

**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 křečička čínského (CHO).

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).

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).

### Předléčba obinutuzumabem

Ve studii NP30179 byla všem pacientům podána jako předléčba 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
<b>Cyklus 1 (den 8, den 15), cyklus 2 (den 1), cyklus 3 (den 1)</b>	všichni pacienti	intravenózní glukokortikoid <sup>1</sup>	dokončit nejméně 1 hodinu před infuzí přípravku Columvi
		perorální analgetikum / antipyretikum <sup>2</sup>	nejméně 30 minut před infuzí přípravku Columvi
		antihistaminikum <sup>3</sup>	
<b>Všechny následné infuze</b>	všichni pacienti	perorální analgetikum / antipyretikum <sup>2</sup>	nejméně 30 minut před infuzí přípravku Columvi
		antihistaminikum <sup>3</sup>	
	pacienti s CRS při předchozí dávce	intravenózní glukokortikoid <sup>1,4</sup>	dokončit nejméně 1 hodinu před infuzí přípravku Columvi

<sup>1</sup> 20 mg dexamethasonu nebo 100 mg prednisonu/prednisolonu nebo 80 mg methylprednisolonu

<sup>2</sup> např. 1 000 mg paracetamolu

<sup>3</sup> např. 50 mg difenhydraminu

<sup>4</sup> 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 předléčby 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
<b>Cyklus 1</b> (předléčba a postupné navyšování dávky)	den 1	předléčba obinutuzumabem <sup>1</sup>	
	den 8	2,5 mg	4 hodiny <sup>2</sup>
	den 15	10 mg	
<b>Cyklus 2</b>	den 1	30 mg	
<b>Cyklus 3 až 12</b>	den 1	30 mg	2 hodiny <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Viz výše uvedená „Předléčba obinutuzumabem“.

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

<sup>3</sup> 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  $\geq 2$  při předchozí infuzi je třeba po skončení infuze sledovat (viz tabulka 3 v bodu 4.2).

Všichni pacienti mají být poučeni o riziku, známkách a příznacích CRS a o nutnosti okamžitě se obrátit na poskytovatele zdravotní péče v případě, že se u nich vyskytnou známky a příznaky CRS (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 <sup>1</sup>	Léčba CRS	Při další plánované infuzi přípravku Columvi
<b>Stupeň 1</b> horečka $\geq 38$ °C	<p>Při výskytu CRS během infuze:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• přerušete infuzi a zahajte léčbu příznaků</li><li>• po odeznění příznaků znovu zahajte infuzi s nižší rychlostí</li><li>• při opakovaném výskytu příznaků podávanou infuzi ukončete</li></ul> <p>Při výskytu CRS po infuzi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zahajte léčbu příznaků</li></ul> <p>Pokud CRS trvá déle než 48 hodin po zahájení léčby příznaků:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zvažte podání kortikosteroidů<sup>3</sup></li><li>• zvažte podání tocilizumabu<sup>4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí</li><li>• zvažte zpomalení infuze<sup>2</sup></li></ul>
<b>Stupeň 2</b> horečka $\geq 38$ °C a/nebo hypotenze nevyžadující podání vazopresorů a/nebo hypoxie vyžadující nízkoprůtokový kyslík aplikovaný nosní kanylou nebo metodou „blow-by“	<p>Při výskytu CRS během infuze:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ukončete infuzi a zahajte léčbu příznaků</li><li>• podejte kortikosteroidy<sup>3</sup></li><li>• zvažte podání tocilizumabu<sup>4</sup></li></ul> <p>Při výskytu CRS po infuzi:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zahajte léčbu příznaků</li><li>• podejte kortikosteroidy<sup>3</sup></li><li>• zvažte podání tocilizumabu<sup>4</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí</li><li>• zvažte zpomalení infuze<sup>2</sup></li><li>• po infuzi pacienti sledujte<sup>5,6</sup></li></ul>
<b>Stupeň 2: použití tocilizumabu</b> Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu během 6 týdnů. Pokud tocilizumab dosud nebyl podán nebo pokud byla v posledních 6 týdnech podána 1 dávka tocilizumabu: <ul style="list-style-type: none"><li>• podejte první dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li><li>• nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení: podejte druhou dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li><li>• po 2 dávkách tocilizumabu: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii</li></ul> Pokud byly v posledních 6 týdnech podány 2 dávky tocilizumabu: <ul style="list-style-type: none"><li>• podejte pouze jednu dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li><li>• nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii</li></ul>		

