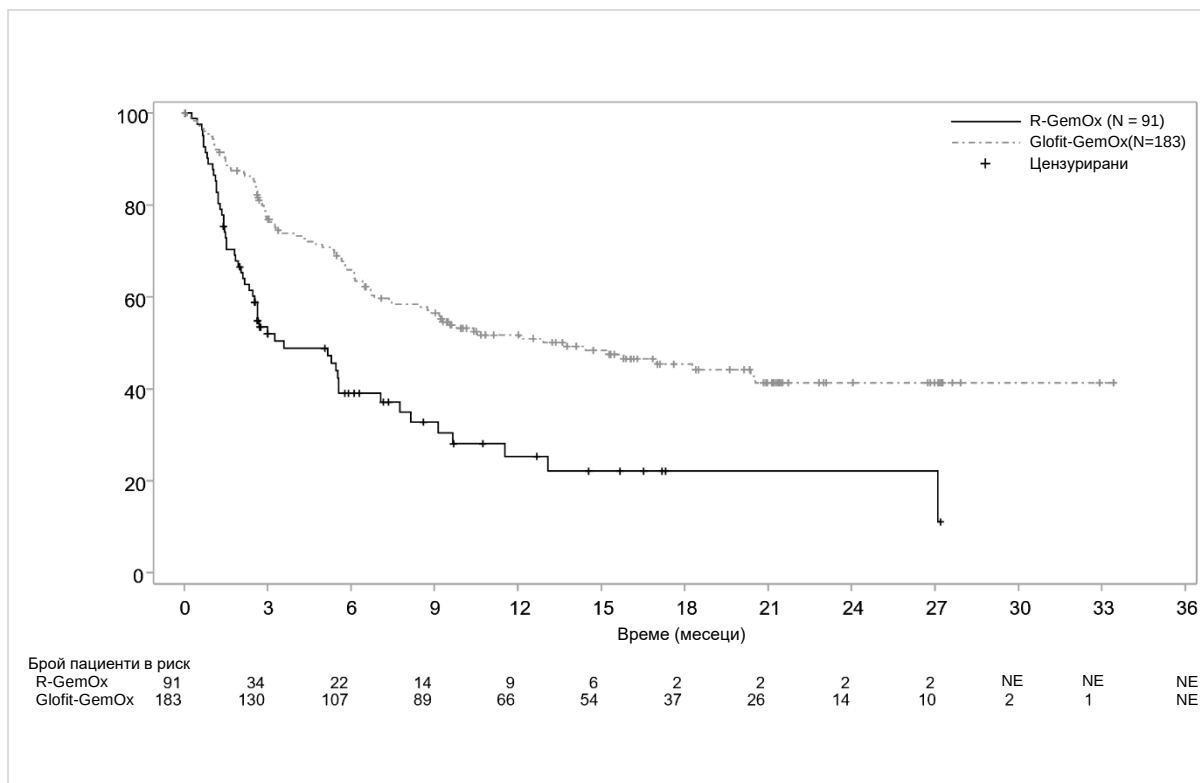
Крайни точки за ефикасност	Актуализиран анализ (медиана на периода на наблюдение = 20,7 месеца)	
	Columvi+ GemOx N = 183	R-GemOx N = 91
Обща преживяемост		
Брой (%) на смъртните случаи	80 (43,7)	52 (57,1)
Медиана (95% CI), месеци	25.5 (18.3, NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (95% CI)	0,62 (0,43; 0,88)	
Преживяемост без прогресия – оценена от IRC		
Брой (%) пациенти със събития	90 (49,2)	54 (59,3)
Медиана (95% CI), месеци	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Честота на пълен отговор – оценен от IRC		
Пациенти с отговор (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Разлика в честотата на отговор (95% CI), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Честота на обективен отговор — оценен от IRC		
Пациенти с отговор (%) (CR, PR)	125 (68,3)	37 (40,7)
Разлика в честотата на отговор (95% CI), %	27,7 (14,7; 40,6)	

CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; NE = не може да бъде оценено.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучване GO41944 (STARGLO, актуализиран анализ; ITT)



Фигура 2. Криви на Kaplan Meier за оценената от IRC преживяемост без прогресия в проучване GO41944 (STARGLO, актуализиран анализ; ITT)



Имуногенност

В проучванията при 608 пациенти само 4-ма пациенти (0,7%) са отрицателни за анти-глофитамаб антитела на изходно ниво и стават положителни след лечението. Поради ограничени брой пациенти с антитела срещу глофитамаб не може да се направят заключения относно потенциалния ефект на имуногенността върху ефикасността или безопасността.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Columvi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на зрели В-клетъчни неоплазми. (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Некомпартиментните анализи показват, че серумната концентрация на глофитамаб достига максимално ниво (C_{max}) в края на инфузията и намалява по биекспоненциален начин. Глофитамаб показва линейна и пропорционална на дозата фармакокинетика в проучвания дозов диапазон (0,005 до 30 mg) и не зависи от времето.

