

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Columvi 2,5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Columvi 2,5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2,5 mg glofitamabot tartalmaz 1 mg/ml koncentrációban, 2,5 ml térfogatú koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg glofitamabot tartalmaz 1 mg/ml koncentrációban, 10 ml térfogatú koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A glofitamab egy humanizált anti-CD20/anti-CD3 bispecifikus monoklonális antitest, amelyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő kínai hörcsög petefészek (Chinese hamster ovary, CHO) sejtekben.

Ismert hatású segédanyagok

1,25 mg (0,5 mg/ml) poliszorbát 20-at tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként.
5 mg (0,5 mg/ml) poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Színtelen, tiszta, pH 5,5 kémhatású és 270-350 mOsmol/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Columvi olyan relabált vagy refrakter, külön nem részletezett diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL NOS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban, akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra (ASCT).

A Columvi relabált vagy refrakter diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, két vagy több vonalbeli szisztémás kezelést követően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Columvi kizárólag olyan egészségügyi szakember felügyelete mellett adható, aki tapasztalattal

rendelkezik a daganatos betegségek diagnosztikájában és terápiájában, és aki számára hozzáférhető a megfelelő orvosi támogatás a citokin-felszabadulási szindrómával (cytokine release syndrome, CRS) és az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómával (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) összefüggő súlyos reakciók kezeléséhez.

Az 1. és 2. ciklusban, a Columvi infúzió beadása előtt legalább 1 adag, felhasználásra kész tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia arra az esetre, ha CRS alakulna ki. A tocilizumab egy további adagjához szintén hozzáférést kell biztosítani az előző tocilizumab adag alkalmazását követő 8 órán belül (lásd 4.4 pont).

Előkezelés obinutuzumabbal

Az NP30179 és a GO41944 (STARGLO) vizsgálatokban minden beteg előkezelésként kapott egy egyszeri 1000 mg-os obinutuzumab dózist az 1. ciklus 1. napján (7 nappal a Columvi-kezelés megkezdése előtt), hogy csökkentse a keringő és lymphoid B sejtek számát (lásd 2. táblázat, *Késleltetve beadott vagy kihagyott adagok*, és 5.1 pont).

Az obinutuzumabot intravénás infúzió formájában adták be 50 mg/óra sebességgel. Az infúzió sebességét 30 percenként 50 mg/órával növelték, amíg el nem érték a maximális, 400 mg/óra sebességet.

Az obinutuzumabbal végzett premedikációra, előkészítésére, alkalmazására és a mellékhatások kezelésére vonatkozó teljes körű információkat lásd az obinutuzumab alkalmazási előírásában.

Premedikáció és profilaxis

A citokin-felszabadulási szindróma profilaxisa

A Columvi-t megfelelően hidratált betegeknek szabad csak beadni. A CRS (lásd 4.4 pont) megelőzése érdekében ajánlott premedikációt az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A Columvi infúzió beadását megelőző premedikáció

Kezelési ciklus (nap)	Premedikációt igénylő betegek	Premedikáció	Alkalmazás
1. ciklus (8. nap, 15. nap); 2. ciklus (1. nap); 3. ciklus (1. nap)	Minden beteg	20 mg intravénás dexametazon ¹	A beadást a Columvi infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni
		<i>Per os</i> fájdalomcsillapító / lázcsillapító ²	A Columvi infúzió előtt legalább 30 perccel kell beadni
		Antihisztamin ³	
Minden további infúzió	Minden beteg	<i>Per os</i> fájdalomcsillapító / lázcsillapító ²	A Columvi infúzió előtt legalább 30 perccel kell beadni
		Antihisztamin ³	
	Azok a betegek, akiknél az előző adag beadásakor CRS jelentkezett	20 mg intravénás dexametazon ^{1,4}	A beadást a Columvi infúzió előtt legalább 1 órával be kell fejezni

¹ Ha a beteg nem tolerálja vagy nem áll rendelkezésre dexametazon, adjon be 100 mg prednizont/prednizolont vagy 80 mg metilprednizolont.

² Például 1000 mg paracetamol.

³ Például 50 mg difenhidramin.

⁴ A minden betegnél előírt premedikáción felül adandó be.

A fertőzés profilaxisa

A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében profilaxis javasolt (lásd 4.4 pont).

Fontolóra kell venni a cytomegalovírus (CMV), herpes, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia és egyéb opportunist fertőzések profilaxisát a fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.8 pont).

Adagolás

A Columvi adagolása kezdetben egy fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rend szerint történik (amelynek célja a CRS kockázatának csökkentése), amely a 30 mg-os ajánlott adag eléréséig tart.

A Columvi monoterápia fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rendje

Az 1. ciklus 1. napján beadott obinutuzumabbal történő előkezelés befejezése után a Columvi-t a 30 mg-os ajánlott adag eléréséig a fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rend szerint, intravénás infúzió formájában kell beadni (a 2. táblázatban ismertetett módon). Minden ciklus 21 napig tart.

2. táblázat: A Columvi-monoterápia fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rendje relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél

Kezelési ciklus, nap		A Columvi adagja	Az infúzió időtartama
1. ciklus (Előkezelés és fokozatos dózisemelés)	1. nap	Előkezelés 1000 mg obinutuzumabbal ¹	4 óra ²
	8. nap	2,5 mg	
	15. nap	10 mg	
2. ciklus	1. nap	30 mg	2 óra ³
3–12. ciklus	1. nap	30 mg	

¹ Lásd a fentebb leírt „Előkezelés obinutuzumabbal” című részt.

² Azoknál a betegeknél, akiknél a Columvi előző adagjának beadása során CRS jelentkezik, az infúzió időtartama akár 8 órára is meghosszabbítható (lásd 4.4 pont).

³ A kezelőorvos megítélése szerint, ha az előző infúziót jól tolerálta a beteg. Ha a betegnél egy előző adag beadása során CRS jelentkezett, az infúzió időtartama maradjon 4 óra.

A Columvi fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rendje gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban

A Columvi-t az ajánlott 30 mg-os adaghoz vezető fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rend szerint intravénás infúzió formájában kell beadni (a 3. táblázatban ismertetett módon), az obinutuzumabbal az 1. ciklus 1. napján végzett előkezelés befejezését követően.

A Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinálva alkalmazzák az 1-8. ciklusban, és monoterápiaként a 9-12. ciklusban. Minden ciklus 21 napig tart.

3. táblázat: Columvi fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rendje gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél

Kezelési ciklus, nap		A Columvi adagja (az infúzió időtartama)	A gemcitabin dózisa	Az oxaliplatin dózisa
1. ciklus (Előkezelés és fokozatos dózisemelés)	1. nap	Előkezelés 1000 mg obinutuzumabbal ^a		
	2. nap	--	1000 mg/m ^{2 b}	100 mg/m ^{2 b}
	8. nap	2,5 mg (4 óra) ^c	--	--
	15. nap	10 mg (4 óra) ^c		
2. ciklus	1. nap	30 mg (4 óra) ^{c,d}	1000 mg/m ^{2 b, d}	100 mg/m ^{2 b, d}
3-8. ciklus	1. nap	30 mg (2 óra) ^{d,e}	1000 mg/m ^{2 b, d}	100 mg/m ^{2 b, d}
9-12. ciklus	1. nap	30 mg (2 óra) ^e	--	--

^a Lásd a fent leírt „Előkezelés obinutuzumabbal” részt.

^b 1-8. ciklus: Az oxaliplatin előtt adjon gemcitabint.

^c Azoknál a betegeknél, akiknél a Columvi előző adagjának beadása során CRS jelentkezik, az infúzió beadásának ideje legfeljebb 8 órára meghosszabbítható (lásd 4.4 pont).

^d 2-8. ciklusok: A gemcitabin és oxaliplatin előtt adjon Columvi-t. A gemcitabin és oxaliplatin az 1. vagy 2. napon adható.

^e Az infúzió beadási ideje a kezelőorvos megítélése szerint 2 órára csökkenthető, ha az előző infúziót a beteg jól tolerálta. Ha a betegnél egy előző adag beadása során CRS jelentkezett, az infúzió időtartama maradjon 4 óra.

A betegek monitorozása

- Ha a Columvi-t monoterápiában adják, az összes Columvi-infúzió ideje alatt és az első adag Columvi (2,5 mg az 1. ciklus 8. napján) infúziójának befejezése után legalább 10 órán keresztül a beteget monitorozni kell a lehetséges CRS jelei és tünetei szempontjából (lásd 4.8 pont).
- Ha a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban adják, a betegeket az összes Columvi-infúzió ideje alatt és az első Columvi adag (2,5 mg az 1. ciklus 8. napján) befejezését követő 4 órán át monitorozni kell a lehetséges CRS jelei és tünetei szempontjából (lásd 4.8 pont).

Azokat a betegeket, akiknél az előző infúzió során legalább 2. fokozatú CRS jelentkezett, az infúzió befejezése után monitorozni kell (lásd a 4. táblázatot a 4.2 pontban).

A Columvi alkalmazását követően minden beteget monitorozni kell a CRS és az immuneffektorsejtes neurotoxiciási szindróma (ICANS) jelei és tünetei szempontjából.

Minden beteget tájékoztatni kell a CRS és az ICANS kockázatáról, jeleiről és tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy amennyiben bármikor a CRS és/vagy az ICANS jeleit és tüneteit tapasztalják, azonnal forduljanak az egészségügyi ellátást végző intézményhez (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A monoterápiában adott Columvi-kezelés legfeljebb 12 cikluson keresztül, vagy a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás jelentkezéséig ajánlott, attól függően, hogy melyik következik be előbb. Minden ciklus 21 napig tart.

A gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinált Columvi-kezelés 8 cikluson át javasolt, amit 4 Columvi monoterápiás ciklus követ összesen legfeljebb 12 Columvi cikluson keresztül vagy a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás jelentkezéséig, attól függően, hogy melyik következik be előbb. Mindegyik ciklus 21 napig tart.

Késleltetve beadott vagy kihagyott adagok

A fokozatos dózisemelésen alapuló adagolás során (heti adagolás):

- Ha az obinutuzumabbal történő előkezelést követően a Columvi 2,5 mg-os adagjának beadása több mint 1 hetes késéssel történik, akkor az obinutuzumabbal történő előkezelést meg kell ismételni.
- Ha a Columvi 2,5 mg-os vagy 10 mg-os adagját követően egy 2–6 hétig tartó Columvi-kezeléstől mentes időszakot tartanak, akkor meg kell ismételni az utolsó tolerált Columvi adagot, és folytatni kell a tervezett fokozatos dózisemelésen alapuló adagolást.
- Ha a Columvi 2,5 mg-os vagy 10 mg-os adagját követően egy több mint 6 hétig tartó Columvi-kezeléstől mentes időszakot tartanak, akkor az obinutuzumabbal történő előkezelést és a Columvi fokozatos dózisemelésen alapuló adagolását meg kell ismételni (lásd az 1. ciklust a 2. és 3. táblázatban).

