

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Columvi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok
Columvi 10 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Columvi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s 2,5 ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg glofitamabu v koncentraci 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 10 mg glofitamabu v koncentraci 1 mg/ml.

Glofitamab je humanizovaná bispecifická monoklonální protilátka působící na antigeny CD20/CD3, která je vyráběná technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečírka čínského (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s 2,5 ml přípravku Columvi obsahuje 1,25 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 20.
Jedna injekční lahvička s 10 ml přípravku Columvi obsahuje 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Bezbarvý, čirý roztok s pH 5,5 a osmolalitou 270 – 350 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Columvi je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Columvi má být podáván pod dohledem zdravotnického pracovníka s praxí v diagnostice a léčbě onkologických pacientů a s přístupem k odpovídajícímu lékařskému zázemí k léčbě závažných reakcí spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (CRS) a se syndromem neurotoxicity souvisejícím s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Před infuzí přípravku Columvi v cyklu 1 a 2 musí být k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro případ CRS. Během 8 hodin od podání předchozí dávky tocilizumabu musí být zajištěn přístup k dodatečné dávce tocilizumabu (viz bod 4.4).

Předlěčba obinutuzumabem

Ve studii NP30179 byla všem pacientům podána jako předlěčba jednorázová dávka obinutuzumabu 1 000 mg v cyklu 1 den 1 (7 dnů před zahájením léčby přípravkem Columvi), aby se snížilo množství cirkulujících a lymfoidních B lymfocytů (viz tabulka 2 *Opoždění nebo vynechání dávek* a bod 5.1).

Obinutuzumab byl podán intravenózní infuzí rychlostí 50 mg/h. Rychlost infuze byla postupně každých 30 minut navýšena o 50 mg/h na maximální rychlost 400 mg/h.

Úplné informace o premedikaci, přípravě, podání a řešení nežádoucích účinků obinutuzumabu viz SmPC obinutuzumabu.

Premedikace a profylaxe

Profylaxe syndromu z uvolnění cytokinů

Pacienti mají být před podáním přípravku Columvi dostatečně hydratovaní. Tabulka 1 uvádí přehled doporučené premedikace pro CRS (viz bod 4.4).

Tabulka 1. Premedikace před infuzí přípravku Columvi

Léčebný cyklus (den)	Pacienti vyžadující premedikaci	Premedikace	Podání
Cyklus 1 (den 8, den 15), cyklus 2 (den 1), cyklus 3 (den 1)	všichni pacienti	intravenózní glukokortikoid ¹	dokončit nejméně 1 hodinu před infuzí přípravku Columvi
		perorální analgetikum/antipyretikum ²	nejméně 30 minut před infuzí přípravku Columvi
		antihistaminikum ³	
Všechny následné infuze	všichni pacienti	perorální analgetikum/antipyretikum ²	nejméně 30 minut před infuzí přípravku Columvi
		antihistaminikum ³	
	pacienti s CRS při předchozí dávce	intravenózní glukokortikoid ^{1,4}	dokončit nejméně 1 hodinu před infuzí přípravku Columvi

¹ 20 mg dexamethasonu nebo 100 mg prednisonu/prednisolonu nebo 80 mg methylprednisolonu

² např. 1 000 mg paracetamolu

³ např. 50 mg difenhydraminu

⁴ Podává se spolu s premedikací požadovanou u všech pacientů.

Dávkování

Podávání přípravku Columvi začíná postupným navyšováním dávky (ke snížení rizika CRS) až na doporučenou dávku 30 mg.

Postupné navyšování dávky přípravku Columvi

Přípravek Columvi má být podáván intravenózní infuzí s postupným navyšováním dávky až na doporučenou dávku 30 mg (viz tabulka 2) po dokončení předlěčby obinutuzumabem v cyklu 1 den 1. Každý cyklus trvá 21 dnů.

Tabulka 2. Postupné navyšování dávky přípravku Columvi v monoterapii u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL

Léčebný cyklus, den		Dávka přípravku Columvi	Délka infuze
Cyklus 1 (předléčba a postupné navyšování dávky)	den 1	předléčba obinutuzumabem ¹	
	den 8	2,5 mg	4 hodiny ²
	den 15	10 mg	
Cyklus 2	den 1	30 mg	2 hodiny ³
Cyklus 3 až 12	den 1	30 mg	

¹ Viz výše uvedená „Předléčba obinutuzumabem“.

² U pacientů s výskytem CRS při předchozí dávce přípravku Columvi lze délku infuze prodloužit až na 8 hodin (viz bod 4.4).

³ Podle úsudku ošetřujícího lékaře, pokud byla předchozí infuze dobře snášena. U pacienta s výskytem CRS při předchozí dávce je třeba zachovat délku infuze 4 hodiny.

Sledování pacientů

- Během infuze a nejméně 10 hodin po skončení infuze první dávky přípravku Columvi (2,5 mg v cyklu 1 den 8) mají být u všech pacientů sledovány možné známky a příznaky CRS (viz bod 4.8).
- Pacienty s výskytem CRS stupně ≥ 2 při předchozí infuzi je třeba po skončení infuze sledovat (viz tabulka 3 v bodu 4.2).

Po podání přípravku Columvi musí být u všech pacientů sledovány možné známky a příznaky CRS a syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS).

Všichni pacienti mají být poučeni o riziku, známkách a příznacích CRS a ICANS a o nutnosti okamžitě se obrátit na poskytovatele zdravotní péče v případě, že se u nich vyskytnou známky a příznaky CRS a/nebo ICANS (viz bod 4.4).

Délka léčby

Maximální doporučená délka léčby přípravkem Columvi je 12 cyklů nebo do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Každý cyklus trvá 21 dnů.

Opoždění nebo vynechání dávek

Během navyšování dávky (týdenní podání):

- Po předléčbě obinutuzumabem: při opoždění dávky přípravku Columvi 2,5 mg více než o 1 týden opakujte předléčbu obinutuzumabem.
- Po dávce přípravku Columvi 2,5 mg nebo 10 mg: při intervalu mezi podáním přípravku Columvi od 2 do 6 týdnů podejte znovu poslední tolerovanou dávku přípravku Columvi, a pak pokračujte v plánovaném navyšování dávky.
- Po dávce přípravku Columvi 2,5 mg nebo 10 mg: při intervalu mezi podáním přípravku Columvi delším než 6 týdnů opakujte předléčbu obinutuzumabem a navyšování dávky přípravku Columvi (viz cyklus 1 v tabulce 2).

Po cyklu 2 (dávka 30 mg):

- Při intervalu mezi podáním přípravku Columvi delším než 6 týdnů opakujte předléčbu obinutuzumabem a navyšování dávky přípravku Columvi (viz cyklus 1 v tabulce 2), a pak pokračujte v plánovaném navyšování dávky (dávka 30 mg).

Úprava dávkování

Snížení dávky přípravku Columvi se nedoporučuje.

Léčba syndromu z uvolnění cytokinů

Syndrom z uvolnění cytokinů je třeba určit na základě klinického obrazu (viz body 4.4 a 4.8). U pacientů je třeba zhodnotit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce nebo sepse. Při podezření na CRS je třeba zahájit doporučenou léčbu CRS podle konsenzu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), viz klasifikace v tabulce 3.

Tabulka 3. Klasifikace a doporučená léčba CRS podle ASTCT

Stupeň ¹	Léčba CRS	Při další plánované infuzi přípravku Columvi
Stupeň 1 horečka $\geq 38^\circ\text{C}$	Při výskytu CRS během infuze: • přerušte infuzi a zahajte léčbu příznaků • po odeznění příznaků znovu zahajte infuzi s nižší rychlostí • při opakovaném výskytu příznaků podávanou infuzi ukončete Při výskytu CRS po infuzi: • zahajte léčbu příznaků Pokud CRS trvá déle než 48 hodin po zahájení léčby příznaků: • zvažte podání kortikosteroidů³ • zvažte podání tocilizumabu⁴ Při výskytu CRS se souběžným ICANS viz tabulka 4.	• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí • zvažte zpomalení infuze²
Stupeň 2 horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ a/nebo hypotenze nevyžadující podání vazopresorů a/nebo hypoxie vyžadující nízkoprůtokový kyslík aplikovaný nosní kanylou nebo metodou „blow-by“	Při výskytu CRS během infuze: • ukončete infuzi a zahajte léčbu příznaků • podejte kortikosteroidy³ • zvažte podání tocilizumabu⁴ Při výskytu CRS po infuzi: • zahajte léčbu příznaků • podejte kortikosteroidy³ • zvažte podání tocilizumabu⁴ Při výskytu CRS se souběžným ICANS viz tabulka 4.	• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí • zvažte zpomalení infuze² • po infuzi pacienty sledujte^{5,6}
Stupeň 2: použití tocilizumabu Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu během 6 týdnů. Pokud tocilizumab dosud nebyl podán nebo pokud byla v posledních 6 týdnech podána 1 dávka tocilizumabu: • podejte první dávku tocilizumabu⁴ • nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení: podejte druhou dávku tocilizumabu⁴ • po 2 dávkách tocilizumabu: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii Pokud byly v posledních 6 týdnech podány 2 dávky tocilizumabu: • podejte pouze jednu dávku tocilizumabu⁴ • nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii		

Stupeň ¹	Léčba CRS	Při další plánované infuzi přípravku Columvi
Stupeň 3 horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ a/nebo hypotenze vyžadující podání vazopresorů (s vazopresinem nebo bez vazopresinu) a/nebo hypoxie vyžadující vysokoprůtokový kyslík aplikovaný nosní kanylou, kyslíkovou maskou, maskou bez rebreatheru (NRB) nebo kyslíkovou maskou s Venturiho tryskou (venti maska)	Při výskytu CRS během infuze: • ukončete infuzi a zahajte léčbu příznaků • podejte kortikosteroidy³ • podejte tocilizumab⁴ Při výskytu CRS po infuzi: • zahajte léčbu příznaků • podejte kortikosteroidy³ • podejte tocilizumab⁴ Při výskytu CRS se souběžným ICANS viz tabulka 4.	• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí • zvažte zpomalení infuze² • po infuzi pacienty sledujte^{5,6} • při opakovaném výskytu CRS stupně ≥ 3 při následné infuzi okamžitě ukončete a natrvalo ukončete podávání přípravku Columvi
Stupeň 4 horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ a/nebo hypotenze vyžadující podání více vazopresorů (bez vazopresinu) a/nebo hypotenze vyžadující přetlakovou plicní ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)	Při výskytu CRS během infuze nebo po infuzi: • přípravek Columvi trvale vysadíte a zahajte léčbu příznaků • podejte kortikosteroidy³ • podejte tocilizumab⁴ Při výskytu CRS se souběžným ICANS viz tabulka 4.	
Stupeň 3 a stupeň 4: použití tocilizumabu Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu během 6 týdnů. Pokud tocilizumab dosud nebyl podán nebo pokud byla v posledních 6 týdnech podána 1 dávka tocilizumabu: • podejte první dávku tocilizumabu⁴ • nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení nebo při rychlé progresi CRS: podejte druhou dávku tocilizumabu⁴ • po 2 dávkách tocilizumabu: zvažte jiný přípravek proti cytokinům a/nebo jiné imunosupresivum Pokud byly v posledních 6 týdnech podány 2 dávky tocilizumabu: • podejte pouze jednu dávku tocilizumabu⁴ • nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení nebo při rychlé progresi CRS: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii		

¹ Klasifikační kritéria podle koncenzu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee 2019).