Абсорбция

Columvi се прилага като интравенозна инфузия. Пикова концентрация на глофитамаб (C_{max}) се достига в края на инфузията.

Разпределение

След интравенозно приложение централният обем на разпределение е 3,34 l, което е близко до общия обем на серума. Периферният обем на разпределение е 2,35 l.

Биотрансформация

Метаболизмът на глофитамаб не е проучван. Антителата се очистват основно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Данните за серумната концентрация-време на глофитамаб се описват от популационен фармакокинетичен модел с два компартиментна както с независим от времето клирънс, така и с променлив във времето клирънс.

Независимият от времето клирънс се оценява на 0,633 l/ден, а първоначалният променлив във времето клирънс - на 0,814 l/ден, с експоненциално намаляване в течение на времето ($K_{des} \sim 1,5/\text{ден}$). Изчисленият полуживот на разграждане от първоначалната стойност на общия клирънс до клирънса, зависещ само от времето, е оценен на 0,471 дни.

Ефективният полуживот в линейната фаза (т.е. след като приносът на клирънса, зависещ от времето, е намалял до пренебрежимо малка стойност) е 7,92 дни (геометрична средна стойност, 95% CI: 4,69; 11,90) въз основа на популационния фармакокинетичен анализ.

Специални популации

Старческа възраст

Не са наблюдавани разлики в експозицията на глофитамаб при пациенти на възраст 65 и повече години и при пациенти под 65 години въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ на глофитамаб показва, че креатининовият клирънс не повлиява фармакокинетиката на глофитамаб. Фармакокинетиката на глофитамаб при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (CrCL 30 до < 90 ml/min) е подобна на тази при пациентите с нормална бъбречна функция. Columvi не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Популационните фармакокинетични анализи показват, че леката степен на чернодробно увреждане не повлиява фармакокинетиката на глофитамаб. Фармакокинетиката на глофитамаб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > ULN до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или AST > ULN) е подобна на тази при пациенти с нормални чернодробни функции. Columvi не е проучван при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Ефекти на възрастта, пола и телесното тегло

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на глофитамаб в зависимост от възрастта (21 години до 90 години), пола и телесното тегло (31 kg до 148 kg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за установяване на канцерогенния и мутагенния потенциал на глофитамаб.

Фертилитет

Не са извършвани оценки на фертилитета при животни, за да се оцени ефектът на глофитамаб.

Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни, за да се оцени ефектът на глофитамаб. Въз основа на слабото преминаване на антителата през плацентата през първия триместър, механизма на действие на глофитамаб (В-клетъчно изчерпване, таргет-зависимо активиране на Т-клетките и освобождаване на цитокини), наличните данни за безопасност на глофитамаб и данните за други анти-CD20 антитела рискът от тератогенност е нисък. Продължителното В-клетъчно изчерпване може да доведе до повишен риск от опортюнистични инфекции, които могат да предизвикат загуба на фетуса. Преходният CRS, свързан с приложението на COLUMVI, също може да бъде вреден за фетуса (вж. точка 4.6).

Системна токсичност

В проучване при дългоопашати макаци животните с тежък CRS след единична интравенозна доза глофитамаб (0,1 mg/kg) без предварително третиране с обинутузамаб имат ерозии в стомашно-чревния тракт и възпалителни клетъчни инфилтрати в слезката и синусоидите на черния дроб и спорадично в някои други органи. Тези възпалителни клетъчни инфилтрати вероятно са вторични в резултат на индуцираното от цитокини активиране на имунните клетки. Предварителното третиране с обинутузамаб води до отслабване на индуцираното от глофитамаб освобождаване на цитокини и свързаните с него нежелани реакции чрез В-клетъчно изчерпване в периферната кръв и лимфоидните тъкани. Това позволява прилагането на поне 10 пъти по-високи дози глофитамаб (1 mg/kg) при дългоопашати макаци, което води до C_{max} до 3,74 пъти по-висока от C_{max} при препоръчителната доза 30 mg при хора.

Всички находки при глофитамаб се считат за фармакологично медиран ефект и са обратими. Не са провеждани проучвания над 4 седмици, тъй като глофитамаб е силно имуногенен при дългоопашатите макаци и води до загуба на експозиция и загуба на фармакологичен ефект.