A 2. ciklus (30 mg-os adag) után:

- Ha a ciklusok között egy több mint 6 hétig tartó Columvi-kezeléstől mentes időszakot tartanak, akkor az obinutuzumabbal történő előkezelést és a Columvi fokozatos dózisemelésen alapuló adagolását meg kell ismételni (lásd az 1. ciklust a 2. és 3. táblázatban), majd folytatni kell a tervezett kezelési ciklust (30 mg-os adag).

Adagmódosítások

A Columvi dózisának csökkentése nem javasolt.

A citokin-felszabadulási szindróma kezelése

A CRS-t a klinikai kép alapján kell azonosítani (lásd 4.4 és 4.8 pont). A betegeket a láz, a hypoxia és a hypotensio egyéb okaira, például fertőzésekre vagy szepszisre nézve ki kell vizsgálni. Ha CRS gyanúja merül fel, azt a 4. táblázatban szereplő, az Amerikai Transzplantációs és Sejtterápiás Társaság (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) konszenzusos osztályozásán alapuló CRS-re vonatkozó kezelési ajánlások szerint kell kezelni.

4. táblázat: A CRS ASTCT szerinti osztályozása és kezelési útmutatója

Fokozat¹	A CRS kezelése	A következő tervezett Columvi infúzió esetén
1. fokozat Láz $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ha a CRS az infúzió beadása alatt alakul ki: • Az infúziót meg kell szakítani és a tüneteket kezelni kell • Miután a tünetek elmúltak, az infúziót lassabb sebességgel kell újraindítani • Ha a tünetek kiújulnak, az éppen folyó infúziót le kell állítani Ha a CRS az infúzió beadása után alakul ki: • A tüneteket kezelni kell Ha a CRS 48 óránál tovább tart a tüneti kezelést követően: • Megfontolandó kortikoszteroidok alkalmazása³ • Megfontolandó tocilizumab alkalmazása⁴ Az ICANS mellett egyidejűleg jelentkező CRS kezelésére vonatkozóan lásd a 5. táblázatot.	• Meg kell bizonyosodni arról, hogy a tünetek legalább 72 órával a következő infúziót megelőzően megszűntek • Megfontolandó az infúzió sebességének csökkentése²
2. fokozat $\geq 38^{\circ}\text{C}$ -os láz és/vagy hypotensio, ami nem igényel vazopresszorok adását, és/vagy hypoxia, ami orrkanülön át adott vagy arcra fúvott, alacsony áramlási sebességű oxigént igényel	Ha a CRS az infúzió beadása alatt alakul ki: • Az éppen folyó infúziót le kell állítani és a tüneteket kezelni kell • Kortikoszteroidokat kell adni³ • Megfontolandó tocilizumab alkalmazása⁴ Ha a CRS az infúzió beadása után alakul ki: • A tüneteket kezelni kell • Kortikoszteroidokat kell adni³ • Megfontolandó tocilizumab alkalmazása⁴ Az ICANS mellett egyidejűleg jelentkező CRS kezelésére vonatkozóan lásd a 5. táblázatot.	• Meg kell bizonyosodni arról, hogy a tünetek legalább 72 órával a következő infúziót megelőzően megszűntek • Megfontolandó az infúzió sebességének csökkentése² • A betegeket obszerválni kell az infúzió után⁵

Fokozat ¹	A CRS kezelése	A következő tervezett Columvi infúzió esetén
2. fokozat esetén: Tocilizumab alkalmazása 6 héten belül nem adható be 3 adagnál több tocilizumab. Ha korábban nem alkalmaztak tocilizumabot, vagy ha az elmúlt 6 hétben 1 adag tocilizumabot alkalmaztak: • Adja be a tocilizumab első adagját⁴ • Ha 8 órán belül nem áll be javulás, adjon be egy második adag tocilizumabot⁴ • 2 adag tocilizumab adása után megfontolandó alternatív citokinellenes terápia és/vagy alternatív immunszuppresszív terápia alkalmazása Ha az elmúlt 6 héten belül 2 adag tocilizumabot alkalmaztak: • Csak egy adag tocilizumabot adjon be⁴ • Ha 8 órán belül nem áll be javulás, megfontolandó alternatív citokinellenes terápia és/vagy alternatív immunszuppresszív terápia alkalmazása		
3. fokozat ≥ 38 °C-os láz és/vagy hypotensio, ami nem igényel vazopresszor adását (vazopresszinnel vagy anélkül), és/vagy hypoxia, ami orrkanülön, arcmaszkon, nem visszalégző maszkon vagy Venturi-maszkon át adott, magas áramlási sebességű oxigént igényel	Ha a CRS az infúzió beadása alatt alakul ki: • Az éppen folyó infúziót le kell állítani és a tüneteket kezelni kell • Kortikoszteroidokat kell adni³ • Tocilizumabot kell adni⁴ Ha a CRS az infúzió beadása után alakul ki: • A tüneteket kezelni kell • Kortikoszteroidokat kell adni³ • Tocilizumabot kell adni⁴ Az ICANS mellett egyidejűleg jelentkező CRS kezelésére vonatkozóan lásd a 5. táblázatot.	• Meg kell bizonyosodni arról, hogy a tünetek legalább 72 órával a következő infúziót megelőzően megszűntek • Megfontolandó az infúzió sebességének csökkentése² • A betegeket obszerválni kell az infúzió után⁵ • A további infúziók alatt 3. vagy annál magasabb fokozatú CRS ismételt jelentkezésekor azonnal le kell állítani az infúziót és véglegesen abba kell hagyni a Columvi-kezelést
4. fokozat ≥ 38 °C-os láz és/vagy hypotensio, ami többféle vazopresszor adását (kivéve a vazopresszint) igényel, és/vagy hypoxia, ami pozitív nyomású (pl. CPAP, BiPAP, intubációval és gépi lélegeztetéssel adott) oxigént igényel	Ha a CRS az infúzió beadása közben vagy az után alakul ki: • A Columvi-kezelést véglegesen abba kell hagyni és a tüneteket kezelni kell • Kortikoszteroidokat kell adni³ • Tocilizumabot kell adni⁴ Az ICANS mellett egyidejűleg jelentkező CRS kezelésére vonatkozóan lásd a 5. táblázatot.	

Fokozat ¹	A CRS kezelése	A következő tervezett Columvi infúzió esetén
3. és 4. fokozat esetén: Tocilizumab alkalmazása 6 héten belül nem adható be 3 adagnál több tocilizumab. Ha korábban nem alkalmaztak tocilizumabot, vagy ha az elmúlt 6 hétben 1 adag tocilizumabot alkalmaztak: • Adja be a tocilizumab első adagját⁴ • Ha 8 órán belül nem áll be javulás vagy a CRS gyors progressziója következik be, adjon be egy második adag tocilizumabot⁴ • 2 adag tocilizumab adása után megfontolandó alternatív citokinellenes terápia és/vagy alternatív immunszuppresszív terápia alkalmazása Ha az elmúlt 6 héten belül 2 adag tocilizumabot alkalmaztak: • Csak egy adag tocilizumabot adjon be⁴ • Ha 8 órán belül nem áll be javulás vagy a CRS gyors progressziója következik be, megfontolandó alternatív citokinellenes terápia és/vagy alternatív immunszuppresszív terápia alkalmazása		

¹ Az ASTCT konszenzusos osztályozási kritériumai (Lee 2019).

² Az infúzió időtartama akár 8 órára is meghosszabbítható, az adott ciklusnak megfelelően (lásd 2. táblázat).

³ Kortikoszteroidok (pl. 10 mg intravénás dexametazon, 100 mg intravénás prednizolon, 1-2 mg/ttkg intravénás metilprednizolon naponta, vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroid).

⁴ Tocilizumab 8 mg/ttkg intravénásan (a 800 mg-ot nem szabad túllépni), az NP30179 vizsgálatban alkalmazott módon.

⁵ A 10 mg-os és 30 mg-os Columvi adagokat követően a ≥ 2 -es súlyossági fokozatú CRS kialakulásának gyakoriságát és idejét lásd a 4.8 pontban.

Az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) kezelése

Az ICANS első jelénél – a típus és a súlyosság alapján – megfontolandó szupportív kezelés alkalmazása, a neurológiai kivizsgálás és a Columvi alkalmazásának felfüggesztése (lásd 5. táblázat). A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni. Ha ICANS gyanúja merül fel, azt az 5. táblázatban szereplő kezelési ajánlások szerint kell kezelni.

5. táblázat: Az ICANS osztályozása és kezelési útmutatója

Fokozat ¹	Jelentkező tünetek ²	Az ICANS kezelése	
		Egyidejűleg fennálló CRS	Nincs egyidejűleg fennálló CRS
1. fokozat	ICE ³ -pontszám: 7–9 Vagy csökkent tudatszint ⁴ : spontán ébred	• A CRS-t a 4. táblázat szerint kell kezelni. • Monitorozni kell a neurológiai tüneteket, és meg kell fontolni a neurológiai konzultációt és kivizsgálást, a kezelőorvos döntése alapján.	• Monitorozni kell a neurológiai tüneteket, és meg kell fontolni a neurológiai konzultációt és kivizsgálást, a kezelőorvos döntése alapján.
		A Columvi alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az ICANS el nem múlik. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, a görcsroham megelőzése céljából.	

Fokozat ¹	Jelentkező tünetek ²	Az ICANS kezelése	
		Egyidejűleg fennálló CRS	Nincs egyidejűleg fennálló CRS
2. fokozat	ICE ³ -pontszám: 3–6 Vagy csökkent tudatszint ⁴ : hangra ébred	- Alkalmazzon tocilizumabot a 4. táblázat szerint a CRS kezelésére. - Ha a tocilizumab alkalmazásának megkezdését követően nem tapasztalható javulás, akkor 6 óránként 10 mg dexametazont⁵ kell beadni intravénásan, ha a betegnél még nem alkalmaznak más kortikoszteroidokat. Folytassa a dexametazon alkalmazását az ICANS 1. vagy annál alacsonyabb fokozatúra enyhüléséig, majd fokozatosan csökkentse le a dózist.	6 óránként 10 mg dexametazont⁵ kell beadni intravénásan. - Folytassa a dexametazon alkalmazását az ICANS 1. vagy annál alacsonyabb fokozatúra enyhüléséig, majd fokozatosan csökkentse le a dózist.
		A Columvi alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az ICANS el nem múlik. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, a görcsroham megelőzése céljából. Szükség esetén – a további kivizsgálás céljából – megfontolandó a neurológussal és egyéb szakorvossal történő konzultáció.	
3. fokozat	ICE ³ -pontszám: 0–2 Vagy csökkent tudatszint ⁴ : kizárólag taktilis ingerekre ébred; Vagy görcsrohamok ⁴ , akár: - bármilyen olyan klinikai görcsroham, focalis vagy generalizált, ami gyorsan megszűnik, vagy - convulsióval nem járó görcsroham az elektroencephalogramon (EEG), ami beavatkozás hatására megszűnik; Vagy emelkedett intracranialis nyomás: focalis/localis oedema az	- Alkalmazzon tocilizumabot a 4. táblázat szerint a CRS kezelésére. - Ezenfelül a tocilizumab első dózisával együtt intravénásan adjon be 10 mg dexametazont⁵, és 6 óránként ismétlje meg a dózist, amennyiben a betegnél még nem alkalmaznak más kortikoszteroidokat. Folytassa a dexametazon alkalmazását az ICANS 1. vagy annál alacsonyabb fokozatúra enyhüléséig, majd fokozatosan csökkentse le a dózist.	6 óránként 10 mg dexametazont⁵ kell beadni intravénásan. - Folytassa a dexametazon alkalmazását az ICANS 1. vagy annál alacsonyabb fokozatúra enyhüléséig, majd fokozatosan csökkentse le a dózist.