² Délku infuze lze prodloužit až na 8 hodin, je-li to pro daný cyklus vhodné (viz tabulka 2).

³ Kortikosteroidy (např. 10 mg intravenózního dexamethasonu, 100 mg intravenózního prednisolonu, 1 – 2 mg/kg intravenózního methylprednisolonu denně nebo ekvivalentně).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenózně (nejvýše 800 mg) stejně jako ve studii NP30179.

⁵ Ve studii NP30179 se CRS stupně ≥ 2 vyskytl u 5,2 % pacientů s mediánem doby nástupu 26,2 hodiny (rozmezí: 6,7 až 144,2 hodiny) od zahájení infuze dávky 10 mg přípravku Columvi v cyklu 1 den 15.

⁶ Ve studii NP30179 se CRS stupně ≥ 2 vyskytl u 1 pacienta (0,8 %) s dobou nástupu 15,0 hodin od zahájení infuze dávky 30 mg přípravku Columvi v cyklu 2 den 1.

Léčba syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS)

Při první známce ICANS zvažte na základě jeho typu a závažnosti podpůrnou léčbu, neurologické vyšetření a vysazení přípravku Columvi (viz tabulka 4). Je nutné vyloučit další příčiny neurologických příznaků. V případě podezření na ICANS je třeba postupovat podle doporučení uvedených v tabulce 4.

Tabulka 4. Klasifikace a doporučená léčba ICANS

Stupeň ¹	Projevující se příznaky ²	Léčba ICANS	
		Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 1	Skóre ICE ³ : 7–9 nebo snížený stupeň vědomí ⁴ : spontánní probuzení	• Léčba CRS dle tabulky 3. • Sledujte neurologické příznaky a zvažte dle uvážení lékaře neurologickou konzultaci a vyšetření.	• Sledujte neurologické příznaky a zvažte dle uvážení lékaře neurologickou konzultaci a vyšetření.
		Vysaďte přípravek Columvi, dokud ICANS neodezní. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam).	
Stupeň 2	Skóre ICE ³ : 3-6 nebo snížený stupeň vědomí ⁴ : probouzení hlasem	• K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3. • Pokud po zahájení podávání tocilizumabu nedojde ke zlepšení, podávejte intravenózně dexamethason⁵ v dávce 10 mg každých 6 hodin (jestliže pacient již neužívá jiné kortikosteroidy). Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, poté dávku postupně vysazujte.	• Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason⁵ v dávce 10 mg. • Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, poté dávku postupně vysazujte.
		Vysaďte přípravek Columvi, dokud ICANS neodezní. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Dle potřeby zvažte konzultaci neurologa a dalších specialistů kvůli dalším vyšetřením.	
Stupeň 3	Skóre ICE ³ : 0-2 nebo snížený stupeň vědomí ⁴ : probouzí se pouze po taktilním stimulu; nebo epileptické záchvaty ⁴ , a to buď: • jakýkoli klinický záchvat, fokální nebo	• K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3. • Kromě toho spolu s první dávkou tocilizumabu podejte intravenózně dexamethason⁵ v dávce 10 mg, což opakujte každých 6 hodin	• Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason⁵ v dávce 10 mg. • Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, poté dávku postupně vysazujte.

Stupeň ¹	Projevující se příznaky ²	Léčba ICANS	
		Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
	generalizovaný, který rychle ustoupí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které ustoupí po intervenci; nebo zvýšený intrakraniální tlak: fokální/lokální edém při neurozobrazovacích metodách vyšetření⁴	(jestliže pacient již neužívá jiné kortikosteroidy). Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k plnému zotavení, poté dávku postupně vysazujte.	
		Vysad'te přípravek Columvi, dokud ICANS neodezní. U příhod ICANS stupně 3, které se nezlepší do 7 dnů, zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem Columvi. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Dle potřeby zvažte konzultaci neurologa a dalších specialistů kvůli dalším vyšetřením.	

Stupeň ¹	Projevující se příznaky ²	Léčba ICANS	
		Souběžný CRS	Bez souběžného CRS
Stupeň 4	Skóre ICE³: 0 nebo snížený stupeň vědomí⁴, kdy: • pacienta buď nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo • je přítomen stupor nebo kóma; nebo epileptické záchvaty⁴, buď: • život ohrožující dlouhotrvající záchvat (> 5 minut), nebo • opakující se klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu k normálu mezi nimi; nebo motorické nálezy⁴: • hluboká fokální motorická slabost, jako je hemiparéza nebo paraparéza; nebo zvýšený intrakraniální tlak/otok mozku⁴, se známkami/příznaky, jako jsou: • difúzní otok mozku při neurozobrazovacích metodách vyšetření, nebo • decerebrační nebo dekortikační poloha nebo • obrna VI. hlavového nervu, nebo • otok papily zrakového nervu, nebo • Cushingova triáda	• K léčbě CRS podávejte tocilizumab podle tabulky 3. • Postupujte, jak je uvedeno výše, nebo zvažte intravenózní podání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg denně spolu s první dávkou tocilizumabu a pokračujte v intravenózním podávání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg denně po dobu 2 nebo více dnů.	• Každých 6 hodin podávejte intravenózně dexamethason⁵ v dávce 10 mg. • Pokračujte v podávání dexamethasonu, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 nebo k úplnému zotavení, poté dávku postupně vysazujte. • Případně zvažte intravenózní podávání methylprednisolonu v dávce 1 000 mg denně po dobu 3 dnů. Pokud se příznakylepší, postupujte v léčbě tak, jak je uvedeno výše.
		Trvale ukončete podávání přípravku Columvi. K profylaxi epileptických záchvatů zvažte nesedativní antiepileptika (např. levetiracetam). Dle potřeby zvažte konzultaci neurologa a dalších specialistů kvůli dalšímu vyšetření. V případě zvýšeného intrakraniálního tlaku/otoku mozku viz institucionální pokyny k léčbě.	

¹ Klasifikační kritéria podle konsenzu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) pro ICANS (Lee 2019).

² Léčba je určena podle nejzávažnější příhody, kterou nelze přičíst žádné jiné příčině.

³ Pokud je možné pacienta probudit a provést u něj **vyšetření na encefalopatii související s efektorovými buňkami imunitního systému (ICE)**, vyšetřete:

Orientovanost (orientovanost ohledně roku, měsíce, města, nemocnice = 4 body),

Pojmenovávání (pojmenujte tři předměty (např. „Ukažte hodiny, pero, knoflík“) = 3 body),

Sledování pokynů (např. „Ukažte mi 2 prsty“ nebo „Zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod),

Psaní (schopnost napsat standardní větu = 1 bod),

Pozornost (odečítejte pozpátku po desíti ze 100 = 1 bod).

Pokud pacienta nelze probudit a není schopen podstoupit vyšetření ICE (ICANS stupně 4) = 0 bodů.

⁴ Nelze přičíst žádné jiné příčině.

⁵ Všechny odkazy na podání dexamethasonu znamenají dexamethason nebo jeho ekvivalent.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > horní hranice normálních hodnot [ULN] až ≤ 1,5 x ULN nebo aspartátaminotransferáza [AST] > ULN) se nevyžaduje žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebylo podávání přípravku Columvi hodnoceno (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl 30 až < 90 ml/min) se nevyžaduje žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku Columvi hodnoceno (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Columvi u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Columvi je určen pouze k intravenóznímu podání.

Nařazení přípravku Columvi musí být provedeno aseptickou technikou pod dohledem zdravotnického pracovníka před intravenózním podáním. Přípravek Columvi má být podán intravenózní infuzí samostatnou infuzní linkou.

Přípravek Columvi nelze podávat intravenózní rychlou (push) ani bolusovou injekcí.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, obinutuzumab nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Konkrétní kontraindikace obinutuzumabu viz SmPC obinutuzumabu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

CD20-negativní onemocnění

Údaje o pacientech s CD20-negativním DLBCL léčených přípravkem Columvi jsou omezené a je možné, že pro pacienty s CD20-negativním DLBCL může mít léčba přípravkem Columvi menší přínos ve srovnání s pacienty s CD20-pozitivním DLBCL. Je třeba zvážit potenciální rizika a přínosy spojené s léčbou pacientů s CD20-negativním DLBCL přípravkem Columvi.

Syndrom z uvolnění cytokinů

U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen výskyt CRS včetně život ohrožujících reakcí (viz bod 4.8).

Nejčastějšími projevy CRS byly horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice a hypoxie. Reakce související s podáním infuze mohou mít klinicky stejné projevy jako CRS.

CRS se ve většině případů vyskytl po první dávce přípravku Columvi. Po použití přípravku Columvi byly souběžně s výskytem CRS hlášeny zvýšené hodnoty jaterních testů (AST a alaninaminotransferáza [ALT] > 3 x ULN a/nebo celkový bilirubin > 2 x ULN) (viz bod 4.8).