Тъй като всички пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ДВЕКЛ, които ще бъдат лекувани, са били с експозиция на анти-CD20 лечение преди, мнозинството вероятно ще имат ниски нива на циркулиращи В-клетки поради остатъчни ефекти от предшестваща анти-CD20 терапия, преди лечението с обинутузамаб. Следователно моделът при животни без предварително лечение с ритуксимаб (или друго анти-CD20) може да не отразява напълно клиничния контекст.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Метионин
Захароза
Полисорбат 20 (E432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

30 месеца.

Разреден инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на най-много 72 часа на 2°C до 8°C и 24 часа на 30°C, последвано от максимално време на инфузия 8 часа.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2°C до 8°C освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Columvi 2,5 mg концентрат за инфузионен разтвор

2,5 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон 6 ml (безцветно стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка от 1 флакон.

Columvi 10 mg концентрат за инфузионен разтвор

10 ml концентрат за инфузионен разтвор във флакон 15 ml (безцветно стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разреденият разтвор на Columvi може да се прилага чрез интравенозна инфузия с помощта на система (за всички дози) или инфузионна помпа (само за доза 2,5 mg).

Указания за разреждане

- Columvi не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба.
- Преди интравенозно приложение Columvi трябва да се разреди от медицински специалист, като се използва асептична техника.
- Преди приложение проверете визуално флакона Columvi за наличие на частици или промяна на цвета. Columvi е безцветен, бистър разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици.

Приготвяне на интравенозна инфузия в сак

- Като използвате стерилна игла и спринцовка, изтеглете от инфузионния сак съответния обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор, както е описано в Таблица 10, и го изхвърлете.

- Изтеглете от флакона необходимия обем Columvi концентрат за нужната доза, като използвате стерилна игла и спринцовка, и го разредете в инфузионния сак (вж. Таблица 10). Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Крайната концентрация глофитамаб след разреждането трябва да бъде 0,1 mg/ml до 0,6 mg/ml.
- За да се избегне образуването на прекомерно количество пяна, внимателно обърнете инфузионния сак за смесване на разтвора. Не разклащайте.
- Проверете инфузионния сак за частици и го изхвърлете при наличието им.
- Преди започване на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да бъде на стайна температура (25 °C).

Таблица 10. Разреждане на Columvi за интравенозна инфузия в сак

Доза Columvi за прилагане	Обем на инфузионния сак	Обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, който да се изтегли и изхвърли	Обем Columvi концентрат за добавяне
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

Приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия за приложение чрез спринцовка (само за доза 2,5 mg)

Използвайте метод с две спринцовки с конектор за приготвяне на дозата. Крайният обем на разределения разтвор е 25 ml.

- Изтеглете 22,5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор от инфузионен сак в спринцовка с подходящ обем (напр. 30 ml).
- Изтеглете от флакона 2,5 ml Columvi концентрат във втора спринцовка, като използвате стерилна игла. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Свържете конектор към двете спринцовки и прехвърлете Columvi концентрат в спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор. Крайната концентрация на глофитамаб след разреждане трябва да е 0,1 mg/ml.
- Разкачете спринцовките. Изтеглете въздух в спринцовката, съдържаща разределения разтвор Columvi, и затворете.
 - Обърнете внимателно спринцовката за смесване на разтвора, за да се избегне образуването на прекомерно количество пяна. Не разклащайте.
- Отстранете въздушните мехурчета от спринцовката преди приложение.

Приложение

Прилагайте само като интравенозна инфузия.

Да не се прилага интравенозно струйно или като болус инжекция.

Прилагайте като интравенозна инфузия чрез отделна инфузионна система посредством интравенозна инфузия с използване на инфузионна помпа или помпа със спринцовка, в продължение на максимум 8 часа.

След като инфузионният сак или спринцовка с Columvi се изпразни, уверете се, че е приложена цялата доза Columvi, като промиете инфузионната система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор в инфузионен сак или спринцовка. Продължете инфузията със същата скорост съгласно Таблица 2.

Несъвместимости

За разреждане на Columvi трябва да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, тъй като други разтворители не са изследвани.

Когато е разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим с инфузионни сакове от поливинил хлорид (PVC), полиетилен (PE), полипропилен (PP) или полиолефин. Когато е разреден с натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим с инфузионни сакове от PVC.

Когато е разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим със спринцовки от PP.