Fokozat ¹	Jelentkező tünetek ²	Az ICANS kezelése	
		Egyidejűleg fennálló CRS	Nincs egyidejűleg fennálló CRS
	idegrendszeri képzőanyag vizsgálata ⁴	A Columvi alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az ICANS el nem múlik. 3. fokozatú ICANS-események esetén, amelyek 7 napon belül nem javulnak, mérlegelje a Columvi alkalmazásának végleges leállítását. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, a görcsroham megelőzése céljából. Szükség esetén – a további kivizsgálás céljából – megfontolandó a neurológussal és egyéb szakorvossal történő konzultáció.	
4. fokozat	ICE³-pontszám: 0 Vagy csökkent tudatszint⁴ az alábbiak bármelyikével: - a beteg nem ébreszthető, vagy erőteljes vagy ismétlődő taktilis ingereket igényel az ébresztése, vagy - stupor vagy coma; Vagy görcsrohamok⁴, akár: - életveszélyes, tartós roham (> 5 perc), vagy - ismétlődő klinikailag vagy elektromosan igazolt görcsroham, két roham között a kiindulási értékre való	- Alkalmazzon tocilizumabot a 4. táblázat szerint a CRS kezelésére. - A fent leírtaknak megfelelően; vagy megfontolandó napi 1000 mg metilprednizolon intravénás alkalmazása a tocilizumab első dózisával együtt, és további 2 vagy több napig.	6 óránként 10 mg dexametazont⁵ kell beadni intravénásan. - Folytassa a dexametazon alkalmazását az ICANS 1. vagy annál alacsonyabb fokozatra enyhüléséig, majd fokozatosan csökkentse le a dózist. - Alternatív megoldásként megfontolandó napi 1000 mg metilprednizolon intravénás alkalmazása 3 napig; ha a tünetek javulnak, akkor a fentiek szerint kezelje.

Fokozat ¹	Jelentkező tünetek ²	Az ICANS kezelése	
		Egyidejűleg fennálló CRS	Nincs egyidejűleg fennálló CRS
	visszatérés nélkül; Vagy motoros eltérések ⁴ : - mély, focalis motoros gyengeség, például hemiparesis vagy paraparesis; Vagy emelkedett intracranialis nyomás/agyi oedema ⁴ az alábbi jelekkel és tünetekkel, mint például: - diffúz cerebralis oedema az idegrendszeri képalkotó vizsgálaton, vagy - decerebrált vagy decorticált állapot, vagy - a VI. agyideg bénulása, vagy - papillaoedema, vagy - Cushing-triász	A Columvi alkalmazását véglegesen abba kell hagyni. Nem szedáló, görcsroham elleni gyógyszer (pl. levetiracetám) adása mérlegelendő, a görcsroham megelőzése céljából. Szükség esetén – a további kivizsgálás céljából – megfontolandó a neurológussal és egyéb szakorvossal történő konzultáció. Emelkedett intracranialis nyomás/agyi oedema esetén olvassa el a kezelésre vonatkozó intézményi iránymutatásokat.	

¹ Az ASTCT konszenzusos osztályozási kritériumai az ICANS-re vonatkozóan (Lee 2019).

² A kezelést az a legsúlyosabb esemény határozza meg, amely nem tulajdonítható semmilyen más oknak.

³ Ha a beteg ébreszthető és képes elvégezni az immuneffektorsejtes encephalopathia (**Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE**) **tesztet**, az alábbiakat kell felmérni:

Orientáció (tudja az évet, hónapot, várost, kórházat = 4 pont);

Megnevezés (nevezzen meg 3 tárgyat pl. mutasson rá egy órára, tollra, gombra = 3 pont);

Utasítások követése (pl. „Mutasson fel két 2 ujjat” vagy „csukja be a szemét és öltse ki a nyelvét” = 1 pont);

Írás (képes leírni egy szokványos mondatot = 1 pont);

Figyelem (visszaszámlálás 100-tól tízesével = 1 pont).

Ha a beteg nem ébreszthető és nem képes elvégezni az ICE-tesztet (4. fokozatú ICANS) = 0 pont

⁴ Nem tulajdonítható semmilyen más oknak.

⁵ Minden, dexametazon adására történő hivatkozás dexametazon vagy azzal egyenértékű gyógyszer adását jelenti.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Hatvanöt éves vagy annál idősebb betegek esetében nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges adagmódosítás az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát (upper limit of normal, ULN), de annak legfeljebb másfélszerese, vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintje meghaladja a normálérték felső határát). A Columvi-t közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Egyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség az adag módosítására ($\text{CrCl} = 30\text{--}< 90 \text{ ml/perc}$). A Columvi-t súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Columvi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Columvi kizárólag intravénásan alkalmazható.

A Columvi-t az intravénásan történő beadás előtt hígítani kell, amit kizárólag egészségügyi szakember végezhet el, aszeptikus technikát alkalmazva. A készítményt intravénás infúzió formájában kell beadni egy kizárólag erre a célra való infúziós szereléken keresztül.

A Columvi-t tilos intravénásan lökésszerűen vagy bólusban beadni.

A Columvi alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, obinutuzumabbal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az obinutuzumabbal kapcsolatos konkrét ellenjavallatokért kérjük, olvassa el az obinutuzumab alkalmazási előírását.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

CD20-negatív betegség

A CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Columvi-val történő kezeléséről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, így lehetséges, hogy a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegeknél a kezelésből származó előny kisebb, mint a CD20-pozitív DLBCL-ben szenvedő betegeknél. Figyelembe kell venni a CD20-negatív DLBCL-ben szenvedő betegek Columvi-val történő kezelésének lehetséges kockázatait és előnyeit.

Citokin-felszabadulási szindróma

A Columvi-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak CRS-ről, beleértve életveszélyes reakciókat is (lásd 4.8 pont).

A CRS leggyakoribb megjelenési formái közé tartozott a láz, a tachycardia, a hypotensio, a hidegrázás és a hypoxia. Az infúzióval kapcsolatos reakciók klinikailag megkülönböztethetetlenek lehetnek a CRS manifesztációtól.

A legtöbb CRS-sel kapcsolatos esemény a Columvi első adagját követően fordult elő. A CRS-sel egyidejűleg a májfunkciós értékek emelkedéséről (a GOT és glutamát-piruvát-transzamináz- [GPT] aktivitás $> 3 \times \text{ULN}$ és/vagy az összbilirubinszint $> 2 \times \text{ULN}$) számoltak be a Columvi alkalmazását követően (lásd 4.8 pont).

Az NP30179 és a GO41944 (STARGLO) vizsgálatokban a betegek a Columvi-kezelés megkezdése előtt 7 nappal előkezelésként obinutuzumabot kaptak a keringő és lymphoid B-sejtek szintjének csökkentésére. Minden betegeknek premedikációként lázcsillapítót, antihisztamint és glükokortikoidot is kell kapnia (lásd 1. táblázat).

Az 1. és 2. ciklusban, a Columvi infúzió beadása előtt legalább 1 adag, felhasználásra kész tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia arra az esetre, ha CRS alakulna ki. A tocilizumab egy további adagjához szintén hozzáférést kell biztosítani az előző tocilizumab adag alkalmazását követő 8 órán belül.

Ha Columvi-t monoterápiában adják, a betegeket monitorozni kell minden Columvi infúzió ideje alatt és az első infúzió befejezése után legalább 10 órán keresztül.

Ha a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban adják, a betegeket monitorozni kell minden Columvi infúzió ideje alatt és az első infúzió befejezését követő 4 órán át.

Az obszervációra vonatkozó teljes körű információkat lásd a 4.2 pontban. A tanácsadáson a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha bármikor CRS-re utaló jelet vagy tünetet tapasztalnak (lásd alább a „Betegkártya” című részt).

A betegeket a láz, a hypoxia és a hypotensio egyéb okaira, például fertőzésekre vagy szepszisre nézve ki kell vizsgálni. A CRS-t a beteg klinikai képe alapján és a CRS 4. táblázatban megadott kezelési útmutatója szerint kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma

A Columvi-kezelést követően immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (ICANS) súlyos eseteit figyelték meg, amely életveszélyes vagy halálos kimenetelű lehet (lásd 4.8 pont).

Az ICANS kialakulása lehetséges a CRS-sel egyidejűleg, a CRS elmúlása után vagy CRS nélkül is. Az ICANS okozta klinikai jelek és tünetek közé tartozhat többek között a zavartság, a csökkent tudatszint, a dezorientáció, a görcsroham, az aphasia és a dysgraphia.

A Columvi beadását követően a betegeket monitorozni kell az ICANS jelei és tünetei tekintetében, és haladéktalanul kezelni kell őket. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha jeleket vagy tüneteket tapasztalnak (lásd alább a „Betegkártya” című részt).

Az ICANS első jeleinek vagy tüneteinek kialakulásakor a kezelést az ICANS-re vonatkozó, a 5. táblázatban szereplő iránymutatás szerint kell végezni. A Columvi-kezelést az ajánlásnak megfelelően fel kell függeszteni vagy véglegesen le kell állítani.

Betegkártya

A gyógyszert felíró orvos köteles tájékoztatni a beteget a CRS és az ICANS kockázatáról, valamint a CRS és az ICANS jeleiről és tüneteiről. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy CRS-re vagy az ICANS-re utaló jelek és tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjenek orvosi segítséget. A betegeknek oda kell adni a betegkártyát és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy a kártyát mindig hordják maguknál. Ez a kártya ismerteti a CRS-sel és az ICANS-szel járó tüneteket, amelyek jelentkezése esetén a betegnek azonnal orvoshoz kell fordulnia.

Interakció CYP450 szubsztrátokkal

A Columvi-kezelés megkezdésével járó kezdeti citokin-felszabadulás szuppresszálhatja a CYP450 enzimeket, és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek koncentrációjának ingadozásához vezethet. A Columvi-kezelés megkezdésekor a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátokkal kezelt betegeket

figyelemmel kell kísérni, mivel az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek koncentrációjának ingadozása toxicitáshoz, hatáscsökkenéshez vagy nemkívánatos eseményekhez vezethet (lásd 4.5 pont).