Pacienti ve studii NP30179 byli předlášeni obinutuzumabem 7 dnů před zahájením léčby přípravkem Columvi a pacienti mají být premedikováni antipyretikem, antihistaminikem a glukokortikoidem (viz bod 4.2).

Před infuzí přípravku Columvi v cyklu 1 a 2 musí být k dispozici nejméně 1 dávka tocilizumabu pro případ výskytu CRS. Během 8 hodin od podání předchozí dávky tocilizumabu musí být zajištěn přístup k dodatečné dávce tocilizumabu.

Během všech infuzí přípravku Columvi a nejméně 10 hodin po skončení první infuze musí být pacienti sledováni. Úplné informace o sledování viz bod 4.2. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich kdykoliv vyskytnou známky nebo příznaky CRS (viz níže *Karta pacienta*).

U pacientů je třeba vyšetřit jiné možné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze, např. infekce nebo sepsi. CRS je třeba léčit na základě pacientova klinického obrazu a podle doporučení k léčbě CRS uvedených v tabulce 3 (bod 4.2).

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami

Po léčbě přípravkem Columvi se vyskytly závažné případy syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), který může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

K nástupu ICANS může dojít souběžně s CRS, po ustoupení CRS nebo bez přítomnosti CRS. Mezi klinické známky a příznaky ICANS mohou mimo jiné patřit zmatenost, snížená úroveň vědomí, dezorientace, epileptické záchvaty, afázie a dysgrafie.

Po podání přípravku Columvi je třeba pacienty sledovat z hlediska známek a příznaků ICANS a případně je okamžitě léčit. Pacienti musí být poučeni, že mají vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky ICANS (viz *Karta pacienta* níže).

Při prvních známkách nebo příznacích ICANS postupujte podle pokynů k léčbě ICANS uvedených v tabulce 4. Léčbu přípravkem Columvi je třeba dle příslušných doporučení vysadit nebo trvale ukončit.

Karta pacienta

Předepisující lékař musí pacienta poučit o riziku výskytu CRS a ICANS a známkách a příznacích CRS a ICANS. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky nebo příznaky CRS a ICANS. Pacientům je třeba vydat kartu pacienta a poučit je, aby měli kartu neustále při sobě. Karta pacienta popisuje příznaky CRS a ICANS, při jejichž výskytu má pacient okamžitě vyhledat lékaře.

Interakce se substráty CYP450

Počáteční uvolnění cytokinů spojené se zahájením léčby přípravkem Columvi může potlačit enzymy CYP450 a vést ke kolísání koncentrací současně podávaných léků. Při zahájení léčby přípravkem Columvi mají být pacienti léčení substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím sledováni, protože kolísání koncentrace současně podávaných léků může vést k toxicitě, ztrátě účinku nebo nežádoucím příhodám (viz bod 4.5).

Závažné infekce

U pacientů léčených přípravkem Columvi se vyskytly závažné infekce (jako je sepsa a pneumonie) (viz bod 4.8).

Přípravek Columvi nesmí být podáván pacientům s aktivní infekcí. Podání přípravku Columvi pacientům s anamnézou chronických nebo opakujících se infekcí, se základními onemocněními, které je mohou predisponovat k infekcím, nebo po předchozí významné léčbě imunosupresivou je třeba opatrně zvažovat. Před zahájením a během léčby přípravkem Columvi je třeba u pacientů sledovat možný výskyt bakteriálních, mykotických a nových či reaktivovaných virových infekcí a vhodně je léčit.

V případě aktivní infekce je třeba léčbu přípravkem Columvi přerušit, dokud nebude infekce vyléčena. Pacienty je třeba poučit, že se mají při výskytu známek či příznaků možné infekce poradit s lékařem.

Během léčby přípravkem Columvi byla hlášena febrilní neutropenie. U pacientů s febrilní neutropenií je třeba okamžitě zhodnotit přítomnost infekce a zahájit léčbu.

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění

U pacientů léčených přípravkem Columvi bylo hlášeno znovuvzplanutí nádorového onemocnění (viz bod 4.8). Projevy zahrnovaly lokální bolest a otok.

Na základě mechanismu účinku přípravku Columvi je pravděpodobnou příčinou znovuvzplanutí nádorového onemocnění příliv T lymfocytů do nádorových lézí po podání přípravku Columvi; znovuvzplanutí nádorového onemocnění se může podobat progresi onemocnění. Znovuvzplanutí nádorového onemocnění neznamena selhání léčby ani progresi nádoru.

Nebyly sice zjištěny žádné konkrétní rizikové faktory znovuvzplanutí nádorového onemocnění, ale pacienti s objemnými nádory v těsné blízkosti dýchacích cest a/nebo životně důležitého orgánu mají zvýšené riziko ohrožení a morbiditu způsobené sekundárním účinkem objemu při znovuvzplanutí nádorového onemocnění. U pacientů léčených přípravkem Columvi se doporučuje sledovat a hodnotit výskyt znovuvzplanutí nádorového onemocnění v zásadních anatomických oblastech a případně zahájit léčbu podle klinické indikace. K léčbě znovuvzplanutí nádorového onemocnění je třeba zvážit kortikosteroidy a analgetika.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů léčených přípravkem Columvi byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8). Riziko syndromu nádorového rozpadu je vyšší u pacientů s vysokou nádorovou zátěží, rychle proliferujícími nádory, poruchou funkce ledvin nebo dehydratací.

U rizikových pacientů je třeba pomocí vhodných laboratorních a klinických vyšetření sledovat stav elektrolytů, hydrataci a funkci ledvin. Před předléčbou obinutuzumabem a podáním infuze přípravku Columvi je třeba zvážit podání vhodných přípravků k profylaxi hyperurikemie (např. alopurinol nebo rasburikasa).

TLS lze léčit agresivní hydratací, korekcí abnormálních hladin elektrolytů, přípravky k léčbě hyperurikemie a podpůrnou péčí.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými vakcínami během léčby nebo po léčbě přípravkem Columvi nebyla hodnocena. Imunizace živými vakcínami během léčby přípravkem Columvi se nedoporučuje.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,25 mg polysorbátu 20 v jedné 2,5ml injekční lahvičce a 5 mg polysorbátu 20 v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neočekávají se žádné interakce přípravku Columvi prostřednictvím enzymů ze skupiny cytochromů P450, jiných metabolických enzymů či transportérů.

Počáteční uvolňování cytokinů v souvislosti se zahájením léčby přípravkem Columvi může vést k inhibici enzymů CYP450. Riziko lékových interakcí je nejvyšší v době jednoho týdne po každé z prvních 2 dávek přípravku Columvi (tj. cyklus 1 den 8 a 15) u pacientů souběžně užívajících substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím (např. warfarin, cyklosporin). Při zahájení léčby přípravkem Columvi u pacientů léčených substráty CYP450 s úzkým terapeutickým rozmezím je třeba pacienty sledovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Columvi a nejméně 2 měsíce po poslední dávce přípravku Columvi používat vysoce účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o používání přípravku Columvi u těhotných žen nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech (viz bod 5.3).

Glofitamab je imunoglobulin G (IgG). Je známo, že IgG prochází placentou. Na základě mechanismu účinku je pravděpodobné, že podávání glofitamabu během těhotenství povede k depleci B lymfocytů u plodu.

Používání přípravku Columvi těhotnými ženami a ženami ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje. Pacientky používající přípravek Columvi je třeba poučit o možném riziku pro plod. Pacientky je třeba poučit, že se mají v případě otěhotnění obrátit na ošetřujícího lékaře.

Kojení

Není známo, zda se glofitamab vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící vliv glofitamabu na tvorbu mléka nebo jeho přítomnost v mateřském mléku. Je známo, že humánní IgG je přítomen v lidském mateřském mléku. Možnost absorpce glofitamabu a možnost

nežádoucích účinků u kojeného dítěte nejsou známy. Pacientky je třeba poučit, že mají během léčby přípravkem Columvi a 2 měsíce po poslední dávce přípravku Columvi přerušit kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o lidské fertilitě. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící účinek glofitamabu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Columvi má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnému výskytu ICANS jsou pacienti, kterým je podáván přípravek Columvi, vystaveni riziku snížené úrovně vědomí (viz bod 4.4). Pacienty je třeba poučit, že po dobu 48 hodin po každé z dávek v rámci step-up dávkovacího schématu a v případě nového nástupu jakýchkoli příznaků ICANS (zmatenost, dezorientace, snížená úroveň vědomí) a/nebo CRS (horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice, hypoxie) nesmí řídit ani obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byl syndrom z uvolnění cytokinů, neutropenie, anemie, trombocytopenie a vyrážka.

K nejčastějším závažným nežádoucím účinkům hlášeným u $\geq 2\%$ pacientů patřil syndrom z uvolnění cytokinů (22,1 %), sepse (4,1 %), covid-19 (3,4 %), znovuvzplanutí nádorového onemocnění (3,4 %), pneumonie spojená s covidem-19 (2,8 %), febrilní neutropenie (2,1 %), neutropenie (2,1 %) a pleurální výpotek (2,1 %).