Не са наблюдавани несъвместимости с инфузионни набори с повърхности в контакт с продукта от полиуретан (PUR), PVC, PE, полибутилен (PBD), полиетеруретан (PEU), поликарбонат (PC), силикон, политетрафлуороетилен (PTFE) или акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), и с вградени филтърни мембрани от полиетерсулфон (PES) или полисулфон. Употребата на вградени филтърни мембрани е по желание.

Изхвърляне

Columvi флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 юли 2023 г.
Дата на последно подновяване: 8 май 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
Penzberg
82377
Германия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС)No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Columvi на пазара във всяка държава-членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел да:

- информира лекарите да предоставят на всеки пациент картата на пациента и да обучават пациента относно нейното съдържание, което включва списък със симптоми на CRS и ICANS, за да подтикне пациента към действия, включително да потърси незабавна медицинска помощ в случай на появата им;
- подтикне на пациента към действия, включително незабавно търсене на медицинска помощ, при поява на симптоми на CRS и/или ICANS;
- информира лекарите за риска от активизиране на тумора и неговите прояви.

Във всяка държава-членка, в която Columvi е на пазара, ПРУ трябва да осигури на всички медицински специалисти (HCPs), които се очаква да предписват, отпускат или използват Columvi, достъп до предоставена брошура за медицински специалисти, която трябва да съдържа:

- Описание на активизиране на тумора и информация за ранно разпознаване, подходяща диагноза и наблюдение на активизирането на тумора.
- Напомняне за предоставяне на всеки пациент на карта на пациента, която включва списък със симптоми на CRS и ICANS, за да подтикне пациентите да потърсят незабавна медицинска помощ, в случай на тяхното появяване.

Всички пациенти, които получават Columvi, трябва да получат карта на пациента, която трябва да съдържа следните основни елементи:

- Данни за контакт на лекаря, който предписва Columvi.
- Списък на симптомите на CRS и ICANS, които да подтикнат пациента да предприеме действия, включително да потърси незабавна медицинска помощ, в случай на появата им.
- Указания за това, че пациентът трябва винаги да носи картата на пациента и да я показва на медицинските специалисти, участващи в грижите за него (т.е. медицински специалисти за спешна помощ и т.н.).
- Информация за медицинските специалисти, лекуващи пациента, че лечението с Columvi е свързано с риск от CRS и ICANS.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Columvi 2,5 mg концентрат за инфузионен разтвор
глофитамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон 2,5 ml съдържа 2,5 mg глофитамаб в концентрация 1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, метионин, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
2,5 mg/2,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1742/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Columvi 2,5 mg стерилен концентрат за инфузионен разтвор
глофитамаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 mg/2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Columvi 10 mg концентрат за инфузионен разтвор
глофитамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 флакон 10 ml съдържа 10 mg глофитамаб в концентрация 1 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, метионин, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
10 mg/10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
За еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1742/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Columvi 10 mg стерилен концентрат за инфузионен разтвор
глофитамаб
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Columvi 2,5 mg концентрат за инфузионен разтвор **Columvi 10 mg концентрат за инфузионен разтвор** глофитамаб (glofitamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея. Носете картата на пациента винаги със себе си.
 - Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Columvi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Columvi
3. Как се прилага Columvi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Columvi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Columvi и за какво се използва

Какво представлява Columvi

Columvi е противораково лекарство, което съдържа активното вещество глофитамаб.

За какво се използва Columvi

Columvi се използва за лечение на възрастни с рак, наречен „дифузен В-едроклетъчен лимфом (ДВЕКЛ)“.

Columvi може да се прилага самостоятелно (монотерапия) или с други лекарства, наречени химиотерапия.

- Columvi се прилага самостоятелно, когато рактът се е върнал (рецидивирал) или не се е повлиял от предишни лечения (рефрактерен) и сте получили две или повече предходни лечения.
- Columvi се прилага с лекарствата гемцитабин и оксалиплатин, когато рактът се е върнал (рецидивирал) или не се е повлиял от предишни лечения (рефрактерен) и когато не може да получите трансплантация на стволови клетки.

Дифузият В-едроклетъчен лимфом е рак на част от имунната Ви система (защитните сили на организма).

- Засяга вид бели кръвни клетки, наречени „В-клетки“.
- При ДВЕКЛ В-клетките се размножават по неконтролиран начин и се натрупват в тъканите.