Súlyos fertőzések

A Columvi-kezelésben részesülő betegeknél súlyos fertőzések, köztük opportunist fertőzések fordultak elő (lásd 4.8 pont).

A Columvi-t tilos aktív fertőzésben szenvedő betegeknek beadni. Óvatosság szükséges a Columvi alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő fertőzések szerepelnek, akik alapbetegségeikből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre, vagy akik korábban jelentős immunszuppresszív kezelésben részesültek. Szükség szerint profilaktikus antimikrobiális gyógyszereket kell alkalmazni. A betegeket a Columvi-kezelés előtt és alatt obszerválni kell a lehetséges bakteriális, gombás, valamint új vagy reaktivált vírusfertőzések megjelenése szempontjából, és megfelelően kezelni kell azokat.

Fennálló aktív fertőzés esetén a Columvi alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, amíg a fertőzés meg nem szűnik. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fertőzésre utaló jelek vagy tünetek jelentkezése esetén orvosi segítséget kell kérniük.

A Columvi-kezelés során lázas neutropeniáról számoltak be. A lázas neutropeniás betegeket a fertőzésre nézve azonnal ki kell vizsgálni és kezelni kell.

A tumor fellángolása

Columvi-kezelésben részesülő betegeknél a tumor fellángolásáról (*tumour flare*) számoltak be (lásd 4.8 pont). A megjelenési formák közé tartozik a lokális fájdalom és duzzanat.

A Columvi-kezelés hatásmechanizmusával összhangban a tumor fellángolása valószínűleg a Columvi beadását követően a T-sejteknek a tumoros területekre történő beáramlása miatt következik be és a betegség progresszióját utánozhatja. A tumor fellángolása nem jelenti a kezelés sikertelenségét vagy a tumor progresszióját.

A tumor fellángolásának nem azonosították specifikus kockázati tényezőit, azonban a légutak és/vagy valamely létfontosságú szerv közvetlen közelében elhelyezkedő, nagy kiterjedésű tumorokkal rendelkező betegeknél fennáll a tumor fellángolása következtében kialakuló tömeghatásnak tulajdonítható állapotromlás fokozott kockázata és a fokozott morbiditás. A Columvi-val kezelt betegeknél a kritikus anatómiai lokalizációban elhelyezkedő tumor fellángolásának figyelemmel kísérése és értékelése, valamint klinikailag indokolt esetben a kezelése javasolt. A tumor fellángolásának kezelésére kortikoszteroidok és fájdalomcsillapítók adása megfontolandó.

Tumorzízis-szindróma

Columvi-kezelésben részesülő betegeknél tumorízis-szindrómáról (TLS) számoltak be (lásd 4.8 pont). A nagy tumorterhelésű, magas proliferációs rátájú daganattal rendelkező, károsodott veseműködésű vagy dehidrált betegeknél fokozott a tumorízis-szindróma kockázata.

A veszélyeztetett betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, megfelelő laboratóriumi és klinikai vizsgálatokkal ellenőrizve az elektrolitstátuszt, a hidráltási állapotot és a vesefunkciót. Az obinutuzumabbal végzett előkezelés és a Columvi infúzió előtt megfontolandó a megfelelő profilaktikus intézkedések alkalmazása, húgysavszintcsökkentő gyógyszerek (pl. allopurinol vagy razburikáz) alkalmazásával és megfelelő hidrálással.

A TLS kezelése magában foglalhatja az agresszív hidráltást, az elektroliteltérések korrekcióját, a húgysavszintcsökkentő kezelést és a szupportív kezelést.

Immunizálás

A Columvi-kezelés alatti vagy azt követő, élő vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták. Az élő vakcinákkal történő immunizálás Columvi-kezelés alatt nem javasolt.

Poliszorbátok

Ez a gyógyszer 1,25 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként, illetve 5 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,5 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A Columvi-val nem várható a citokróom P450 enzimeken, egyéb metabolizáló enzimeken vagy transzportereken keresztül létrejövő kölcsönhatás.

A Columvi-kezelés megkezdésével járó kezdeti citokin-felszabadulás szuppresszáhatja a CYP450 enzimek aktivitását. A gyógyszerkölsönhatások legnagyobb kockázata a Columvi első két adagját (azaz az 1. ciklus 8. és 15. napját) követő egy-egy hetes időszak alatt áll fenn azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátokat (pl. warfarint, ciklosporint) is szednek. A szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátokkal kezelt betegeket a Columvi-kezelés elkezdésekor obszerválni kell.

A gemcitabinnal vagy oxaliplatinnal történő együttadás nem befolyásolja a glofitamab farmakokinetikáját (PK).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes korú nőbetegeknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a Columvi-kezelés ideje alatt és legalább 2 hónapig a Columvi utolsó adagját követően.

Terhesség

A Columvi-kezelés terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Állatokon nem végeztek reprodukív toxicitással kapcsolatos vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

A glofitamab egy immunglobulin G (IgG). Ismeretes, hogy az IgG átjut a placentán. Hatásmechanizmusa alapján a glofitamab terhes nőknél alkalmazva valószínűleg B-sejt-depléciót idéz elő a magzatnál.

A Columvi-kezelés a terhesség alatt és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korban lévő nők esetében nem ajánlott. A Columvi-t kapó nőbetegek figyelmét fel kell hívni a magzatot érintő lehetséges ártalmakra. A nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy terhesség bekövetkezése esetén forduljanak kezelőorvosukhoz.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a glofitamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nem végeztek vizsgálatot arra vonatkozóan, hogy a glofitamab milyen hatással van a tejtermelésre, illetve hogy jelen van-e az anyatejben. Ismeretes, hogy az emberi IgG jelen van az anyatejben. Nem ismert, hogy a glofitamab felszívódik-e, illetve hogy a szoptatott gyermeknél okoz-e mellékhatásokat. A nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy a Columvi-kezelés idejére, valamint az utolsó adagot követő 2 hónapra hagyják abba a szoptatást.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre humán adatok. Nem végeztek vizsgálatokat állatokon a glofitamab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Columvi nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az ICANS kialakulásának lehetősége miatt a Columvi-t kapó betegek esetében fennáll a tudatszint csökkenésének kockázata (lásd 4.4 pont). A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a fokozatos dózisémelésen alapuló adagolási rend első két dózisének alkalmazását követő 48 órában, valamint az ICANS tüneteinek (zavartság, dezorientáció, csökkent tudatszint) és/vagy a CRS tüneteinek (láz, tachycardia, hypotensio, hidegrázás, hypoxia) újonnan történő megjelenése esetén ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek meg nem szűnnek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Columvi monoterápia

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) a citokin-felszabadulási szindróma, a neutropenia, az anaemia, a thrombocytopenia és a bőrkiütés voltak.

A leggyakoribb, a betegek $\geq 2\%$ -ánál jelentett súlyos mellékhatások a citokin-felszabadulási szindróma (22,1%), a szepszis (4,1%), a COVID-19 (3,4%), a tumor fellángolása (3,4%), a COVID-19 okozta tüdőgyulladás (2,8%), a lázas neutropenia (2,1%), a neutropenia (2,1%) és a pleurális folyadékgyülem (2,1%) voltak.

A Columvi-kezelés mellékhatás miatti végleges abbahagyására a betegek 5,5%-ánál került sor. A Columvi-kezelés végleges abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások a COVID-19 (1,4%) és a neutropenia (1,4%) voltak.

Columvi gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 20\%$) a thrombocytopenia, a citokin-felszabadulási szindróma, a neutropenia, az anaemia, a hányinger, a perifériás neuropathia, a hasmenés, a glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése, a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése, a bőrkiütés, a lymphopenia, a láz és a hányás voltak.

A betegek $\geq 2\%$ -ánál jelentett leggyakoribb súlyos mellékhatások a citokin-felszabadulási szindróma (20,3%), a láz (6,4%), a pneumonia (5,8%), a COVID-19 (5,8%), a thrombocytopenia (4,7%), a légúti fertőzés (3,5%), a szepszis (2,3%), a lázas neutropenia (2,3%) és a hasmenés (2,3%) voltak.

A Columvi-kezelést a betegek 20,9%-ánál állították le véglegesen mellékhatás miatt. A Columvi-kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a COVID-19 (11,6%), a szepszis (1,2%) és a pneumonitis (1,2%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az NP30179 vizsgálatban a Columvi monoterápiával kezelt relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél (n=145) előforduló mellékhatások felsorolása a 6. táblázatban található. A betegek 5 ciklusnyi (medián érték) Columvi-kezelést kaptak (1–13 ciklus tartományban).

A GO41944 (STARGLO) vizsgálatban Columvi-val, gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban kezelt relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél (n=172) előforduló mellékhatások

felsorolása a 7. táblázatban található. A betegek 11 ciklusnyi (medián érték) Columvi-kezelést kaptak (1–13 ciklus tartományban).

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri osztályok és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A következő gyakorisági kategóriákat alkalmazták: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). A mellékhatások az egyes gyakorisági csoportokon belül csökkenő súlyossági sorrendben vannak feltüntetve.

6. táblázat: Columvi monoterápiával kezelt relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri osztály	Mellékhatás	Összes súlyossági fokozat	3–4. fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Vírusfertőzések ¹	Nagyon gyakori	Gyakori*
	Bakteriális fertőzések ²	Gyakori	Gyakori
	Felső légúti fertőzések ³	Gyakori	Nagyon ritka**
	Szeepszis ⁴	Gyakori	Gyakori*
	Alsó légúti fertőzések ⁵	Gyakori	Nagyon ritka**
	Tüdőgyulladás	Gyakori	Nem gyakori
	Húgyúti fertőzés ⁶	Gyakori	Nem gyakori
	Gombás fertőzések ⁷	Gyakori	Nagyon ritka**
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	A tumor fellángolása	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Lymphopenia	Gyakori	Gyakori
	Lázás neutropenia ⁸	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Citokin-felszabadulási szindróma ⁹	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypophosphataemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hypomagnesaemia	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Hypocalcaemia	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hyponatraemia	Gyakori	Gyakori
	Tumorlízis-szindróma	Gyakori	Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Zavartság	Gyakori	Nagyon ritka**
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma ¹⁰	Gyakori	Nem gyakori*
	Álmosság	Gyakori	Nem gyakori
	Tremor	Gyakori	Nagyon ritka**
	Myelitis ¹¹	Nem gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Hányinger	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**

Szervrendszeri osztály	Mellékhatás	Összes súlyossági fokozat	3–4. fokozat
	Emésztőrendszeri vérzés ¹²	Gyakori	Gyakori
	Hányás	Gyakori	Nagyon ritka**
	Colitis	Nem gyakori	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ¹³	Nagyon gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése	Gyakori	Gyakori
	Glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése	Gyakori	Gyakori
	A vér alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése	Gyakori	Gyakori
	A gamma-glutamil-transzferáz szintjének emelkedése	Gyakori	Gyakori
	A vér bilirubinszintjének emelkedése	Gyakori	Nem gyakori
	Májenzimszint emelkedése	Gyakori	Gyakori

* 5. fokozatú mellékhatásokat jelentettek. Lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

** Nem jelentettek 3 - 4 fokozatú eseményeket.

¹ Magában foglalja a COVID-19-et, a COVID-19 okozta tüdőgyulladást, a herpes zostert, az influenzát és a szem herpes zoster-fertőzését.