Podávání přípravku Columvi bylo trvale ukončeno kvůli nežádoucímu účinku u 5,5 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému ukončení podávání přípravku Columvi byl covid-19 (1,4 %) a neutropenie (1,4 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 5 uvádí přehled nežádoucích účinků, které se vyskytly u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL léčených přípravkem Columvi v monoterapii v doporučené dávce ($n = 145$) ve studii NP30179. Pacienti absolvovali medián 5 cyklů (rozmezí: 1 až 13 cyklů) léčby přípravkem Columvi.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií frekvencí. Jsou použity následující kategorie frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé kategorii frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL léčených přípravkem Columvi v monoterapii

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 až 4
Infekce a infestace	virové infekce ¹	velmi časté	časté*
	bakteriální infekce ²	časté	časté
	infekce horních cest dýchacích ³	časté	velmi vzácné**
	seps ⁴	časté	časté*
	infekce dolních cest dýchacích ⁵	časté	velmi vzácné**
	pneumonie	časté	méně časté
	infekce močových cest ⁶	časté	méně časté
	mykotické infekce ⁷	časté	velmi vzácné**
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	znovuvzplanutí nádorového onemocnění	velmi časté	časté
Poruchy krve a lymfatického systému	neutropenie	velmi časté	velmi časté
	anemie	velmi časté	časté
	trombocytopenie	velmi časté	časté
	lymfopenie	časté	časté
	febrilní neutropenie ⁸	časté	časté
Poruchy imunitního systému	syndrom z uvolnění cytokinů ⁹	velmi časté	časté
Poruchy metabolismu a výživy	hypofosfatemie	velmi časté	časté
	hypomagnesemie	velmi časté	velmi vzácné**
	hypokalcemie	velmi časté	velmi vzácné**
	hypokalemie	velmi časté	méně časté
	hyponatremie	časté	časté
	syndrom nádorového rozpadu	časté	časté
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti	časté	velmi vzácné**
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté	velmi vzácné**
	syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami ¹⁰	časté	méně časté
	somnolence	časté	méně časté
	tremor	časté	velmi vzácné**
	myelitida ¹¹	méně časté	méně časté
Gastrointestinální poruchy	zácpa	velmi časté	velmi vzácné**
	průjem	velmi časté	velmi vzácné**
	nauzea	velmi časté	velmi vzácné**
	gastrointestinální krvácení ¹²	časté	časté
	zvracení	časté	velmi vzácné**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ¹³	velmi časté	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka	velmi časté	velmi vzácné**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 až 4
Vyšetření	zvýšená alaninaminotransferáza	časté	časté
	zvýšená aspartátaminotransferáza	časté	časté
	zvýšená alkalická fosfatáza v krvi	časté	časté
	zvýšená gamaglutamyltransferáza	časté	časté
	zvýšený bilirubin v krvi	časté	méně časté
	zvýšené jaterní enzymy	časté	časté

* Byly hlášeny reakce stupně 5. Viz závažné infekce v části *Popis vybraných nežádoucích účinků*.

** Nebyly hlášeny žádné příhody stupně 3-4.

¹ Zahmuje covid-19, pneumonii spojenou s covidem-19, herpes zoster, chřipku a herpes zoster ophthalmicus.

² Zahmuje infekci cévního zdravotnického prostředku, bakteriální infekci, kampylobakterovou infekci, bakteriální infekci žlučníku a žlučových cest, bakteriální infekci močových cest, klostridiovou infekci, infekci vyvolanou bakterií *Escherichia coli* a peritonitidu.

³ Zahmuje infekci horních cest dýchacích, zánět vedlejších nosních dutin, zánět nosohltanu, chronický zánět vedlejších nosních dutin a rýmu.

⁴ Zahmuje sepsi a septický šok.

⁵ Zahmuje infekci dolních cest dýchacích a zánět průdušek.

⁶ Zahmuje infekci močových cest a infekci močových cest vyvolanou bakterií *Escherichia coli*.

⁷ Zahmuje kandidózu jícnu a kandidózu ústní dutiny.

⁸ Zahmuje febrilní neutropenii a neutropenickou infekci.

⁹ Na základě klasifikace podle konsenzu ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS podle kritérií Leea z roku 2019. Zahmuje somnolenci, kognitivní poruchu, stav v zmatenosti, delirium a dezorientaci.

¹¹ Myelitida se vyskytla souběžně s CRS.

¹² Zahmuje gastrointestinální krvácení, krvácení do tlustého střeva a krvácení do žaludku.

¹³ Zahmuje vyrážku, svědivou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, dermatitidu, akneiformní dermatitidu, exfoliativní dermatitidu, erytém, palmární erytém, svědění a erytematózní vyrážku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

Ve studii NP30179 se CRS jakéhokoliv stupně (podle kritérií ASTCT) vyskytl u 67,6 %; CRS stupně 1 byl hlášen u 50,3 % pacientů, CRS stupně 2 u 13,1 % pacientů, CRS stupně 3 u 2,8 % pacientů a CRS stupně 4 u 1,4 % pacientů. CRS se vyskytl opakovaně u 32,4 % (47/145) pacientů; u 36/47 pacientů se vyskytl opakovaně pouze CRS stupně 1. Fatální CRS se nevyskytl. CRS se vyřešil u všech pacientů kromě jednoho. Jeden pacient kvůli CRS ukončil léčbu.

K nejčastějším projevům CRS patřila horečka (99,0 %), tachykardie (25,5 %), hypotenze (23,5 %), zimnice (14,3 %) a hypoxie (12,2 %). K příhodám stupně 3 a vyššího stupně spojeným s CRS patřila hypotenze (3,1 %), hypoxie (3,1 %), horečka (2,0 %) a tachykardie (2,0 %).

CRS jakéhokoliv stupně se vyskytl u 54,5 % pacientů po první dávce 2,5 mg přípravku Columvi v cyklu 1 den 8 s mediánem doby do nástupu (od zahájení infuze) 12,6 hodiny (rozmezí: 5,2 až 50,8 hodiny) a mediánem délky trvání 31,8 hodiny (rozmezí: 0,5 až 316,7 hodiny); u 33,3 % pacientů po dávce 10 mg v cyklu 1 den 15 s mediánem doby do nástupu 26,8 hodiny (rozmezí: 6,7 až 125,0 hodin) a mediánem délky trvání 16,5 hodiny (rozmezí: 0,3 až 109,2 hodiny); a u 26,8 % pacientů po dávce 30 mg v cyklu 2 s mediánem doby do nástupu 28,2 hodiny (rozmezí: 15,0 až 44,2 hodiny) a mediánem délky trvání 18,9 hodiny (rozmezí: 1,0 až 180,5 hodiny). CRS byl hlášen u 0,9 % pacientů v cyklu 3 a u 2 % pacientů po cyklu 3.

CRS stupně ≥ 2 se vyskytl u 12,4 % po podání první dávky přípravku Columvi (2,5 mg) s mediánem doby do nástupu 9,7 hodiny (rozmezí: 5,2 až 19,1 hodiny) a mediánem délky trvání 50,4 hodiny (rozmezí: 6,5 až 316,7 hodiny). Po dávce 10 mg přípravku Columvi v cyklu 1 den 15 klesla míra výskytu CRS stupně ≥ 2 na 5,2 % pacientů s mediánem doby do nástupu 26,2 hodiny (rozmezí: 6,7 až

144,2 hodiny) a mediánem délky trvání 30,9 hodiny (rozmezí: 3,7 až 227,2 hodiny). CRS stupně ≥ 2 po podání dávky 30 mg přípravku Columvi v cyklu 2 den 1 se vyskytl u jednoho pacienta (0,8 %) s dobou nástupu 15,0 hodin a délkou trvání 44,8 hodiny. Po cyklu 2 nebyl hlášen žádný výskyt CRS stupně ≥ 2 .

U 7 ze 145 pacientů (4,8 %) došlo ke zvýšení hodnot jaterních testů (AST a ALT $> 3 \times$ ULN a/nebo celkový bilirubin $> 2 \times$ ULN) souběžně s CRS (n = 6) nebo souběžně s progresí onemocnění (n = 1).

Z 25 pacientů s CRS stupně ≥ 2 po podání přípravku Columvi dostalo 22 (88,0 %) tocilizumab, 15 (60,0 %) kortikosteroidy a 14 (56,0 %) tocilizumab i kortikosteroidy. Deset pacientů (40,0 %) dostalo kyslík. Všechny 6 pacientů (24,0 %) s CRS stupně 3 nebo 4 dostalo jediný vazopresor.

Kvůli výskytu CRS po podání přípravku Columvi bylo hospitalizováno 22,1 % pacientů s hlášeným mediánem doby hospitalizace 4 dny (rozmezí: 2 až 15 dnů).

Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami

ICANS, včetně stupně 3 a vyššího stupně, byl hlášen v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Nejčastějšími klinickými projevy ICANS byly zmatenost, snížená úroveň vědomí, dezorientace, epileptický záchvat, afázie a dysgrafie. Na základě dostupných údajů došlo ve většině případů k nástupu neurologické toxicity souběžně s CRS.

Pozorovaná doba do nástupu většiny příhod ICANS byla 1-7 dnů, s mediánem 2 dnů po poslední dávce. Pouze několik příhod ICANS bylo hlášeno po více než jednom měsíci od zahájení léčby přípravkem Columvi.

Závažné infekce

Ve studii NP30179 byly závažné infekce hlášeny u 15,9 % pacientů. K nejčastějším závažným infekcím hlášeným u ≥ 2 % pacientů patřila sepsa (4,1 %), covid-19 (3,4 %) a pneumonie spojená s covidem-19 (2,8 %). Úmrtí spojené s infekcí (sepsa, pneumonie spojená s covidem-19 a covid-19) bylo hlášeno u 4,8 % pacientů. U 4 pacientů (2,8 %) se závažné infekce vyskytly souběžně s neutropenií stupně 3 nebo 4.

Neutropenie

Neutropenie (včetně poklesu počtu neutrofilů) byla hlášena u 40,0 % pacientů a těžká neutropenie (stupně 3 nebo 4) byla hlášena u 29,0 % pacientů. Medián doby do nástupu první příhody neutropenie byl 29 dnů (rozmezí: 1 až 203 dny). Přetrvávající neutropenie (trvající déle než 30 dnů) se vyskytla u 11,7 % pacientů. Většina pacientů s neutropenií (79,3 %) byla léčena pomocí G-CSF. Febrilní neutropenie byla hlášena u 3,4 % pacientů.