Как действа Columvi

- Активното вещество в Columvi, глофитамаб, е биспецифично моноклонално антитяло, вид протеин, който се прикрепва към две специфични мишени в организма. Той се прикрепва към специфичен протеин на повърхността на В-клетките, включително раковите В-клетки, а също и към друг протеин на повърхността на Т-клетките (друг вид бели кръвни клетки). Това активира Т-клетките и ги кара да се размножават. Това от своя страна води до унищожаване на В-клетките, включително и раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Columvi

Не трябва да Ви се прилага Columvi

- ако сте алергични към глофитамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към обинутузумаб, което е друго лекарство, прилагано преди да се започне лечението с Columvi (вижте също точка 3 „Как се прилага Columvi“), или към някоя от останалите съставки на това лекарство.

Ако не сте сигурни или ако нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Columvi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Columvi, ако

- имате инфекция
- сте имали продължителна инфекция (хронична), или инфекция, която се появява отново (повтаряща се)
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, черния дроб или сърцето
- планирате да Ви се постави ваксина в близко бъдеще

Ако някое от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Columvi.

Обърнете внимание на сериозните нежелани реакции.

Някои нежелани реакции на Columvi са сериозни и могат да бъдат животозастрашаващи. Това може да се случи по всяко време при лечението с Columvi.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, докато приемате Columvi. Симптомите на всяка нежелана реакция са изброени в точка 4.

- **Синдром на освобождаване на цитокини:** тежко възпалително състояние, което се свързва с лекарства, които стимулират Т-клетките, характеризира се с повишена температура и увреждане на множество органи в тялото. Синдромът на освобождаване на цитокини е по-вероятно да се появи по време на Цикъл 1 след прилагането на Columvi (вж. точка 3 „Как се прилага Columvi“). Необходимо е внимателно наблюдение. Преди всяка инфузия може да Ви бъдат дадени лекарства, които спомагат за намаляване на възможните нежелани ефекти от синдрома на освобождаване на цитокини.

- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки:** Ефекти върху нервната система. Симптомите включват обърканост, дезориентация, намалена бдителност, гърчове или затруднения при писането и/или говоренето. Необходимо е внимателно наблюдение.
- **Синдром на туморен разпад:** някои хора могат да получат необичайни нива на някои соли в кръвта (като калий и пикочна киселина) – причинени от бързото разграждане на раковите клетки по време на лечението. Вашият лекар или медицинска сестра ще направят кръвни изследвания, за да проверят за това състояние. Преди всяка инфузия трябва да сте добре хидратирани и може да Ви бъдат дадени лекарства, които да помогнат за намаляване на високите нива на пикочна киселина. Те могат да помогнат за намаляване на възможните нежелани ефекти от синдрома на туморен разпад.
- **Активизиране на тумора:** реакция към определени лекарства, които действат върху имунната система, която е/изглежда подобна на влошаване на рака.
- **Инфекции:** може да получите признаци на инфекция, които могат да варират в зависимост от това къде в тялото е инфекцията.

Ако имате или смятате, че може да имате някой от горните симптоми, незабавно уведомете Вашия лекар.

Вашият лекар може:

- да Ви даде други лекарства за намаляване на симптомите и предотвратяване на усложнения,
- да спре лечението Ви за кратък период от време, или
- напълно да спре лечението Ви.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се прилага на деца и юноши под 18-годишна възраст. Това е така, защото Columvi не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Columvi

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта, и билкови лекарства.

Бременност и контрацепция

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.
- Не трябва да Ви се прилага Columvi, ако сте бременна. Това е така, защото е възможно Columvi да навреди на бебето Ви, преди да се роди.
- Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност по време на лечението с Columvi и в продължение на 2 месеца след последната доза.
- Ако забременеете по време на лечение с Columvi, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с Columvi и в продължение най-малко на 2 месеца след последната доза. Това е така, защото не е известно дали това лекарство може да премине в кърмата и да навреди на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Columvi може да повлияе способността Ви да шофирате, да карате велосипед или да работите с инструменти или машини.

Не шофирайте, не работете с инструменти или с машини в продължение на поне 48 часа след всяка от първите две дози Columvi или ако получите симптоми на синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (като обърканост, дезориентация, намалена бдителност, гърчове или затруднения при писане и/или говорене) и/или симптоми на синдром на освобождаване на цитокини (като повишена температура, ускорен пулс, замаяност или прималяване, втрисане или задух).. Ако в момента имате такива симптоми, избягвайте тези дейности и се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Вижте точка 4 за повече информация относно нежеланите реакции.

Columvi съдържа полисорбати

Това лекарство съдържа 1,25 mg полисорбат 20 във всеки флакон с 2,5 ml и 5 mg полисорбат 20 във всеки флакон с 10 ml, което е еквивалентно на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как се прилага Columvi

Columvi се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак, в болница или в клиника.