² Magában foglalja az érrendszerbe vezetett eszközzel összefüggő fertőzést, a bakteriális fertőzést, a Campylobacter-fertőzést, a bakteriális epeúti fertőzést, a bakteriális húgyúti fertőzést, a *Clostridium difficile*-fertőzést, az Escherichia-fertőzést és peritonitist.

³ Magában foglalja a felső légúti fertőzéseket, a sinusitist, a nasopharyngitist, a krónikus sinusitist és a rhinitist.

⁴ Magában foglalja a szepszist és a szeptikus sokkot.

⁵ Magában foglalja az alsó légúti fertőzéseket és a bronchitist.

⁶ Magában foglalja a húgyúti fertőzést és a húgyúti Escherichia-fertőzést.

⁷ Magában foglalja a nyelöcső candidiasisát és a szájüregi candidiasist.

⁸ Magában foglalja a lázas neutropeniát és a neutropeniás fertőzést.

⁹ Az ASTCT konszenzusos osztályozása alapján (Lee 2019).

¹⁰ Az ICANS (Lee 2019 alapján) magában foglalja a somnolentiát, a kognitív zavart, a zavartságot, a deliriumot és a dezorientációt.

¹¹ A myelitis a CRS-sel egyidejűleg jelentkezett.

¹² Magában foglalja az emésztőrendszeri vérzést, a vastagbélvérzést és a gyomorvérzést.

¹³ Magában foglalja a bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést, a maculopapulosus kiütést, a dermatitist, az acneiform dermatitist, az exfoliatív dermatitist, az erythemát, a palmaris erythemát, a pruritust és az erythemás kiütést.

7. táblázat: Columvi-val, gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban kezelt relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Összes súlyossági fokozat	3–4. fokozat
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	COVID-19 ¹	Nagyon gyakori	Gyakori*
	Légúti fertőzések ²	Nagyon gyakori	Gyakori*
	Pneumonia ³	Nagyon gyakori	Gyakori*
	Cytomegalovírus fertőzések ⁴	Gyakori	Nem gyakori
	Herpes vírusos fertőzések ⁵	Gyakori	Nem gyakori
	Húgyúti fertőzés ⁶	Gyakori	Gyakori
	Szepszis ⁷	Gyakori	Gyakori*
	Candida fertőzések ⁸	Gyakori	Nagyon ritka**
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	Nem gyakori	Nem gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	A tumor fellángolása ⁹	Gyakori	Nagyon ritka**
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Lymphopenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Lázás neutropenia	Gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Citokin-felszabadulási szindróma ¹⁰	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hyponatraemia	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hypomagnesaemia	Gyakori	Nagyon ritka**
	Hypocalcaemia	Gyakori	Nem gyakori
	Hypophosphataemia	Gyakori	Gyakori
	Tumorlízis-szindróma	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Peripheriás neuropathia ¹¹	Nagyon gyakori	Gyakori
	Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma ¹²	Gyakori	Nem gyakori
	Fejfájás	Gyakori	Nagyon ritka**
	Tremor	Nem gyakori	Nagyon ritka**
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pneumonitis	Gyakori	Nagyon ritka*,**
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hasmenés	Nagyon gyakori	Gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	Hasi fájdalom ¹³	Nagyon gyakori	Gyakori
	Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	Colitis ¹⁴	Gyakori	Gyakori
	Pancreatitis ¹⁵	Gyakori	Gyakori

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Összes súlyossági fokozat	3–4. fokozat
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ¹⁶	Nagyon gyakori	Nem gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ¹⁷	Nagyon gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Glutamát-oxálacetát-transzamináz szintjének emelkedése	Nagyon gyakori	Gyakori
	Glutamát-piruvát-transzamináz szintjének emelkedése	Nagyon gyakori	Gyakori
	A vér alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése	Nagyon gyakori	Nem gyakori
	A gamma-glutamil-transzferáz szintjének emelkedése	Nagyon gyakori	Gyakori
	A vér laktát-dehidrogenáz szintjének emelkedése	Nagyon gyakori	Nagyon ritka**
	A vér bilirubinszintjének emelkedése ¹⁸	Gyakori	Nagyon ritka**
	Májenzimszint emelkedése	Nem gyakori	Nagyon ritka**

* 5. fokozatú mellékhatásokat jelentettek. Lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

** Nem jelentettek 3-4 fokozatú eseményeket.

¹ Magában foglalja a COVID-19-et, a COVID-19 okozta tüdőgyulladást és a SARS-CoV-2 teszt pozitív eredményét.

² Magában foglalja a felső légúti fertőzést, az alsó légúti fertőzést, a légúti fertőzést és a bakteriális légúti fertőzést.

³ Magában foglalja a tüdőgyulladást, a bakteriális pneumóniát és a pneumococcus pneumóniát.

⁴ A betegség újbóli megjelenése vagy reaktiváció. Ide tartozik a cytomegalovírus-fertőzés, a cytomegalovírus teszt pozitív eredménye, a cytomegalovírus-fertőzés reaktiválódása és a cytomegalovírus viraemiája.

⁵ A betegség újbóli megjelenése vagy reaktiválódás. Magában foglalja a herpes zoster és a herpes vírus fertőzést.

⁶ Magában foglalja a húgyúti fertőzést és az uroszepszist.

⁷ Magában foglalja a szepszist, a streptococcus okozta szepszist, a septicus sokkot és az enterococcus okozta szepszist.

⁸ Magában foglalja a szájüregi candidiasist és candida fertőzést.

⁹ Magában foglalja a tumor fellángolását és a tumorfájdalmat.

¹⁰ Az ASTCT konszenzusos osztályozása alapján (Lee 2019).

¹¹ Magában foglalja a peripheriás neuropathiát, a perifériás sensoros neuropathiát, a dysaesthesiát, a paraesthesiát, a hypaesthesiát, a peripheriás motoros neuropathiát és a polyneuropathiát.

¹² Magában foglalja a zavartságot, delíriumot és az ICANS-t.

¹³ Magában foglalja a hasi fájdalmat, a hasi diszkomfortot, a gyomortáji fájdalmat, az alhasi fájdalmat és az emésztőrendszeri fájdalmakat.

¹⁴ Magában foglalja a colitist, az ischaemiás colitist és az enterocolitist.

¹⁵ Magában foglalja a pancreatitist és az akut pancreatitist.

¹⁶ Magában foglalja a bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést, a maculopapulosus kiütést, az erythemát, a viszketést, az erythematosus kiütést, az urticariát és az erythema multiformét.

¹⁷ Magában foglalja az arthralgiát, a mozgásszervi fájdalmat, a hátfájást, a csontfájdalmat, a myalgiát, a nyakfájást, a végtagfájdalmat, a mozgásszervi eredetű mellkasi fájdalmat és a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat.

¹⁸ Magában foglalja a vér emelkedett bilirubinszintjét és a hyperbilirubinaemiát.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi leírások a Columvi monoterápia és/vagy kombinációs terápia során észlelt jelentős mellékhatásokra vonatkozó információkat tükrözik. A Columvi kombinációban történő alkalmazásakor észlelt jelentős mellékhatásokra vonatkozó adatok akkor vannak külön ismertetve, ha klinikailag releváns különbségeket észleltek a Columvi monoterápiához képest.

Citokin-felszabadulási szindróma

Columvi monoterápia

A Columvi monoterápiában részesülő betegek 67,6%-ánál fordult elő (az ASTCT kritériumok alapján) bármilyen fokozatú CRS, a betegek 50,3%-ánál számoltak be 1. fokozatú CRS-ről, 13,1%-uknál 2. fokozatú CRS-ről, a betegek 2,8%-ánál 3. fokozatú CRS-ről és a betegek 1,4%-ánál 4. fokozatú CRS-ről. A CRS a betegek 32,4%-ánál (145-ből 47 esetben) többször is bekövetkezett; a 47-ből 36 betegnél csak 1. fokozatú CRS esemény fordult elő több ízben. A CRS kapcsán nem számoltak be halálos kimenetelű esetekről. A CRS egy eset kivételével minden betegnél megszűnt. Egy beteg hagyta abba a kezelést CRS miatt.

A CRS-ben szenvedő betegeknél a CRS leggyakoribb megjelenési formái közé tartozott a láz (99,0%), tachycardia (25,5%), hypotensio (23,5%), hidegrázás (14,3%) és hypoxia (12,2%). A CRS-sel összefüggésben álló 3. és magasabb fokozatú események közé tartozott a hypotensio (3,1%), láz (2,0%) és tachycardia (2,0%).

Bármilyen fokozatú CRS a Columvi-nak az első, az 1. ciklus 8. napján beadott 2,5 mg-os adagját követően a betegek 54,5%-ánál fordult elő, a megjelenésig eltelt (az infúzió kezdetétől számított) 12,6 órás (5,2 és 50,8 óra közötti tartományba eső) medián időtartammal és az esemény 31,8 órás (0,5 és 316,7 óra közötti tartományba eső) medián időtartamával; CRS az 1. ciklus 15. napján beadott 10 mg-os adagot követően a betegek 33,3%-ánál fordult elő, a megjelenésig eltelt 26,8 órás (6,7 és 125,0 óra közötti tartományba eső) medián időtartammal és az esemény 16,5 órás (0,3 és 109,2 óra közötti tartományba eső) medián időtartamával, valamint CRS a 2. ciklusban a 30 mg-os adag beadását követően a betegek 26,8%-ánál fordult elő, a megjelenésig eltelt 28,2 órás (15,0 és 44,2 óra közötti tartományba eső) medián időtartammal és az esemény 18,9 órás (1,0 és 180,5 óra közötti tartományba eső) medián időtartamával. CRS-t a 3. ciklusban a betegek 0,9%-ánál és a 3. ciklust követő további ciklusokban a betegek 2%-ánál jelentettek.

≥2. fokozatú CRS a Columvi-nak az első (2,5 mg-os) adagját követően a betegek 12,4%-ánál fordult elő, a megjelenésig eltelt medián időtartam 9,7 óra volt (5,2–19,1 óra tartományban) és az esemény medián időtartama 50,4 óra volt (6,5–316,7 óra tartományban). A ≥2. fokozatú CRS incidenciája a Columvi-nak az 1. ciklus 15. napján beadott 10 mg-os adagját követően a betegek 5,2%-ára csökkent, a megjelenésig eltelt medián időtartam 26,2 óra volt (6,7–144,2 óra tartományban) és az esemény medián időtartama 30,9 óra volt (3,7–227,2 óra tartományban). ≥2. fokozatú CRS a Columvi-nak a 2. ciklus 1. napján beadott 30 mg-os adagját követően egy betegnél (0,8%) fordult elő, a megjelenésig eltelt időtartam 15,0 óra volt, az esemény időtartama pedig 44,8 óra volt. 2. fokozatúnál súlyosabb CRS-t nem jelentettek a 2. ciklust követő további ciklusokban.