Znovuvzplanutí nádorového onemocnění

U 11,7 % pacientů bylo hlášeno znovuvzplanutí nádorového onemocnění včetně znovuvzplanutí nádorového onemocnění stupně 2 u 4,8 % pacientů a znovuvzplanutí nádorového onemocnění stupně 3 u 2,8 % pacientů. Hlášené znovuvzplanutí nádorového onemocnění zahrnovalo postižení mízních uzlin hlavy a krku projevující se bolestí a postižení mízních uzlin v hrudníku projevující se dušností způsobenou pleurálním výpotkem. Většina (16/17) příhod znovuvzplanutí nádorového onemocnění se vyskytla v cyklu 1 a po cyklu 2 nebyly hlášeny žádné příhody znovuvzplanutí nádorového onemocnění. Medián doby do nástupu znovuvzplanutí nádorového onemocnění jakéhokoliv stupně byl 2 dny (rozmezí: 1 až 16 dnů) a medián délky trvání byl 3,5 dne (rozmezí: 1 až 35 dnů).

Z 11 pacientů se znovuvzplanutím nádorového onemocnění stupně ≥ 2 dostali 2 (18,2 %) pacienti analgetika; 6 (54,5 %) pacientů dostalo kortikosteroidy a analgetika včetně derivátů morfinu; 1 (9,1 %) pacient dostal kortikosteroidy a antiemetika; a 2 (18,2 %) pacienti nevyžadovali léčbu. Znovuvzplanutí nádorového onemocnění se vyřešilo u všech pacientů kromě jednoho pacienta s příhodou stupně ≥ 2 . Žádný pacient neukončil léčbu kvůli znovuvzplanutí nádorového onemocnění.

Syndrom nádorového rozpadu

Syndrom nádorového rozpadu byl hlášen u 2 (1,4 %) pacientů, v obou případech s tíží stupně 3. Medián doby do nástupu syndromu nádorového rozpadu byl 2 dny a medián délky trvání byl 4 dny (rozmezí: 3 až 5 dnů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V rámci klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. Při předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků, a případně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiné monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, ATC kód: L01FX28

Mechanismus účinku

Glofitamab je bispecifická monoklonální protilátka, která se váže bivalentně (s vysokou aviditou) na CD20 exprimované na povrchu B lymfocytů a monovalentně na CD3 v komplexu receptorů T lymfocytů exprimovaném na povrchu T lymfocytů. Současná vazba glofitamabu na CD20 na B lymfocytu a na CD3 na T lymfocytu umožňuje vytvoření imunologické synapse s následnou aktivací a proliferací T lymfocytů, sekrecí cytokinů a uvolňováním cytolytických bílkovin, což vede k rozpadu B lymfocytů exprimujících CD20.

Farmakodynamika

Ve studii NP30179 mělo depleci B lymfocytů (< 70 buněk/ μ l) již před předléčbou obinutuzumabem 84 % (84/100) pacientů. Po předléčbě obinutuzumabem se míra deplece B lymfocytů zvýšila na 100 % (94/94) před zahájením léčby přípravkem Columvi a během léčby přípravkem Columvi zůstal počet B lymfocytů nízký.

Během cyklu 1 (postupné navýšování dávky) byly 6 hodin po infuzi přípravku Columvi pozorovány přechodně zvýšené hladiny IL-6, které zůstaly zvýšeny 20 hodin po infuzi a před další infuzí se vrátily na výchozí hladiny.

Srdeční elektrofyziologie

Ve studii NP30179 mělo 16/145 pacientů po expozici glofitamabu hodnotu QTc po výchozím hodnocení > 450 ms. V jednom případě vyhodnotil zkoušející lékař hodnotu jako klinicky významnou. Žádný pacient neukončil léčbu kvůli prodloužení QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Relabující nebo refrakterní DLBCL

Byla provedena otevřená, multicentrická, multikohortová studie (NP30179) hodnotící přípravek Columvi u pacientů s relabujícím nebo refrakterním ne Hodgkinským B lymfomem. Do jednoramenné kohorty s DLBCL v monoterapii (n = 108) byli zařazeni pacienti s relabujícím nebo refrakterním DLBCL po nejméně dvou předchozích systémových terapiích včetně monoklonální protilátky proti

CD20 a antracyklinového přípravku. Pacienti s folikulárním lymfomem stupně 3B a Richterovou transformací zařazení nebyli. Očekávalo se, že pacienti budou mít CD20-pozitivní DLBCL, ale způsobilost biomarkeru nebyla požadavkem pro zařazení (viz bod 4.4).

Ze studie byli vyloučeni pacienti s výkonnostním stavem ECOG ≥ 2 , významným kardiovaskulárním onemocněním (jako je srdeční onemocnění třídy III nebo IV podle New York Heart Association, infarkt myokardu během posledních 6 měsíců, nestabilní arytmie nebo nestabilní angina pectoris), významným aktivním plicním onemocněním, poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CrCl] < 50 ml/min se zvýšenou hladinou kreatininu v séru), aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím imunosupresivní léčbu, aktivními infekcemi (tj. chronickým aktivním onemocněním vyvolaným virem Epstein a Barrové, akutní nebo chronickou hepatitidou C, hepatitidou B, infekcí virem HIV), progresivní multifokální leukoencefalopatií, současným nebo anamnestickým lymfomem nebo onemocněním centrální nervové soustavy (CNS), anamnestickým syndromem aktivace makrofágů/hemofagocytyující lymfohistiocytózou, předchozí alogenní transplantací krvetvorných buněk, předchozí transplantací orgánu nebo jaterními aminotransferázami $\geq 3 \times$ ULN.

Všichni pacienti absolvovali předléčbu obinutuzumabem v cyklu 1 den 1. V rámci postupného navyšování dávky dostali pacienti 2,5 mg přípravku Columvi v cyklu 1 den 8, 10 mg přípravku Columvi v cyklu 1 den 15 a 30 mg přípravku Columvi v cyklu 2 den 1. Pacienti dále dostávali 30 mg přípravku Columvi ve dnu 1 cyklu 3 až 12. Každý cyklus trval 21 dnů. Pacienti absolvovali medián 5 cyklů (rozmezí: 1 až 13 cyklů) léčby přípravkem Columvi; 34,7 % absolvovalo nejméně 8 cyklů a 25,7 % absolvovalo 12 cyklů léčby přípravkem Columvi.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly následující: medián věku byl 66 let (rozmezí: 21 až 90 let), 53,7 % bylo ve věku nejméně 65 let a 15,7 % bylo ve věku nejméně 75 let; 69,4 % byli muži; 74,1 % byli běloši, 5,6 % byli Asijci a 0,9 % byli černoši nebo Afroameričané; 5,6 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; a výkonnostní stav ECOG byl 0 (46,3 %) nebo 1 (52,8 %). Většina pacientů (71,3 %) měla blíže neurčený DLBCL; 7,4 % mělo DLBCL transformovaný z folikulárního lymfomu; 8,3 % mělo vysoce maligní B-lymfom (HGBCL) nebo jinou histologii transformovanou z folikulárního lymfomu; 7,4 % mělo HGBCL a 5,6 % mělo primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom (PMBCL). Medián počtu předchozích linií léčby byl 3 (rozmezí: 2 až 7); 39,8 % pacientů absolvovalo nejméně 2 předchozí linie a 60,2 % absolvovalo nejméně 3 předchozí linie léčby. Všichni pacienti absolvovali předchozí chemoterapii (všichni pacienti absolvovali léčbu alkylačním přípravkem a 98,1 % pacientů léčbu antracyklinovým přípravkem) a všichni pacienti absolvovali předchozí léčbu monoklonální protilátkou proti CD20; 35,2 % pacientů absolvovalo předchozí léčbu pomocí buněčné terapie CAR-T; a 16,7 % pacientů absolvovalo autologní transplantaci krvetvorných buněk. Většina (89,8 %) pacientů měla refrakterní onemocnění; 60,2 % pacientů mělo primární refrakterní onemocnění; a 83,3 % pacientů bylo refrakterní vůči poslední předchozí léčbě.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra úplné odpovědi (CR) hodnocená nezávislou hodnotící komisí (IRC) pomocí luganských kritérií z roku 2014. Celkový medián délky následného období byl 15 měsíců (rozmezí: 0 až 21 měsíc). Sekundární cílový parametr účinnosti zahrnoval celkovou četnost odpovědi (ORR), trvání odpovědi (DOR), trvání úplné odpovědi (DOCR) a dobu do první úplné odpovědi (TFCR) podle hodnocení IRC.

Přehled výsledků účinnosti je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6. Přehled účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL

Cílové parametry účinnosti	Columvi n = 108
Úplná odpověď	
Pacienti s CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	(26,24 – 44,96)
Celková míra odpovědi	
Pacienti s CR nebo PR, n (%)	54 (50,0)

Cílové parametry účinnosti	Columvi n = 108
95% CI	(40,22 – 59,78)
Trvání úplné odpovědi¹	
Medián DOCR, měsíce (95% CI)	NE (18,4 – NE)
Rozmezí, měsíce	0 ² – 20 ²
12měsíční DOCR, % (95% CI) ³	74,6 (59,19 – 89,93)
Trvání odpovědi⁴	
Medián trvání, měsíce (95% CI)	14,4 (8,6 – NE)
Rozmezí, měsíce	0 ² – 20 ²
Doba do první úplné odpovědi	
Medián TFCR, dnů (95% CI)	42 (41 – 47)
Rozmezí, dnů	31 – 308

CI – interval spolehlivosti; NE – nelze hodnotit; PR – částečná odpověď.

Bylo provedeno testování hypotéz pro primární cílový parametr míra CR podle hodnocení IRC.

¹ DOCR je definováno jako doba ode dne první úplné odpovědi do progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny.

² Cenzorované hodnoty.

³ Zastoupení pacientů bez příhod na základě odhadů podle Kaplana a Meiera.

⁴ DOR je definováno jako doba ode dne první odpovědi (PR nebo CR) do progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny.

Medián následného sledování pro DOR byl 12,8 měsíce (rozmezí: 0 až 20 měsíců).