Лекарства, които се прилагат преди лечението с Columvi

- **Седем дни преди да започне лечението с Columvi**, ще Ви бъде дадено друго лекарство, обинутуумаб, за намаляване количеството на В-клетките в кръвта Ви, което може да спомогне за предотвратяване на синдрома на освобождаване на цитокини.
- **30 до 60 минути преди да Ви се приложи Columvi**, може да Ви бъдат дадени други лекарства (премедикация) за намаляване на реакциите, свързани със синдрома на освобождаване на цитокини. Тези лекарства може да включват:
 - кортикостероиди, като дексаметазон
 - лекарство за понижаване на температурата, като парацетамол
 - антихистамини, като дифенхидрамин

Какво количество и колко често ще получавате Columvi

Може да Ви се приложат до 12 цикъла на лечение с Columvi. Всеки цикъл продължава 21 дена. По време на първите два цикъла Вашият лекар ще започне лечението с Columvi с ниска доза и постепенно ще я повишава до достигане на пълната доза.

По-долу е показана обичайна схема на лечение.

Цикъл 1: Той ще включва предварително лечение и 2 ниски дози Columvi в продължение на 21 дена:

- Ден 1 – Предварително лечение с обинутуумаб
- Ден 8 – 2,5 mg начална доза Columvi
- Ден 15 – 10 mg междинна доза Columvi

Цикъл 2 до цикъл 12: Те ще включват само една доза за 21 дена:

- Ден 1 – 30 mg пълна доза Columvi

Начин на приложение на Columvi и наблюдение

Columvi се прилага като капково вливане във вена (интравенозна инфузия). Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на всички инфузии Columvi и ще коригира времето, необходимо за инфузията, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.

- Първата инфузия ще Ви се приложи в продължение на 4 часа. Когато Columvi се прилага самостоятелно, Вашият лекар внимателно ще Ви наблюдава по време на първата инфузия и 10 часа, след като тя е завършила. Когато Columvi се приема с лекарствата гемцитабин и оксалиплатин, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно по време на първата инфузия и в продължение на 4 часа след завършване на инфузията. Това е така, за да следи за признаци или симптоми на синдром на освобождаване на цитокини.
- При следващите инфузии Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава, след като инфузията е приключила. Това ще бъде необходимо, ако сте имали умерени или тежки прояви на синдром на освобождаване на цитокини при предходната доза.
- Ако след 3 дози при Вас не се прояви синдром на освобождаване на цитокини, Вашият лекар може да направи следващите инфузии в продължение на 2 часа.

Ако сте пропуснали доза Columvi

Ако пропуснете часа си, определете си веднага друг. За да бъде лечението напълно ефективно, много е важно да не пропускаете доза.

Ако сте спрели приема на Columvi

Говорете с Вашия лекар, преди да спрете лечението. Това се налага, защото спирането на лечението може да влоши състоянието Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, изброени по-долу – може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- **Синдром на освобождаване на цитокини (много чести):** симптомите може да включват, но не се ограничават до: висока температура, ускорен пулс, замаяност или примаяване, гадене, главоболие, обрив, обърканост, втрисане, задух
- **Синдром на невротоксичност, свързана с имунните ефекторни клетки (чести):** симптомите могат да включват, но не се ограничават до обърканост, дезориентация, намалена бдителност, гърчове или затруднения при писането и/или говоренето
- **Инфекции (много чести):** симптомите може да включват, но не се ограничават до: висока температура, втрисане, затруднено дишане, пареща болка при уриниране
- **Активизиране на тумора (много чести):** симптомите може да включват, но не се ограничават до: болезнени, подути лимфни възли, болка в гърдите, затруднено дишане, болка на мястото на тумора
- **Синдром на туморен разпад (чести):** симптомите може да включват, но не се ограничават до: слабост, задух, чувство на обърканост, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи

Други нежелани реакции

Говорете незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции или ако тя стане тежка:

Columvi, използван самостоятелно:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижени нива, измерени при кръвни изследвания, на:
 - неутрофили (вид бели кръвни клетки; неутропения), което може да причини повишена температура или симптоми на инфекция
 - червени кръвни клетки (анемия), което може да причини умора, неразположение и бледа кожа
 - тромбоцити (вид кръвни клетки; тромбоцитопения), което може да причини синини или кръвене
- повишена температура
- ниски нива, измерени при кръвни изследвания, на фосфат, магнезий, калций или калий
- обрив
- запек
- диария
- гадене
- вирусни инфекции, като белодробна инфекция, херпес зостер
- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- ниски нива на натрий, измерени при кръвни изследвания, което може да причини умора, мускулни потрепвания или крампи
- повишени стойности, измерени при кръвни изследвания, на чернодробните ензими и на билирубина (жълт пигмент в кръвта), който може да предизвика пожълтяване на кожата или очите и потъмняване на урината
- бактериални инфекции, като инфекция на пикочните пътища, инфекции в областта на корема
- гъбична инфекция
- инфекции на носа и гърлото (инфекции на горните дихателни пътища)
- белодробни инфекции, като бронхит или пневмония (инфекции на долните дихателни пътища), които може да предизвикат висока температура, кашлица и затруднено дишане
- отравяне на кръвта (сепсис), което може да предизвика повишена температура, втрисане и обърканост
- ниски нива, измерени при кръвни изследвания, на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки; лимфопения), които могат да окажат влияние върху способността на организма да се бори с инфекции
- висока температура с ниски нива на неутрофилите (фебрилна неутропения)
- повръщане
- кръвене в стомаха или червата (стомашно-чревен кръвоизлив), което може да предизвика черни изпражнения или повръщане на кръв
- обърканост
- треперене
- сънливост

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаляване на гръбначния мозък (миелит), който може да предизвика мускулна слабост или скованост
- възпаление на дебелото черво (колит), което може да причини болки в корема, кървави изпражнения и позиви за изхождане

Columvi, използван в комбинация с противоракови лекарства

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижени нива, измерени при кръвните изследвания, на:
 - тромбоцити (вид кръвни клетки; тромбоцитопения), което може да причини образуване на синини или кръвене
 - неутрофили (вид бели кръвни клетки; неутропения), което може да причини повишена температура или симптоми на инфекция,
 - червени кръвни клетки (анемия), което може да причини умора, усещане за неразположение и бледа кожа
 - лимфоцити (вид бели кръвни клетки; лимфопения), което може да повлияе на способността на организма да се бори с инфекция
- гадене
- скованост, мравучкане, усещане за парене, болка, дискомфорт или слабост и/или затруднено ходене (периферна невропатия)
- диария
- повишени нива при кръвни изследвания на чернодробните ензими
- обрив
- повишена температура
- повръщане
- болка в мускулите и костите,
- абдоминална (коремна) болка
- запек
- ниски нива на калий (хипокалиемия) или натрий (хипонатриемия) при кръвни изследвания
- COVID-19 инфекция, причинена от вирус, наречен коронавирус (SARS-CoV-2),
- инфекция на белите дробове (пневмония), която може да причини повишена температура, кашлица и затруднено дишане
- инфекции на дихателните пътища, като хрема, болки в гърлото, инфекции на синусите и остър бронхит

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- ниски нива при кръвните тестове на магнезий, калций или фосфат
- нови или повтарящи се вирусни инфекции, като инфекция с херпес зостер и цитомегаловирусна инфекция
- бактериални инфекции, като инфекция на пикочните пътища
- инфекция в кръвта (сепсис), която може да причини треска, втрисане и обърканост
- гъбична инфекция
- повишено ниво на билирубин в кръвта, което може да причини пожълтяване на кожата или очите
- треска с ниски нива на неутрофили (вид бели кръвни клетки)
- възпаление на дебелото черво (колит), което може да причини болки в корема, кървави изпражнения и позиви за изхождане
- възпаление на панкреаса

- възпаление на белите дробове (пневмонит), което може да причини кашлица и затруднено дишане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- треперене
- повишени чернодробни ензими (при изследвания), които може да са признак за възпаление на черния дроб
- инфекция на белите дробове (пневмония, причинена от *Pneumocystitis jirovecii*)

Ако забележите някоя от горните нежелани реакции или ако тя стане тежка, говорете незабавно с Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Columvi

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра носят отговорност за съхранението на това лекарство и за правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Информацията по-долу е предназначена за медицински специалисти.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до:“ и върху етикета на флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако изглежда мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Columvi

- Активното вещество е глофитамаб.
- Columvi 2,5 mg: Всеки флакон съдържа 2,5 милиграма глофитамаб (в 2,5 ml концентрат) в концентрация от 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Всеки флакон съдържа 10 милиграма глофитамаб (в 10 ml концентрат) в концентрация от 1 mg/ml
- Другите съставки са: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, метионин, захароза, полисорбат 20 (E432) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Columvi съдържа полисорбати“).

Как изглежда Columvi и какво съдържа опаковката

Columvi концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е безцветен, бистър разтвор в стъклен флакон.