Száznegyvenöt (145) betegből 7-nél (4,8%) a májfunkciós értékek emelkedését tapasztalták (a GOT és GPT > 3 × ULN és/vagy az összbilirubinszint > 2 × ULN) CRS-sel (n=6) vagy betegségprogresszióval (n=1) egyidejűleg.

A 25 beteg közül, akiknél a Columvi beadása után ≥2. fokozatú CRS lépett fel, 22 (88,0%) tocilizumabot, 15 (60,0%) kortikoszteroidot, 14 (56,0%) pedig tocilizumabot és kortikoszteroidot is kapott. Tíz beteg (40,0%) kapott oxigént. Mind a 6 beteg (24,0%), akiknél 3. vagy 4. fokozatú CRS lépett fel, egyszeri vazopresszort kapott.

A betegek 22,1%-ánál fordult elő kórházi felvétel a Columvi beadását követően, mert a betegek CRS-t tapasztaltak, és a jelentett kórházi tartózkodás medián időtartama 4 nap volt (2–15 nap tartományban).

Columvi gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban

Bármely fokozatú CRS (ASTCT kritériumok alapján) a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal kapó betegek 44,2%-ánál fordult elő, 1. fokozatú CRS-t a betegek 31,4%-ánál, 2. fokozatú CRS-t a betegek 10,5%-ánál és 3-as fokozatú CRS-t a betegek 2,3%-ánál jelentettek. CRS a betegek 21,5%-ánál (37/172) fordult elő egynél többször; 30/37 betegnél csak többszörös, 1. fokozatú CRS-t észleltek. Nem fordult elő 4-es fokozatú vagy halálos kimenetelű CRS eset. A CRS egy eset kivételével minden betegnél megoldódott. Egy beteg hagyta abba a kezelést CRS miatt.

CRS-ben szenvedő betegeknél a CRS leggyakoribb megjelenési formái közé tartozott a láz (98,7%), a hypotensio (22,4%), a hidegrázás (17,1%) és a hypoxia (14,5%). A CRS-sel összefüggésben álló 3. vagy magasabb fokozatú események közé tartozott a hypotensio (6,6%), a hypoxia (5,3%), a láz (3,9%), a hidegrázás (1,3%) és a hasmenés (1,3%).

Bármilyen fokozatú CRS a betegek 34,9%-ánál fordult elő a Columvi első 2,5 mg-os adagját követően az 1. ciklus 8. napján, az infúzió kezdetétől számított 12,6 órás medián időtartam elteltével (tartomány: 4,4-54,7 óra) és 19,8 órás medián időtartammal (tartomány: 2,0-168,0 óra); a betegek 14,4%-ánál az 1. ciklus 15. napján beadott 10 mg-os adagot követően a tünetek megjelenéséig eltelt 22,8 óra (tartomány: 7,4-81,2 óra) medián idővel és 10,6 óra medián időtartammal (tartomány: 1,0-248,5 óra); és a betegek 9,3%-ánál a 2. ciklus 30 mg-os dózisát követően a tünetek megjelenéséig eltelt medián 23,5 órás idővel (tartomány: 14,7-33,4 óra) és 18,4 óra medián időtartammal (tartomány: 8,3-137,0 óra). CRS-t a betegek 6,7%-ánál jelentettek a 3. ciklusban és a betegek 11,0%-ánál a 3. cikluson túl.

A betegek 10,5%-ánál fordult elő ≥ 2 . súlyossági fokozatú CRS az első Columvi adagot (2,5 mg) követően, melynek a tünetek megjelenéséig eltelt medián ideje 12,0 óra volt (tartomány: 4,4-30,5 óra) medián időtartama pedig 42,3 óra (tartomány: 3,5-143,7 óra). Azon betegek többségénél (14/18), akiknél a ≥ 2 -es súlyossági fokozatú CRS jelentkezett, a CRS az első Columvi adag (2,5 mg) beadása után 8 órán belül alakult ki vagy láz jelentkezett $\geq 1,5$ órával a ≥ 2 -es súlyossági fokozatú CRS egyéb tüneteinek megjelenése előtt. Az 1. ciklus 15. napján alkalmazott 10 mg-os adagot követően a ≥ 2 -es fokozatú CRS incidenciája a betegek 1,8%-ára csökkent, akiknél a tünetek megjelenéséig eltelt medián idő 22,3 óra (tartomány: 7,4-22,8 óra), medián időtartam pedig 37,0 óra (tartomány: 34,8-248,5 óra) volt. A 30 mg-os Columvi dózist követően, a 2. ciklus 1. napján nem tapasztaltak ≥ 2 -es súlyossági fokozatú CRS-t. Három betegnél (2,0%) volt ≥ 2 . súlyossági fokozatú CRS a 2. cikluson túl (mindegyik 2. fokozatú esemény volt).

A 172 betegből 2-nél (1,2%) tapasztaltak emelkedett májfunkciós vizsgálati eredményeket (GOT és GPT $> 3 \times$ ULN) az egyidejűleg fennálló jelentett CRS-sel.

A bármilyen fokozatú CRS-ben szenvedő 76 beteg közül 28 beteget (36,8%) kezeltek tocilizumabbal, 39 beteget (51,3%) kezeltek kortikoszteroidokkal, és 18 beteg (23,7%) kapott tocilizumabot és kortikoszteroidokat is.

Azon 22 beteg közül, akik Columvi után ≥ 2 -es fokozatú CRS-t tapasztaltak, 16 (72,7%) kapott tocilizumabot, 15 (68,2%) kortikoszteroidokat, 12 (54,5%) pedig tocilizumabot és kortikoszteroidokat. Tizenegy beteg (50,0%) kapott oxigént. Mind a 4, 3-as fokozatú CRS-ben szenvedő beteg (18,2%) egyféle vazopresszort kapott.

Columvi adását követő CRS fellépése miatt a betegek 19,8%-ánál fordult elő kórházi kezelés, és a kórházi kezelés jelentett medián időtartama 5 nap volt (tartomány: 2-85 nap).

Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően ICANS-ről – beleértve a 3. és a

magasabb fokozatot is – számoltak be. Az ICANS leggyakoribb klinikai megnyilvánulásai a zavartság, a csökkent tudatállapot, a dezorientáció, a görcsroham, az aphasia és a dysgraphia voltak. A rendelkezésre álló adatok alapján a neurológiai toxicitás megjelenése az esetek többségében egybeesett a CRS-sel.

Az ICANS-esetek többségének megjelenéséig a legutóbbi dózis beadását követően eltelt idő 1–7 nap volt (medián érték 2 nap). Csak néhány olyan eseményről számoltak be, amely több mint egy hónappal a Columvi-kezelés elkezdése után következett be.

Súlyos fertőzések

A Columvi monoterápiát kapó betegek 15,9%-ánál jelentettek súlyos fertőzéseket. A leggyakoribb súlyos fertőzések, amelyekről a betegek legalább 2%-ánál számoltak be, a szepszis (4,1%), a COVID-19 (3,4%) és a COVID-19 okozta tüdőgyulladás (2,8%) voltak. A betegek 4,8%-ánál számoltak be fertőzéssel összefüggő halálesetről (szepszis, COVID-19 okozta tüdőgyulladás és COVID-19 miatt). Négy betegnél (2,8%) fordult elő súlyos fertőzés 3. vagy 4. fokozatú neutropeniával egyidejűleg.

Súlyos fertőzést a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal együtt kapó betegek 22,7%-ánál jelentettek. A betegek $\geq 2\%$ -ánál jelentett leggyakoribb súlyos fertőzések a pneumonia (5,8%), a COVID-19 (4,7%) és az alsó légúti fertőzések (2,9%) voltak. A betegek 3,5%-ánál jelentettek fertőzéssel összefüggő halálesetet (COVID-19, pneumonia, légúti fertőzés és septicus sokk miatt). Egy beteg (0,6%) esetében (3-as fokozatú neutropeniával egyidejűleg) súlyos fertőzés (pneumonia) lépett fel.

Pneumonitis

Pneumonitist (kivéve a fertőző etiológiájú pneumóniát) 2 esetben (1,2%) jelentettek Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal együtt kapó betegnél, mindkettő halálos kimenetelű volt. A pneumonitis kialakulásának medián ideje az első Columvi adagtól számítva 168 nap volt (tartomány: 102-255 nap).

Colitis

A Columvi monoterápiában részesülő betegek közül egy esetben (0,7%) (4. súlyossági fokozatú) colitis fordult elő 104 nappal az első Columvi adagot követően.

Colitist (a fertőző etiológiát kivéve) 4/172 esetben (2,3%) jelentettek a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal együtt kapó betegeknél. Két betegnél (1,2%) 3. fokozatú esemény fordult elő. A colitis kialakulásáig eltelt medián időtartam az első Columvi adagtól számítva 154 nap volt (tartomány: 115-187 nap).

Opportunista fertőzések

CMV-eseményeket a Columvi monoterápiában részesülő 6/467 betegnél (1,3%) jelentettek, akik közül 1 betegnél (0,2%) tapasztaltak 3. fokozatú CMV chorioretinitist. *Pneumocystis jirovecii* pneumóniát 4/467 betegnél (0,9%) jelentettek, akik közül 3 betegnél (0,6%) fordult elő 3. súlyossági fokozatú esemény.

CMV-eseményeket 11 esetben (6,4%) jelentettek Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal kapó betegek esetében, 1 betegnél (0,6%) 3. fokozatú CMV viraemia alakult ki. 3 betegnél (1,7%) számoltak be orális candidiasisról, mindegyik 1-2. fokozatú esemény volt. *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumóniáról (3. fokozat) számoltak be 1 betegnél (0,6%), ugyanannál a betegnél, akinek 3-as fokozatú CMV viraemiája volt. Borellia meningitist (2. fokozatú) 1 betegnél (0,6%) jelentettek.

Neutropenia

Neutropeniát (beleértve a neutrofilok számának csökkenését) a betegek 40,0%-ánál, súlyos neutropeniát (3. vagy 4. fokozatú) pedig 29,0%-ánál jelentettek a Columvi monoterápiát kapó betegek esetén. Az első neutropeniás esemény megjelenéséig eltelt medián időtartam 29 nap volt (1–203 nap tartományban). Elhúzódó (30 napnál hosszabb ideig tartó) neutropenia a betegek 11,7%-ánál fordult

elő. A neutropeniás betegek többségét (79,3%) G-CSF-fel kezelték. Lázás neutropeniáról számoltak be a betegek 3,4%-ánál.