Imunogenita

Ze 418 pacientů ve studii NP30179 byli pouze dva (0,5 %) pacienti negativní na protilátky vůči glofitamabu při zahájení léčby a pozitivní po léčbě. Omezený počet pacientů s protilátkami vůči glofitamabu neumožňuje dospět k závěrům týkajícím se případného vlivu imunogenity na účinnost či bezpečnost.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Columvi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci nádorů ze zralých B lymfocytů (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Non-kompartmentální analýzy naznačují, že koncentrace glofitamabu v séru dosahuje maxima (C_{max}) na konci infuze; po maximu následuje dvojitý exponenciální pokles. Glofitamab vykazuje lineární farmakokinetiku úměrnou dávce v hodnoceném rozmezí dávek (0,005 až 30 mg) a nezávislou na čase.

Absorpce

Přípravek Columvi se podává intravenózní infuzí. Vrcholové koncentrace (C_{max}) glofitamabu bylo dosaženo na konci infuze.

Distribuce

Centrální distribuční objem po intravenózním podání byl 3,33 l, tj. poblíž celkového objemu v séru. Periferní distribuční objem byl 2,18 l.

Biotransformace

Metabolismus glofitamabu nebyl studován. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Závislost koncentrace glofitamabu v séru na čase popisuje populační farmakokinetický model se dvěma kompartmenty s časově nezávislou clearance i s časově závislou clearance.

V případě časově nezávislé eliminace byla odhadovaná clearance 0,602 l/den a v případě časově závislé eliminace následoval po odhadované počáteční clearance 0,396 l/den postupný exponenciální rozklad ($K_{des} \sim 0,445/\text{den}$). Odhadovaný poločas rozkladu z počáteční celkové hodnoty clearance na hodnotu pouze časově nezávislé clearance byl 1,56 dne.

Efektivní poločas v lineární fázi (tj. v čase, kdy se podíl časově závislé clearance snížil na zanedbatelnou hodnotu) je podle populační farmakokinetické analýzy 6,54 dne (95% CI = 3,74 – 9,41).

Zvláštní populace

Starší pacienti

V populační farmakokinetické analýze nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi pacienty ve věku 65 let a starších a pacienty ve věku do 65 let.

Porucha funkce ledvin

Podle populační farmakokinetické analýzy glofitamabu clearance kreatininu neovlivňuje farmakokinetiku glofitamabu. Farmakokinetika glofitamabu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl } 30 \text{ až } < 90 \text{ ml/min}$) se podobala farmakokinetice glofitamabu u pacientů s normální funkcí ledvin. Nebyly provedeny žádné studie přípravku Columvi u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater podle populačních farmakokinetických analýz neovlivňuje farmakokinetiku glofitamabu. Farmakokinetika glofitamabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $> 1 \text{ až } \leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo $\text{AST} > \text{ULN}$) se podobala farmakokinetice glofitamabu u pacientů s normální funkcí jater. Nebyly provedeny žádné studie přípravku Columvi u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

Vliv věku, pohlaví a tělesné hmotnosti

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice glofitamabu dané věkem (21 let až 90 let), pohlavím a tělesnou hmotností (31 kg až 148 kg).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie ke stanovení karcinogenního nebo mutagenního potenciálu glofitamabu.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící vliv glofitamabu na fertilitu.

Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící reprodukční a vývojovou toxicitu glofitamabu. Riziko teratogenity je vzhledem k malému průchodu protilátek placentou během prvního trimestru, mechanismu účinku glofitamabu (deplece B lymfocytů, aktivace T lymfocytů závislá na cíli a uvolňování cytokinů), dostupným údajům o bezpečnosti glofitamabu a údajům o jiných protilátkách vůči CD20 nízké. Déletrvající deplece B lymfocytů může zvyšovat riziko oportunní infekce, která může vést ke ztrátě plodu. Přechodný výskyt CRS spojený s podáním přípravku Columvi může být také škodlivý pro plod (viz bod 4.6).

Systémová toxicita

Ve studii s makaky jávskými měla zvířata s těžkým CRS po jednorázové intravenózní dávce glofitamabu (0,1 mg/kg) bez předléčby obinutuzumabem eroze v gastrointestinálním traktu a infiltráty zánětlivých buněk ve slezině a jaterních sinusoidách a sporadicky v některých dalších orgánech. Infiltráty zánětlivých buněk byly pravděpodobně důsledkem aktivace imunitních buněk vyvolané cytokiny. Předléčba obinutuzumabem, která vedla k depleci B lymfocytů v periferní krvi a lymfoidní tkáni, zmírnila uvolňování cytokinů vyvolané glofitamabem a související nežádoucí účinky. Umožnila tak podat makakům jávským nejméně desetinásobně vyšší dávky glofitamabu (1 mg/kg), po kterých bylo dosaženo $C_{\max}$ až 3,74x vyšší, než je $C_{\max}$ dosažená u člověka po podání doporučené dávky 30 mg.

Všechny příhody byly považovány za farmakologicky zprostředkované a reverzibilní účinky. Studie delší než 4 týdny nebyly provedeny, protože glofitamab je u makaků jávských vysoce imunogenní a docházelo ke ztrátě expozice a ztrátě farmakologického účinku.

Vzhledem k tomu, že všichni pacienti s relabující nebo refrakterní DLBCL, kteří budou léčeni, byli již dříve vystaveni léčbě anti-CD20, bude mít většina z nich před léčbou obinutuzumabem pravděpodobně nízké hladiny cirkulujících B lymfocytů v důsledku reziduálních účinků předchozí léčby anti-CD20. Model se zvířaty bez předchozí léčby rituximabem (nebo jinou anti-CD20) proto nemusí plně odrážet klinický kontext.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Sacharóza
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

30 měsíců.

Naředěný roztok k intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita byla stanovena na maximální dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 24 hodin při teplotě 30 °C s následující maximální délkou infuze 8 hodin.

Z mikrobiologického hlediska je třeba naředěný roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání před použitím nese uživatel a doba normálně nemá překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po naředění léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Columvi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok

2,5 ml koncentrátu pro infuzní roztok v 6ml injekční lahvičce (bezbarvé sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž).

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Columvi 10 mg koncentrát pro infuzní roztok

10 ml koncentrátu pro infuzní roztok v 15ml injekční lahvičce (bezbarvé sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž).

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Naředěný roztok přípravku Columvi může být podán intravenózní infuzí prostřednictvím infuzního vaku nebo pomocí stříkačky.

Návod k naředění

- Přípravek Columvi neobsahuje konzervanty a je určen k podání výhradně jediné dávky.
- Naředění přípravku Columvi musí provést zdravotnický pracovník aseptickou technikou před intravenózním podáním.
- Před podáním zkontrolujte pohledem, že přípravek Columvi neobsahuje pevné částice a nemá změněnou barvu. Přípravek Columvi je bezbarvý, čirý roztok. Injekční lahvičku s roztokem, který je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje pevné částice, zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z infuzního vaku odpovídající injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) v objemu uvedeném v tabulce 7 a zlikvidujte ho.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky koncentrát přípravku Columvi v objemu potřebném k příslušné dávce (viz tabulka 7) a přepravte jej do infuzního vaku. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Konečná koncentrace glofitamabu po naředění musí být 0,1 mg/ml až 0,6 mg/ml.

- Opatrně převraťte infuzní vak, aby se roztok smísil, ale nepěnil. Vakem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.
- Před zahájením intravenózní infuze uchovávejte infuzní vak při pokojové teplotě (25 °C).
- Při podávání přípravku Columvi infuzí injekční stříkačkou natáhněte celý obsah infuzního vaku do stříkačky. Alternativně lze k přípravě dávky pro infuzi pomocí stříkačkové (injekční) pumpy použít dvě injekční stříkačky s konektorem.

Tabulka 7. Ředění přípravku Columvi pro infuzi

Podávaná dávka přípravku Columvi	Objem infuzního vaku	Objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) určený k odebrání a likvidaci	Objem koncentráту přípravku Columvi určený k přidání
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

Podání

Podávejte pouze jako intravenózní infuzi.

Nepodávejte jako rychlou (push) intravenózní injekci nebo bolus.

Podávejte jako intravenózní infuzi samostatnou infuzní linkou pomocí intravenózního infuzního vaku nebo pomocí injekční stříkačky, v obou případech za použití pumpy po dobu maximálně 8 hodin.

Infuzní vak nebo injekční stříkačka s přípravkem Columvi se může vyprázdnit před dosažením doporučené doby trvání infuze. Abyste zajistili podání celé dávky přípravku Columvi, propláchněte infuzní linku tak, že vyprázdněný infuzní vak nebo injekční stříkačku s přípravkem Columvi nahradíte infuzním vakem nebo injekční stříkačkou obsahujícím injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) připojeným ke stejné infuzní lince. Pokračujte v infuzi stejnou rychlostí, dokud nebude dosaženo doporučené doby trvání infuze podle tabulky 2.

Inkompatibility

K ředění přípravku Columvi lze použít pouze injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%), protože jiná rozpouštědla nebyla hodnocena.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) je přípravek Columvi kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo polyolefinu bez PVC. Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) je přípravek Columvi kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi vyrobenými z PVC.

Po naředění 0,9% nebo 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného je přípravek Columvi kompatibilní s injekčními stříkačkami vyrobenými z PP.

Inkompatibility s infuzními soupravami s kontaktními povrchy z polyuretanu (PUR), PVC, PE, polybutadienu (PBD), polyeteruretanu (PEU), polykarbonátu (PC), silikonu, polytetrafluoretylenu (PTFE) nebo akrylonitril-butadien-styrenu (ABS) a membránovými in-line filtry vyrobenými

z polyethersulfonu (PES) nebo polysulfonu nebyly zjištěny. Použití membránových in-line filtrů je volitelné.

Likvidace

Injekční lahvička s přípravkem Columvi je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. července 2023
Datum posledního prodloužení registrace: 27. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Roche Diagnostics GmbH,
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- ### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Columvi na trh v jednotlivých členských státech EU se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným orgánem státní správy na obsahu a formátu edukačního programu včetně komunikačních prostředků, způsobů distribuce a všech ostatních aspektech programu.