Всяка опаковка Columvi съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel.: +36 - 23 446 800

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ireland, L-Irlanda

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Разреденият разтвор на Columvi може да се прилага чрез интравенозна инфузия с помощта на система (за всички дози) или инфузионна помпа (само за доза 2.5 mg).

Columvi трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез специална инфузионна система. Той не трябва да се прилага интравенозно струйно или като болус инжекция.

За указанията относно разреждането на Columvi преди прилагане, вижте по-долу.

Указания за разреждане

- Columvi не съдържа консерванти и е предназначен само за еднократна употреба.
- Преди интравенозно приложение Columvi трябва да се разреди от медицински специалист, като се използва асептична техника.
- Не разклащайте флакона. Преди приложение проверете визуално флакона Columvi за наличие на частици или промяна на цвета. Columvi е безцветен, бистър разтвор. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа видими частици.

Приготвяне на интравенозна инфузия в сак

- Като използвате стерилна игла и спринцовка, изтеглете от инфузионния сак съответния обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, както е описано в Таблица 1, и го изхвърлете.
- Изтеглете от флакона необходимия обем Columvi концентрат за нужната доза, като използвате стерилна игла и спринцовка, и го разредете в инфузионния сак (вж. Таблица 1 по-долу). Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Крайната концентрация глофитамаб след разреждането трябва да бъде 0,1 mg/ml до 0,6 mg/ml.
- За да се избегне образуването на прекомерно количество пяна, внимателно обърнете инфузионния сак за смесване на разтвора. Не разклащайте.
- Проверете инфузионния сак за частици и го изхвърлете при наличието им.
- Преди започване на интравенозната инфузия съдържанието на инфузионния сак трябва да бъде на стайна температура (25°C).

Таблица 1. Разреждане на Columvi за интравенозна инфузия в сак

Доза Columvi за прилагане	Обем на инфузионния сак	Обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, който да се изтегли и изхвърли	Обем Columvi концентрат за добавяне
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

Приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия за приложение чрез спринцовка (само за доза 2,5 mg)

Използвайте метод с две спринцовки с конектор за приготвяне на дозата. Крайният обем на разредения разтвор е 25 ml.

- Изтеглете 22,5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор от инфузионния сак в спринцовка с подходящ обем (напр. 30 ml).
- Изтеглете от флакона 2,5 ml Columvi концентрат във втора спринцовка, като използвате стерилна игла. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Свържете конектор към двете спринцовки и прехвърлете Columvi концентрат в спринцовката с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор. Крайната концентрация на глофитамаб след разреждане трябва да е 0,1 mg/ml.
- Разкачете спринцовките. Изтеглете въздух в спринцовката, съдържаща разределения разтвор Columvi, и затворете.
- Обърнете внимателно спринцовката за смесване на разтвора, за да се избегне образуването на прекомерно количество пяна. Не разклащайте.
- Отстранете въздушните мехурчета от спринцовката преди приложение.

Приложение

Прилагайте само като интравенозна инфузия.

Да не се прилага интравенозно струйно или като болус инжекция.

Прилагайте като интравенозна инфузия чрез отделна инфузионна система посредством интравенозна инфузия чрез инфузионна помпа или чрез спринцовка в продължение на максимум 8 часа.

След като инфузионният сак или спринцовка с Columvi се изпразни, уверете се, че е приложена цялата доза Columvi, като промиете инфузионната система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор или натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор в инфузионен сак или спринцовка. Продължете инфузията със същата скорост съгласно Таблица 2.

Несъвместимости

За разреждане на Columvi трябва да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, тъй като други разтворители не са изследвани.

Когато е разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим с инфузионни сакове от поливинил хлорид (PVC), полиетилен (PE), полипропилен (PP) или полиолефин. Когато е разреден с натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим с инфузионни сакове от PVC.

Когато е разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор, Columvi е съвместим със спринцовки от PP.

Не са наблюдавани несъвместимости с инфузионни набори с повърхности в контакт с продукта от полиуретан (PUR), PVC, PE, полибутадиен (PBD), полиетеруретан (PEU), поликарбонат (PC), силикон, политетрафлуоретилен (PTFE) или акрилонитрил бутадиен стирен (ABS), и с вградени филтърни мембрани от полиетерсулфон (PES) или полисулфон. Употребата на вградени филтърни мембрани е по желание.

Разреден инфузионен разтвор

Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана в продължение на най-много 72 часа на 2°C до 8°C и 24 часа на 30°C, последвано от максимално време на инфузия 8 часа.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да се употреби незабавно. Ако не се употреби незабавно, времето и условията за съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа на 2°C до 8°C освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Изхвърляне

Columvi флакон е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.