Stupeň <sup>1</sup>	Léčba CRS	Při další plánované infuzi přípravku Columvi
<p><b>Stupeň 3</b> horečka <math>\geq 38</math> °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)</p>	<p>Při výskytu CRS během infuze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ukončete infuzi a zahajte léčbu příznaků</li> <li>• podejte kortikosteroidy<sup>3</sup></li> <li>• podejte tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul> <p>Při výskytu CRS po infuzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zahajte léčbu příznaků</li> <li>• podejte kortikosteroidy<sup>3</sup></li> <li>• podejte tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• příznaky musí ustoupit nejméně 72 hodin před další infuzí</li> <li>• zvažte zpomalení infuze<sup>2</sup></li> <li>• po infuzi pacienty sledujte<sup>5,6</sup></li> <li>• při opakovaném výskytu CRS stupně <math>\geq 3</math> při následné infuzi infuzi okamžitě ukončete a natrvalo ukončete podávání přípravku Columvi</li> </ul>
<p><b>Stupeň 4</b> horečka <math>\geq 38</math> °C a/nebo hypotenze vyžadující podání více vazopresorů (bez vazopresinu) a/nebo hypotenze vyžadující přetlakovou plicní ventilaci (např. CPAP, BiPAP, intubace a mechanická ventilace)</p>	<p>Při výskytu CRS během infuze nebo po infuzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• přípravek Columvi trvale vysaďte a zahajte léčbu příznaků</li> <li>• podejte kortikosteroidy<sup>3</sup></li> <li>• podejte tocilizumab<sup>4</sup></li> </ul>	
<p><b>Stupeň 3 a stupeň 4: použití tocilizumabu</b> Nepřekračujte 3 dávky tocilizumabu během 6 týdnů.</p> <p>Pokud tocilizumab dosud nebyl podán nebo pokud byla v posledních 6 týdnech podána 1 dávka tocilizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podejte první dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li> <li>• nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení nebo při rychlé progresi CRS: podejte druhou dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li> <li>• po 2 dávkách tocilizumabu: zvažte jiný přípravek proti cytokinům a/nebo jiné imunosupresivum</li> </ul> <p>Pokud byly v posledních 6 týdnech podány 2 dávky tocilizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podejte pouze jednu dávku tocilizumabu<sup>4</sup></li> <li>• nedošlo-li do 8 hodin ke zlepšení nebo při rychlé progresi CRS: zvažte jinou anticytokinovou a/nebo jinou imunosupresivní terapii</li> </ul>		

<sup>1</sup> Klasifikační kritéria podle konzenzu American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) (Lee 2019).

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

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

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

<sup>5</sup> Ve studii NP30179 se CRS stupně  $\geq 2$  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.

<sup>6</sup> Ve studii NP30179 se CRS stupně  $\geq 2$  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.

### 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.

Naředení 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 naředení 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 předléčeni 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).