A tumor fellángolása

A tumor fellángolása a Columvi monoterápiát kapó betegek 11,7%-ánál fordult elő, ebből a betegek 4,8%-ánál 2. fokozatú, 2,8%-ánál pedig 3. fokozatú volt a tumor fellángolása. A fej és a nyak nyirokcsomóit érintő, fájdalommal járó tumorfellángolásról, valamint a mellkasi nyirokcsomókat érintő, pleurális folyadékgyülem kialakulása miatt légszomjjal járó tünetekről számoltak be. A legtöbb tumorfellángolásos esemény (a 17-ből 16 eset) az 1. ciklus alatt következett be, és a 2. cikluson túl nem jelentettek tumorfellángolást. A bármilyen fokozatú tumorfellángolás megjelenéséig eltelt medián időtartam 2 nap volt (1–16 nap tartományban), az esemény medián időtartama pedig 3,5 nap volt (1–35 nap tartományban).

A 11 beteg közül, akiknél legalább 2. fokozatú tumorfellángolás lépett fel, 2 beteg (18,2%) kapott fájdalomcsillapítót, 6 beteg (54,5%) kapott kortikoszteroidot és fájdalomcsillapítót, a morfiumszármazékokat is beleértve, 1 beteg (9,1%) kapott kortikoszteroidot és antiemetikumot, és 2 (18,2%) beteg nem igényelt kezelést. Minden tumorfellángolásos esemény megszűnt, kivéve egy beteget, akinél legalább 2. fokozatú esemény lépett fel. Egy beteg sem hagyta abba a kezelést a tumor fellángolása miatt.

Tumorlízis-szindróma

TLS-ről 2 Columvi monoterápiát kapó beteg (1,4%) esetében számoltak be, és a TLS mindkét esetben 3. súlyossági fokozatú volt. A TLS megjelenéséig eltelt medián időtartam 2 nap volt, az esemény medián időtartama pedig 4 nap volt (3–5 nap tartományban).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolással kapcsolatban nincsenek klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. Túladagolás esetén a betegeket szorosan kell obszerválni, hogy nem alakulnak-e ki a mellékhatásokra utaló jelek vagy tünetek, és megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek; egyéb monoklonális antitestek és antitestgyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01FX28

Hatásmechanizmus

A glofitamab egy bispecifikus monoklonális antitest, amely bivalens módon kötődik a B-sejtek felszínén expresszáldó CD20 receptorhoz, valamint monovalens módon kötődik a T-sejtek felszínén expresszáldó T-sejt receptor komplexben található CD3 receptorhoz. A glofitamab a B-sejt CD20 receptorához és a T-sejt CD3 receptorához való egyidejű kötődése révén egy immunológiai szinapszis létrejöttét mediálja, amelynek következtében a T-sejtek aktiválódása és proliferációja, citokinek szekréciója és citolitikus fehérjék felszabadulása megy végbe, ez pedig a CD20-at expresszáló B-sejtek lízisét eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

Az NP30179 vizsgálatban a betegek 84%-ánál (100-ból 84 beteg) már az obinutuzumabbal történő előkezelés előtt is fennállt a B-sejtek depléciója (< 70 sejt/ μ l). A Columvi-kezelés megkezdését megelőző obinutuzumab-előkezelés után a B-sejt depléciót mutató betegek aránya 100%-osra (94/94) emelkedett, és a B-sejtek száma a Columvi-kezelés alatt végig alacsony maradt.

Az 1. ciklus során (fokozatos dózisemelésen alapuló adagolás) a Columvi infúzió beadása után 6 órával a plazma IL6-szintjének átmeneti emelkedését figyelték meg, amely az infúzió után 20 órával is emelkedett maradt, majd a következő infúzió előtt visszatért a kiindulási szintre.

A GO41944 (STARGLO) vizsgálatban a betegek 63,9%-a (115/180) már B-sejt depletált volt (< 70 sejt/ μ l) az obinutuzumab előkezelést megelőzően. A B-sejt deplécióban szenvedő betegek aránya 79,4%-ra (143/180) nőtt a Columvi-kezelés előtti obinutuzumab kezelést követően, és a B-sejtek száma alacsony maradt a Columvi-kezelés alatt.

A szív elektrofiziológiája

Az NP30179 vizsgálatban a Columvi-t kapott 145 betegből 16-nál a kiindulást követően mért QTc-szakasz 450 ms-nál hosszabb volt. Ezek közül az egyik esetet a vizsgálóorvos klinikai jelentőséggel bírónak ítélte. Egy beteg sem hagyta abba a kezelést a QTc-szakasz megnyúlása miatt.

A GO41944 (STARGLO) vizsgálatban 16/172 Columvi expozíciónak kitett betegnél a vizsgálat megkezdését követően a QTc-érték > 450 ms volt. Egy beteg esetében sem kellett abbahagyni a kezelést a QTc megnyúlása miatt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relabált vagy refrakter DLBCL

Columvi monoterápia

A Columvi relabált vagy refrakter B-sejtes non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeknél történő értékelése céljából egy nyílt, multicentrikus, több kohorsz vizsgálatot (NP30179) végeztek. Az egy karos monoterápiát kapó DLBCL kohorszban ($n=108$) a relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknek két korábbi vonalbeli szisztémás kezelést, köztük egy anti-CD20 monoklonális antitestet és egy antraciklin típusú szert kellett kapniuk. A FL3b-ben és Richter-transzformációban szenvedő betegek nem voltak alkalmasak a beválasztásra. A betegek beválasztásánál feltétel volt a CD20-pozitív DLBCL, de a biomarker, mint alkalmassági tényező nem volt követelmény a beválasztáshoz (lásd 4.4 pont).

A vizsgálatból kizárásra kerültek a ≥ 2 ECOG teljesítménystátuszú, jelentős kardiovaszkuláris betegségben (például New York Heart Association szerinti III. vagy IV. osztályú szívbetegség, szívinfarktus az elmúlt 6 hónapban, instabil arhythmia vagy instabil angina pectoris), jelentős aktív tüdőbetegségben szenvedő, vesekárosodásban szenvedő ($\text{CrCl} < 50$ ml/perc, emelkedett szérumkreatinin-szinttel), immunszuppresszív kezelést igénylő aktív autoimmun betegségben, aktív fertőzésekben (pl. krónikus aktív EBV-, akut vagy krónikus hepatitis C-, hepatitis B-, HIV-fertőzésben), progresszív multifokális leukoencephalopathiában, jelenlegi vagy az anamnézisben szereplő központi idegrendszert (KIR-t) érintő lymphomában vagy KIR-t érintő betegségben szenvedő betegek, azok a betegek, akik anamnézisében szerepelt a makrofág-aktivációs szindróma/hemofagocitózis lymphohistiocytosis, és a korábban allogén őssejt-transzplantáción vagy korábban szervátültetésen átesett betegek, vagy akiknél a májtranszaminázok szintje a normálérték felső határértékének legalább háromszorosa volt.

Minden beteg kapott obinutuzumabbal történő előkezelést az 1. ciklus 1. napján. A betegek a fokozatos dózisemelésen alapuló adagolási rendnek megfelelően az 1. ciklus 8. napján 2,5 mg Columvi-t, az 1. ciklus 15. napján 10 mg Columvi-t, és a 2. ciklus 1. napján 30 mg Columvi-t kaptak. A betegek a 3–12. ciklus 1. napján továbbra is 30 mg Columvi-t kaptak. Az egyes ciklusok időtartama

21 nap volt. A betegek átlagosan 5 ciklus (medián érték) Columvi-kezelést kaptak (1–13 ciklus tartományban), 34,7%-uk 8 vagy több ciklust, 25,7%-uk pedig 12 ciklus Columvi-kezelést kapott.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a következők voltak: a medián életkor 66 év (21–90 év tartományban), 53,7%-uk 65 éves vagy idősebb és 15,7%-uk 75 éves vagy idősebb; 69,4%-uk férfi; 74,1%-uk fehér, 5,6%-uk ázsiai és 0,9%-uk fekete vagy afroamerikai; 5,6%-uk hispán vagy latin-amerikai; valamint ECOG teljesítményszatusuk 0 (46,3%) vagy 1 (52,8%) volt. A legtöbb beteg (71,3%) másként nem meghatározott DLBCL-ben, 7,4%-uk follicularis lymphomából transzformált DLBCL-ben, 8,3%-uk magas fokozatú B-sejtes lymphomában (high grade B-cell lymphoma, HGBCL) vagy follicularis lymphomából transzformált más szövettani formájú betegségben, 7,4%-uk HGBCL-ben, 5,6%-uk pedig primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphomában (indolens betegség) (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL) szenvedett. A korábbi vonalbeli kezelések medián száma 3 volt (2–7 tartományban), a betegek 39,8%-a 2 korábbi vonalbeli kezelést, 60,2%-uk pedig 3 vagy több korábbi vonalbeli kezelést kapott. Minden beteg részesült korábbi kemoterápiában (az összes beteg részesült alkilezőszerrel végzett kezelésben és 98,1%-uk kapott antraciklin-kezelést), és az összes beteg részesült korábban anti-CD20 monoklonális antitesttel végzett kezelésben; a betegek 35,2%-a kapott korábban CAR T-sejt terápiát, a 16,7%-uk pedig átesett autológ őssejt-transzplantáción. A legtöbb beteg (89,8%) betegsége refrakter volt, a betegek 60,2%-ának volt primer refrakter betegsége, és 83,3%-uk refrakter volt a legutóbbi kezelésre.

Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a teljes válasz (complete response, CR) aránya volt, amelynek értékelését egy független vizsgálóbizottság (independent review committee, IRC) végezte a 2014-es luganói kritériumok alapján. A medián teljes utánkövetési időtartam 15 hónap volt (0–21 hónap tartományban). A másodlagos hatásossági kimeneteli mutatók közé tartozott a teljes terápiás válaszarány (overall response rate, ORR), a válasz időtartama (duration of response, DOR), a teljes válasz időtartama (duration of complete response, DOCR), valamint az első teljes válaszig eltelt idő (time to first complete response, TFCR), amelynek értékelését az IRC végezte.

A hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegeknél megfigyelt hatásosság összefoglalása

Hatásossági végpontok	Columvi N=108
Teljes válasz	
CR-t mutató betegek, n (%)	38 (35,2)
95%-os CI	[26,24; 44,96]
Összesített válaszarány	
CR-t vagy PR-t mutató betegek, n (%)	54 (50,0)
95%-os CI	[40,22; 59,78]
Teljes válasz időtartama¹	
Medián DOCR, hónap [95%-os CI]	NE [18,4; NE]
Tartomány, hónap	0 ² –20 ²
12 hónapos DOCR, % [95%-os CI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
A válasz időtartama⁴	
Medián időtartam, hónap [95%-os CI]	14,4 [8,6; NE]
Tartomány, hónap	0 ² –20 ²

Hatásossági végpontok	Columvi N=108
Az első teljes válasz eltelte idő	
Medián TFCR, nap [95%-os CI]	42 [41; 47]
Tartomány, nap	31–308

CI (confidence interval) =konfidencia intervallum; NE (not estimable) =nem becsülhető meg; PR (partial response) =részleges válasz.

Hipotézisvizsgálatot az elsődleges végponton, az IRC által értékelt CR arányon végeztek.