Cílem edukačního programu je:

- poučit lékaře, že mají každému pacientovi vydat kartu pacienta a seznámit pacienta s jejím obsahem, který zahrnuje přehled příznaků CRS a ICANS a pokyny pro pacienta, aby v případě jejich výskytu okamžitě vyhledal lékaře.
- poučit pacienty, aby v případě výskytu příznaků CRS a/nebo ICANS okamžitě vyhledali lékaře.
- poučit lékaře o riziku znovuvzplanutí nádorového onemocnění a jeho projevech.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí v každém členském státu EU, kde je přípravek Columvi uváděn na trh, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá, že by mohli předepisovat, vydávat nebo používat přípravek Columvi, obdrželi edukační materiál s následujícím obsahem:

- popis znovuvzplanutí nádorového onemocnění a informace o časném záchytu, odpovídající diagnostice a sledování znovuvzplanutí nádorového onemocnění.
- poučení, že mají každému pacientovi vydat kartu pacienta s přehledem příznaků CRS a ICANS a s pokyny pro pacienta, aby v případě jejich výskytu okamžitě vyhledal lékaře.

Všichni pacienti musí před podáním přípravku Columvi obdržet kartu pacienta, která bude mít následující základní náležitosti:

- kontaktní údaje lékaře, který přípravek Columvi předepsal.
- přehled příznaků CRS a ICANS a pokyny pro pacienta, aby v případě jejich výskytu okamžitě vyhledal lékaře.
- poučení, že je třeba, aby pacient měl kartu pacienta neustále při sobě a předložil ji každému zdravotnickému pracovníkovi, který mu bude poskytovat péči (např. lékaři na pohotovosti apod.).
- informaci pro ošetřujícího lékaře, že léčba glofitamabem je spojena s rizikem CRS a ICANS.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci předloží aktualizovanou zprávu o klinickém hodnocení s výsledky nejméně dvouletého následného sledování po konci léčby posledního pacienta zařazeného do primární bezpečnostní populace ze studie NP30179 v rozsahu podle EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
Držitel rozhodnutí o registraci předloží jako další důkazy účinnosti a bezpečnosti glofitamabu v indikaci DLBCL výsledky studie GO41944 – otevřená, multicentrická, randomizovaná studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost glofitamabu v kombinaci s gemcitabinem a oxaliplatinou u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL.	Q4 2024

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Columvi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok
glofitamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 2,5 ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg glofitamabu o koncentraci 1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

2,5 mg/2,5 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

K jednorázovému použití

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Injekční lahvičkou netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1742/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Columvi 2,5 mg sterilní koncentrát pro infuzní roztok
glofitamab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 mg/2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Columvi 10 mg koncentrát pro infuzní roztok
glofitamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 10 mg glofitamabu o koncentraci 1 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
10 mg/10 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
K jednorázovému použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvičkou netřepejte

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1742/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Columvi 10 mg sterilní koncentrát pro infuzní roztok
glofitamab
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Columvi 2,5 mg koncentrát pro infuzní roztok Columvi 10 mg koncentrát pro infuzní roztok glofitamab

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
 - Lékař Vám vydá kartu pacienta. Pečlivě se seznamte s pokyny v kartě pacienta a řiďte se jimi. Kartu pacienta musíte mít neustále u sebe.
 - Kartu pacienta předložte při každé návštěvě lékaře nebo zdravotní sestry nebo při hospitalizaci.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Columvi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Columvi používat
3. Jak se přípravek Columvi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Columvi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Columvi a k čemu se používá

Co je přípravek Columvi

Přípravek Columvi je protinádorový lék obsahující léčivou látku glofitamab.

K čemu se přípravek Columvi používá

Přípravek Columvi se používá k léčbě dospělých s nádorovým onemocněním, které se nazývá difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL). Přípravek se používá k léčbě nádorového onemocnění, které:

- se vrátilo (relabuje) nebo
- neodpovědělo na předchozí léčbu.

Difuzní velkobuněčný B-lymfom je nádorové onemocnění části imunitního systému (obránného systému těla).

- Postihuje druh bílých krvinek nazývaných B lymfocyty.
- Při DLBCL dochází k nekontrolovanému množení B lymfocytů, které se hromadí v tkáních.

Jak přípravek Columvi působí

- Léčivá látka v přípravku Columvi, glofitamab, je bispecifická monoklonální protilátka, druh bílkoviny, která se v těle váže na dva konkrétní cíle. Váže se na určitou bílkovinu na povrchu B lymfocytů včetně nádorových B lymfocytů a zároveň na další bílkovinu na povrchu

T lymfocytů (dalšího druhu bílých krvinek). Tím se aktivují T lymfocyty, které se množí. To vede k likvidaci B lymfocytů včetně nádorových buněk.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Columvi používat

Nepoužívejte přípravek Columvi

- jestliže jste alergický(á) na glofitamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na obinutuzumab, další lék podávaný před zahájením léčby přípravkem Columvi (viz také bod 3 „Jak se přípravek Columvi používá“), nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás týká cokoli z výše uvedeného, poraďte se před podáním přípravku Columvi se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Columvi se poraďte se svým lékařem, jestliže

- máte infekci
- máte dlouhodobou (chronickou) infekci nebo opakující se (rekurentní) infekci
- máte jakékoli potíže s ledvinami, játry nebo srdcem
- plánujete v blízké budoucnosti očkování.

Jestliže pro Vás platí cokoli z výše uvedeného jistý(á), poraďte se před podáním přípravku Columvi se svým lékařem.

Věnujte pozornost závažným nežádoucím účinkům.

Některé nežádoucí účinky přípravku Columvi jsou závažné a mohou v některých případech být život ohrožující. Tyto nežádoucí účinky se mohou vyskytnout kdykoli během léčby přípravkem Columvi.

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Columvi vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, **sdělte to okamžitě svému lékaři**. Příznaky jednotlivých nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodu 4.

- **Syndrom z uvolnění cytokinů:** přehnaný zánětlivý stav spojený s léky, které podporují T lymfocyty, charakterizovaný horečkou a poruchou více orgánů v těle. Výskyt syndromu z uvolnění cytokinů je pravděpodobnější během cyklu 1 po podání přípravku Columvi (viz bod 3 „Jak se přípravek Columvi používá“). Je zapotřebí pečlivé sledování. Před každou infuzí můžete dostat léky ke zmírnění případných nežádoucích účinků syndromu z uvolnění cytokinů.
- **Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami:** účinky na nervový systém. K příznakům patří zmatenost, dezorientace, snížená pozornost, epileptický záchvat nebo potíže s psaním a/nebo mluvením. Je zapotřebí pečlivé sledování.
- **Syndrom nádorového rozpadu:** u některých pacientů se mohou neobvykle zvýšit hladiny některých minerálů v krvi (např. draslík nebo kyselina močová); jedná se o důsledek rychlého rozpadu nádorových buněk během léčby. Lékař nebo zdravotní sestra Vám provedou krevní rozbory ke kontrole tohoto stavu. Před každou infuzí je třeba zajistit dostatečné zavodnění organismu a mohou Vám být podány léky ke snížení vysokých hladin kyseliny močové. To může přispět ke zmírnění případných nežádoucích účinků syndromu nádorového rozpadu.
- **Znovuzplanutí nádorového onemocnění:** odpověď imunitního systému na některé léky, která se podobá/zdánlivě podobá zhoršení nádorového onemocnění.
- **Infekce:** mohou se u Vás projevit známky infekce, které se mohou lišit podle oblasti postižené infekcí.

Jestliže se u Vás vyskytnou nebo jestliže se domníváte, že se u Vás vyskytly kterékoli z těchto příznaků, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Lékař může:

- podat jiné léky ke zmírnění příznaků a zabránění vzniku komplikací,
- přechodně přerušit léčbu,
- trvale ukončit léčbu.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nemá podávat dětem do 18 let. U této věkové skupiny nebyl přípravek Columvi hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Columvi

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu nebo rostlinných přípravků.

Těhotenství a antikoncepce

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Pokud jste těhotná, přípravek Columvi nepoužívejte. Přípravek Columvi by totiž mohl poškodit nenarozené dítě.
- Můžete-li otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Columvi a 2 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.
- Případné otěhotnění během léčby přípravkem Columvi okamžitě oznamte svému lékaři.

Kojení

Během léčby přípravkem Columvi a nejméně 2 měsíce od poslední dávky nekojte. Není totiž známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka a zda by tak mohl poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Columvi může ovlivnit Vaši schopnost řídit, jet na kole nebo používat nástroje či obsluhovat stroje.

Neřid'te, nepoužívejte nástroje či neobsluhujte stroje po dobu nejméně 48 hodin po podání každé z prvních dvou dávek přípravku Columvi, nebo pokud se u Vás objeví příznaky syndromu neurotoxicity souvisejícího s imunitními efektorovými buňkami (jako je zmatenost, dezorientace, snížená pozornost, epileptický záchvat nebo potíže s psaním a/nebo mluvením) a/nebo příznaky syndromu z uvolnění cytokinů (např. horečka, rychlý srdeční tep, závrať nebo točení hlavy, zimnice nebo dušnost). Pokud se u Vás takové příznaky objeví, vyhněte se uvedeným činnostem a obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka. Více informací o nežádoucích účincích viz bod 4.

Přípravek Columvi obsahuje polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,25 mg polysorbátu 20 v jedné 2,5ml injekční lahvičce a 5 mg polysorbátu 20 v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Columvi používá

Přípravek Columvi se podává v nemocnici nebo ve zdravotnickém zařízení pod dohledem lékaře s praxí v léčbě nádorových onemocnění.

Přípravky, které se podávají před přípravkem Columvi

- **Sedm dnů před zahájením léčby přípravkem Columvi** Vám bude podán další lék, obinutuzumab, který sníží počet B lymfocytů v krvi.
- **V době 30 až 60 minut před podáním přípravku Columvi** můžete dostat další léky (tzv. premedikace) k omezení reakcí spojených se syndromem z uvolnění cytokinů. Může se jednat o následující léky:
 - kortikosteroid, např. dexamethason
 - lék proti horečce, např. paracetamol
 - antihistaminikum, např. difenhydramin

V jakém množství a jak často se přípravek Columvi podává

Můžete absolvovat až 12 cyklů léčby přípravkem Columvi. Každý cyklus trvá 21 dnů. Lékař zahájí léčbu přípravkem Columvi v nízké dávce, kterou bude postupně zvyšovat až na plnou dávku.