### Karta pacienta

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

### **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 poučít o možném riziku pro plod. Pacientky je třeba poučít, 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 poučít, 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 malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty s příznaky neurologických nežádoucích účinků a/nebo CRS (horečka, tachykardie, hypotenze, zimnice, hypoxie) je třeba poučít, že do odeznění příznaků nemají 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 4 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 4. 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
<b>Infekce a infestace</b>	virové infekce <sup>1</sup>	velmi časté	časté*
	bakteriální infekce <sup>2</sup>	časté	časté
	infekce horních cest dýchacích <sup>3</sup>	časté	velmi vzácné**
	seps <sup>4</sup>	časté	časté*
	infekce dolních cest dýchacích <sup>5</sup>	časté	velmi vzácné**
	pneumonie	časté	méně časté
	infekce močových cest <sup>6</sup>	časté	méně časté
	mykotické infekce <sup>7</sup>	časté	velmi vzácné**
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	znovuvzplanutí nádorového onemocnění	velmi časté	časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	neutropenie	velmi časté	velmi časté
	anemie	velmi časté	časté
	trombocytopenie	velmi časté	časté
	lymfopenie	časté	časté
	febrilní neutropenie <sup>8</sup>	časté	časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>	syndrom z uvolnění cytokinů <sup>9</sup>	velmi časté	časté
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	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
<b>Psychiatrické poruchy</b>	stav zmatenosti	časté	velmi vzácné**
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	velmi časté	velmi vzácné**
	somnolence	časté	méně časté
	tremor	časté	velmi vzácné**
	myelitida <sup>10</sup>	méně časté	méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	zácpa	velmi časté	velmi vzácné**
	průjem	velmi časté	velmi vzácné**
	nauzea	velmi časté	velmi vzácné**
	gastrointestinální krvácení <sup>11</sup>	časté	časté
	zvracení	časté	velmi vzácné**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupeň 3 až 4
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka <sup>12</sup>	velmi časté	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	horečka	velmi časté	velmi vzácné**
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.

- <sup>1</sup> Zahrnuje covid-19, pneumonii spojenou s covidem-19, herpes zoster, chřipku a herpes zoster ophthalmicus.
- <sup>2</sup> Zahrnuje 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.
- <sup>3</sup> Zahrnuje infekci horních cest dýchacích, zánět vedlejších nosních dutin, zánět nosohltanu, chronický zánět vedlejších nosních dutin a rýmu.
- <sup>4</sup> Zahrnuje sepsi a septický šok.
- <sup>5</sup> Zahrnuje infekci dolních cest dýchacích a zánět průdušek.
- <sup>6</sup> Zahrnuje infekci močových cest a infekci močových cest vyvolanou bakterií *Escherichia coli*.
- <sup>7</sup> Zahrnuje kandidózu jícnu a kandidózu ústní dutiny.
- <sup>8</sup> Zahrnuje febrilní neutropenii a neutropenickou infekci.
- <sup>9</sup> Na základě klasifikace podle konsenzu ASTCT (Lee 2019).
- <sup>10</sup> Myelitida se vyskytla souběžně s CRS.
- <sup>11</sup> Zahrnuje gastrointestinální krvácení, krvácení do tlustého střeva a krvácení do žaludku.
- <sup>12</sup> Zahrnuje 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$ .

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  $\geq 2$  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. Všech 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).

#### *Závažné infekce*

Ve studii NP30179 byly závažné infekce hlášeny u 15,9 % pacientů. K nejčastějším závažným infekcím hlášeným u  $\geq 2$  % pacientů patřila sepse (4,1 %), covid-19 (3,4 %) a pneumonie spojená s covidem-19 (2,8 %). Úmrtí spojené s infekcí (sepse, 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 (trvajících 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  $\geq 2$  dostali 2 (18,2 %) pacienti analgetika; 6 (54,5 %) pacientů dostalo kortikosteroidy a analgetika včetně derivátů morfinu; 1 (0,9 %) 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  $\geq 2$ . 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: antineoplastika, 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/ $\mu$ 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 navyšování 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 Hodgkinsonským 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 zařazeni 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  $\geq 2$ , 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 / hemofagocytující lymfohistiocytózou, předchozí alogenní transplantací krvetvorných buněk, předchozí transplantací orgánu nebo jaterními aminotransferázami  $\geq 3$  x 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 5.

**Tabulka 5. Přehled účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL**

Cílové parametry účinnosti	Columvi n = 108
<b>Úplná odpověď</b>	
Pacienti s CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	(26,24 – 44,96)
<b>Celková míra odpovědi</b>	
Pacienti s CR nebo PR, n (%)	54 (50,0)
95% CI	(40,22 – 59,78)

<b>Cílové parametry účinnosti</b>	<b>Columvi n = 108</b>
<b>Trvání úplné odpovědi<sup>1</sup></b>	
Medián DOCR, měsíce (95% CI)	NE (18,4 – NE)
Rozmezí, měsíce	0 <sup>2</sup> – 20 <sup>2</sup>
12měsíční DOCR, % (95% CI) <sup>3</sup>	74,6 (59,19 – 89,93)
<b>Trvání odpovědi<sup>4</sup></b>	
Medián trvání, měsíce (95% CI)	14,4 (8,6 – NE)
Rozmezí, měsíce	0 <sup>2</sup> – 20 <sup>2</sup>
<b>Doba do první úplné odpovědi</b>	
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.

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

<sup>2</sup> Cenzorované hodnoty.

<sup>3</sup> Zastoupení pacientů bez příhod na základě odhadů podle Kaplan a Meiera.

<sup>4</sup> 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 (CrCl 30 až < 90 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 až ≤ 1,5 x ULN nebo AST > 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. Déletrvajícím deplecí 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

2 roky.

#### 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

#### 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 6 a zlikvidujte ho.
- Pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky koncentrát přípravku Columvi v objemu potřebném k příslušné dávce (viz tabulka 6) 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).

**Tabulka 6. 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 koncentrátu 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

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.

Inkompatibility s infuzními soupravami s kontaktními povrchy z polyuretanu (PUR), PVC nebo PE 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:

## **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.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **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 pokyny pro pacienta, aby v případě jejich výskytu okamžitě vyhledal lékaře,.
- poučit pacienty, aby v případě výskytu příznaků CRS 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 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 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.

## **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

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

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
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

### KRABIČKA

#### 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 v koncentraci 1 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

#### 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 krabičce, 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

### KRABIČKA

#### 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 v koncentraci 1 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20, voda pro injekci.

#### 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 krabičce, 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 (obraného 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 jakoukoliv jinou složku tohoto přípravku

Pokud si nejste jistý/jistá, 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 jakékoliv potíže s ledvinami, játry nebo srdcem
- plánujete v blízké budoucnosti očkování.

Jestliže pro Vás platí cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý/jistá), 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 kdykoliv během léčby přípravkem Columvi.

Pokud se u Vás během léčby přípravkem Columvi vyskytne kterýkoliv 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 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.
- **Znovuvzplanutí 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 kterékoliv 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 má malý vliv na schopnost řídit, jet na kole nebo používat nástroje či obsluhovat stroje.

Pokud pocítujete jakékoli příznaky, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit, včetně příznaků syndromu z uvolnění cytokinů (např. horečka, rychlý srdeční tep, závrať nebo točení hlavy, zimnice nebo dušnost), neřid'te, nejezd'te na kole ani nepoužívejte žádné nástroje či neobsluhujte žádné stroje, dokud se nebudete cítit lépe. Více informací o nežádoucích účincích viz bod 4.

## **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 následujících 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 poradte 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 kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků, **sdělte to okamžitě svému lékaři**, protože můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči.

- **Syndrom z uvolnění cytokinů (velmi častý):** k příznakům mohou mimo jiné patřit horečka, rychlý srdeční tep, závrať nebo točení hlavy, pocit na zvracení, bolest hlavy, vyrážka, zmatenost, zimnice, dušnost
- **Infekce (velmi časté):** k příznakům mohou mimo jiné patřit horečka, zimnice, potíže s dýcháním, palčivá bolest při močení

- **Znovuvzplanutí nádorového onemocnění (velmi časté):** k příznakům mohou mimo jiné patřit citlivé zduření mízních uzlin, bolest na hrudi, potíže s dýcháním, bolest v místě nádoru
- **Syndrom nádorového rozpadu (častý):** k příznakům mohou mimo jiné patřit slabost, dušnost, zmatenost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče

### Další nežádoucí účinky

Výskyt nebo zhoršení kteréhokoliv 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:
  - neutrofilů (druh bílých krvinek; neutropenie) – pokles počtu může vyvolat horečku nebo jakékoliv 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, zimnice 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 kteréhokoliv 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) v koncentraci 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: jedna injekční lahvička obsahuje 10 miligramů glofitamabu (v 10 ml koncentrátu) v koncentraci 1 mg/ml
- Dalšími pomocnými látkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci.

### 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.

Jedno 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**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**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**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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:

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 6 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 6) 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).

**Tabulka 6. 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

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.

Inkompatibility s infuzními soupravami s kontaktními povrchy z polyuretanu (PUR), PVC nebo PE 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.

**PŘÍLOHA IV**

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ  
EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

### **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.