Plán léčby je obvykle následující.

Cyklus 1: předléčba a 2 nízké dávky přípravku Columvi během 21 dnů:

- den 1 – předléčba obinutuzumabem
- den 8 – počáteční dávka 2,5 mg přípravku Columvi
- den 15 – prostřední dávka 10 mg přípravku Columvi.

Cyklus 2 až cyklus 12: pouze jedna dávka během každých 21 dnů:

- den 1 – plná dávka 30 mg přípravku Columvi.

Jak se přípravek Columvi používá a sleduje

Přípravek Columvi se podává do žíly (tzv. intravenózní infuze). Lékař určí podle dosavadní odpovědi na léčbu, jak dlouho se bude infuze podávat.

- První infuze se podává po dobu 4 hodin. Lékař Vás bude během první infuze a po dobu 10 hodin po konci infuze pečlivě sledovat k zachycení případných známek nebo příznaků syndromu z uvolnění cytokinů.
- V případě následných infuzí může lékař rozhodnout, že je třeba Vás po konci infuze sledovat. Sledování bude nezbytné v případě, že se u Vás po předchozí dávce vyskytl středně těžký až těžký syndrom z uvolnění cytokinů.
- Pokud se u Vás syndrom z uvolnění cytokinů nevyskytne po 3 dávkách, lékař může zkrátit dobu podávání následných infuzí na 2 hodiny.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Columvi

Jestliže vynecháte návštěvu u lékaře, okamžitě si sjednejte další. Je velice důležité nevynechat žádnou dávku, aby byla léčba bezpečná a plně účinná.

Před ukončením léčby přípravkem Columvi

Před ukončením léčby se poraďte s lékařem. Při ukončení léčby bez rady s lékařem by se Váš stav mohl zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, **sdělte to okamžitě svému lékaři**, protože můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči.

- **Syndrom z uvolnění cytokinů (velmi časté):** k příznakům mohou kromě dalších patřit horečka, rychlý srdeční tep, závrať nebo točení hlavy, pocit na zvracení, bolest hlavy, vyrážka, zmatenost, zimnice, dušnost
- **Syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (časté):** k příznakům mohou kromě dalších patřit zmatenost, dezorientace, snížená pozornost, epileptické záchvaty nebo potíže s psaním a/nebo mluvením
- **Infekce (velmi časté):** k příznakům mohou kromě dalších patřit horečka, zimnice, potíže s dýcháním, palčivá bolest při močení
- **Znovuvzplanutí nádorového onemocnění (velmi časté):** k příznakům mohou kromě dalších patřit citlivé zduření mízních uzlin, bolest na hrudi, potíže s dýcháním, bolest v místě nádoru
- **Syndrom nádorového rozpadu (časté):** k příznakům mohou kromě dalších patřit slabost, dušnost, zmatenost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče

Další nežádoucí účinky

Výskyt nebo zhoršení kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků okamžitě oznamte lékaři nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- snížení hodnot naměřených při rozbořech krve:
 - neutrofily (druh bílých krvinek; neutropenie) – pokles počtu může vyvolat horečku nebo jakékoli příznaky infekce
 - červené krvinky (anemie) – pokles počtu může vyvolat únavu, celkový pocit nemoci a zblednutí kůže
 - krevní destičky (druh krevních buněk; trombocytopenie) – pokles počtu může vyvolat tvorbu modřin nebo krvácení
- horečka
- snížení hodnot naměřených při rozbořech krve: fosforečnany, hořčík, vápník nebo draslík
- vyrážka
- zácpa
- průjem
- pocit na zvracení (nauzea)
- virové infekce, např. plicní infekce, pásový opar
- bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- nízké hladiny sodíku naměřené při rozbořech krve, které mohou vyvolat únavu, svalové záškuby nebo křeče
- zvýšené hladiny jaterních enzymů a bilirubinu (žlutá látka v krvi) naměřené při rozbořech krve, které mohou vyvolat zežloutnutí kůže nebo očí a tmavé zbarvení moči
- bakteriální infekce, např. infekce močových cest, infekce zažívacího ústrojí a infekce v okolí zažívacího ústrojí
- mykotická infekce
- nosní a krční infekce (infekce horních cest dýchacích)

- plicní infekce, např. zánět průdušek nebo zápal plic (infekce dolních cest dýchacích), které mohou vyvolat horečku, kašel a potíže s dýcháním
- otrava krve (seps), která může vyvolat horečku, zimnici a zmatenost
- nízké hladiny lymfocytů (druh bílých krvinek; lymfopenie) naměřené při rozbořech krve
- horečka s nízkým počtem neutrofilů (febrilní neutropenie)
- zvracení
- krvácení do žaludku nebo střeva (gastrointestinální krvácení), které může vyvolat zčernání stolice nebo zvracení krve
- zmatenost
- třes
- spavost

Méně časté (mohou postihnout méně než 1 ze 100 osob)

- otok míchy (myelitida), který může vyvolat svalovou slabost nebo necitlivost

Výskyt nebo zhoršení kteréhokoli z výše uvedených nežádoucích účinků okamžitě oznamte lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Columvi uchovávat

Za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci zbylého přípravku odpovídá lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje pevné částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Columvi obsahuje

- Léčivou látkou je glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 miligramu glofitamabu (ve 2,5 ml koncentrátu) o koncentraci 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: jedna injekční lahvička obsahuje 10 miligramů glofitamabu (v 10 ml koncentrátu) o koncentraci 1 mg/ml.
- Dalšími pomocnými látkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Columvi obsahuje polysorbáty“).

Jak přípravek Columvi vypadá a co obsahuje toto balení

Columvi koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát) je bezbarvý, čirý roztok dodávaný ve skleněné injekční lahvičce.

Balení přípravku Columvi obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11
България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland, L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Naředěný roztok přípravku Columvi může být podán intravenózní infuzí prostřednictvím infuzního vaku nebo pomocí stříkačky.

Přípravek Columvi musí být podán intravenózní infuzí samostatnou infuzní linkou. Nesmí být podáván intravenózní rychlou (push) ani bolusovou injekcí.

Návod k naředění přípravku Columvi před podáním je uveden níže.

Návod k naředění

- Přípravek Columvi neobsahuje konzervanty a je určen k podání výhradně jednorázové dávky.
- Naředění přípravku Columvi musí provést zdravotnický pracovník aseptickou technikou před intravenózním podáním.
- Injekční lahvičkou netřepejte. Před podáním zkontrolujte pohledem, že přípravek Columvi neobsahuje pevné částice a nemá změněnou barvu. Přípravek Columvi je bezbarvý, čirý roztok. Injekční lahvičku s roztokem, který je zakalený, změnil barvu nebo obsahuje pevné částice, zlikvidujte.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z infuzního vaku injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) v objemu uvedeném v tabulce 1 a zlikvidujte ho.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky koncentrát přípravku Columvi v objemu potřebném k příslušné dávce (viz následující tabulka 1) a přepravte jej do infuzního vaku. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Konečná koncentrace glofitamabu po naředění musí být 0,1 mg/ml až 0,6 mg/ml.
- Opatrně převraťte infuzní vak, aby se roztok smísil, ale nepěnil. Vakem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.
- Před zahájením intravenózní infuze uchovávejte infuzní vak při pokojové teplotě (25 °C).
- Při podávání přípravku Columvi infuzí injekční stříkačkou natáhněte celý obsah infuzního vaku do stříkačky. Alternativně lze k přípravě dávky pro infuzi pomocí stříkačkové (injekční) pumpy použít dvě injekční stříkačky s konektorem.

Tabulka 1. Ředění přípravku Columvi pro infuzi

Podávaná dávka přípravku Columvi	Objem infuzního vaku	Objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) určený k odebrání a likvidaci	Objem koncentráту přípravku Columvi určený k přidání
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

Podání

Podávejte pouze jako intravenózní infuzi.

Nepodávejte jako rychlou (push) intravenózní injekci nebo bolus.

Podávejte jako intravenózní infuzi samostatnou infuzní linkou pomocí intravenózního infuzního vaku nebo pomocí injekční stříkačky, v obou případech za použití pumpy po dobu maximálně 8 hodin.

Infuzní vak nebo injekční stříkačka s přípravkem Columvi se může vyprázdnit před dosažením doporučené doby trvání infuze. Abyste zajistili podání celé dávky přípravku Columvi, propláchněte infuzní linku tak, že vyprázdněný infuzní vak nebo injekční stříkačku s přípravkem Columvi nahradíte infuzním vakem nebo injekční stříkačkou obsahujícím injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 4,5 mg/ml (0,45%) připojeným ke stejné infuzní lince. Pokračujte v infuzi stejnou rychlostí, dokud nebude dosaženo doporučené doby trvání infuze.

Inkompatibility

K naředění přípravku Columvi lze použít pouze injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%), protože jiná rozpouštědla nebyla hodnocena.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) je přípravek Columvi kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) nebo polyolefinu bez PVC. Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) je přípravek Columvi kompatibilní s vaky pro intravenózní infuzi vyrobenými z PVC.

Po naředění 0,9% nebo 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného je přípravek Columvi kompatibilní s injekčními stříkačkami vyrobenými z PP.

Inkompatibility s infuzními soupravami s kontaktními povrchy z polyuretanu (PUR), PVC, PE, polybutadienu (PBD), polyeteruretanu (PEU), polykarbonátu (PC), silikonu, polytetrafluoretylenu (PTFE) nebo akrylonitril-butadien-styrenu (ABS) a membránovými in-line filtry vyrobenými z polyethersulfonu (PES) nebo polysulfonu nebyly zjištěny. Použití membránových in-line filtrů je volitelné.

Naředěný roztok k intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita byly stanoveny na maximální dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 24 hodin při teplotě 30 °C s následující maximální délkou infuze 8 hodin.

Z mikrobiologického hlediska je třeba naředěný roztok použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchovávání před použitím nese uživatel a doba normálně nemá překročit 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Likvidace

Injekční lahvička s přípravkem Columvi je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.