¹ A DOCR a meghatározás szerint az első teljes válasz napjától a betegség progressziójáig vagy bármilyen okból bekövetkező halálozásig tart.

² Cenzorált megfigyelések.

³ Kaplan-Meier becsléseken alapuló eseménytől mentes arányok.

⁴ A DOR a meghatározás szerint az első válasz (PR vagy CR) napjától a betegség progressziójáig vagy bármilyen okból bekövetkező halálozásig tart.

A medián utánkövetés a DOR esetében 12,8 hónap volt (0–20 hónap tartományban).

Columvi gemcitabinnal és oxaliplatinnal kombinációban

A Columvi hatásosságát gemcitabinnal és oxaliplatinnal (Columvi+GemOx) kombinációban egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatban, a GO41944 (STARGLO) vizsgálatban értékelték, 274 relabált vagy refrakter, külön nem részletezett DLBCL-ben (DLBCL NOS) szenvedő betegen.

A vizsgálatba olyan DLBCL NOS-ban szenvedő betegeket vontak be, akik csak egy előzetes terápiás vonalat kaptak, de nem voltak jelöltek autológ őssejt-transzplantációra (ASCT), vagy korábban ≥ 2 kezelésben részesültek. Olyan betegeket vontak be, akiknél az ECOG teljesítmény státusz ≤ 2 , CrCl ≥ 30 ml/perc, máj transzaminázok $\leq 2,5 \times$ ULN, nem volt jelentős cardiovascularis betegség (például a New York Heart Association III. vagy IV. osztályába tartozó szívbetegség, myocardialis infarctus az elmúlt 3 hónapban, instabil arhythmia vagy instabil angina), nem volt aktuális vagy korábbi CNS lymphoma vagy CNS betegség, nem volt immunszuppresszív kezelést igénylő aktív autoimmun betegség, nem volt aktív fertőzés (pl. krónikus aktív EBV, aktív hepatitis B, hepatitis C), és a következők egyike sem fordult elő az anamnézisben: HIV, progresszív multifokális leukoencephalopathia, hemophagocytás lymphohistiocytosis, előzetes allogén őssejt transzplantáció vagy előzetes szervátültetés. Kizárták a HGBCL-ben vagy PMBCL-ben szenvedő betegeket, és azokat, akiknek az anamnézisében DLBCL-é transzformált indolens betegség szerepelt.

Azokat a betegeket, akik csak egy előzetes terápiás vonalat kaptak, nem tekintették transzplantációra alkalmasnak, ha a következő kritériumok közül legalább egy fennállt: ≥ 70 éves kor, ECOG teljesítmény státusz 2, balkamrai ejekciós frakció $\leq 40\%$, elégtelen válasz a mentőterápiára ASCT előtt, CrCl ≤ 45 ml/perc, egyéb komorbiditások vagy kritériumok, amelyek kizárják a transzplantáció helyi gyakorlati szabványok vagy a vizsgáló véleménye alapján történő alkalmazását, vagy a beteg elutasítja a nagy dózisú kemoterápiát és/vagy transzplantációt.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták Columvi+GemOx (N=183) vagy rituximab és gemcitabin plusz oxaliplatin (R-GemOx; n=91) kombinációs kezelésre 8 cikluson keresztül, amit 4 további Columvi monoterápiás ciklus követett a Columvi+GemOx karon. A randomizációt a megelőző szisztémás DLBCL kezeléseik száma (1 vs. ≥ 2) és az utolsó szisztémás kezelés eredménye (relabált vs. refrakter) szerint tovább stratifikálták.

A Columvi+GemOx karon a betegek az obinutuzumab előkezelést az 1. ciklus 1. napján kapták, amit a Columvi 2,5 mg-os adagja követett az 1. ciklus 8. napján, majd 10 mg Columvi az 1. ciklus 15. napján és 30 mg Columvi a 2. ciklus 1. napján a fokozatos dózisemelésen alapuló adagolás rendnek megfelelően. A 3-12. ciklusok 1. napján a betegek továbbra is kaptak 30 mg Columvi-t. A gemcitabint (1000 mg/m²) és az oxaliplatint (100 mg/m²) intravénásan alkalmazták az 1. ciklus 2. napján, majd a további ciklusok 1. napján a 8. ciklusig. Mindkét karon a kezelési ciklus időtartama 21 nap volt. A betegek medián 11 ciklus Columvi-kezelésben részesültek (tartomány: 1-13 ciklus); 64,5% 8 vagy több ciklust, 44,8% pedig 12 ciklus Columvi-kezelést kapott.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők a következők voltak: medián életkor 68 év (tartomány: 20-88 év), ebből 62,8% volt 65 éves vagy idősebb és 23,7% volt 75 éves vagy idősebb; 57,7% férfi; 42% fehér, 50% ázsiai és 1,1% fekete vagy afroamerikai; 5,8% hispán vagy latin; és a betegek ECOG teljesítmény státusza 0 (43,3%), 1 (46,6%) vagy 2 (10,1%) volt. A betegek többsége (62,8%) 1 előzetes szisztémás kezelést kapott; a betegek 37,2%-a 2 vagy több előzetes kezelést. Minden beteg kapott előzőleg kemoterápiát és a legtöbben (98,5%) korábban anti-CD20 monoklonális antitest terápiát kaptak; a betegek 7,7%-a kapott előzőleg CAR T-sejt terápiát és a betegek 4,0%-a kapott autológ őssejt transzplantációt. A betegek többsége (66,8%) refrakter, 55,8%-a primer refrakter betegségben szenvedett, és 60,6%-a volt refrakter a legutóbbi megelőző terápiájára. A leggyakoribb okok, amelyek miatt a betegeket nem tekintették transzplantációra alkalmasnak, az életkor (42,3%), a beteg elutasította a nagydózisú kemoterápiát és/vagy a transzplantációt (34,7%) és a mentőterápiára adott elégtelen válaszreakció (9,9%) voltak.

Az elsődleges hatásossági paraméter a teljes túlélés (OS) volt. Az előre meghatározott elsődleges analízis idején a Columvi+GemOx karba randomizált betegeknél a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg az R-GemOx karba randomizált betegekhez képest. (HR 0,59, 95%-os CI: 0,40, 0,89; p-érték=0,011). Az R-GemOx karon a medián OS 9,0 hónap volt (95%-os CI: 7,3, 14,4) és nem érték el a Columvi+GemOx karon (95%-os CI: 13,8, NE). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a progressziómentes túlélés (PFS) és a CR arányában, az IRC szerint, a Columvi+GemOx esetében az R-GemOx-hoz képest. A medián PFS 12,1 hónap volt (95%-os CI: 6,8, 18,3) a Columvi+GemOx karon, szemben a 3,3 hónappal (95%-os CI: 2,5, 5,6) az R-GemOx karon (HR 0,37, 95%-os CI: 0,25, 0,55; p-érték<0,001). A teljes válaszadási arány 50,3% volt Columvi+GemOx esetén, szemben az R-GemOx 22,0%-os arányával, ami 28,3%-os különbség (p-érték<0,001).

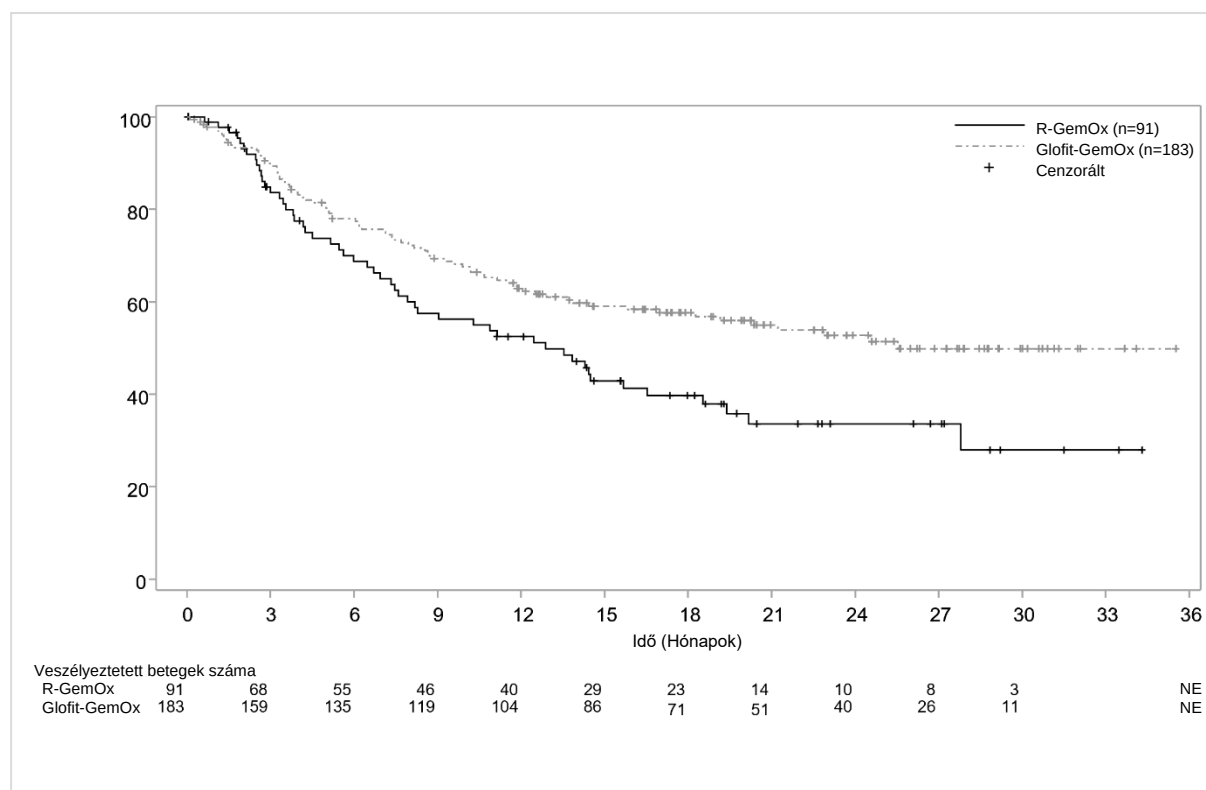
A teljes túlélés, a PFS és teljes válasz tekintetében egy újabb 10,5 hónapos követés után végzett új elemzés eredményei továbbra is azt mutatták, hogy a Columvi+GemOx előnyösebb az R-GemOx-nál. A legfontosabb eredményeket a 9. táblázat foglalja össze. A frissített elemzésből származó, az OS-re és a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket az 1. és a 2. ábra mutatja be. A frissített elemzés idején végzett feltáró alcsoportelemzés 1,09-es OS relatív házárdot (95%-os CI: 0,54, 2,18) és 0,84-es PFS relatív házárdot (95%-os CI: 0,44, 1,59) mutatott ki az Európában bevont betegek esetében.

9. táblázat: Hatásosság relabált vagy refrakter DLBCL-ben szenvedő betegek esetében, akiket Columvi-val, gemcitabinnal és oxaliplatinnal (ITT) kombinációban kezeltek

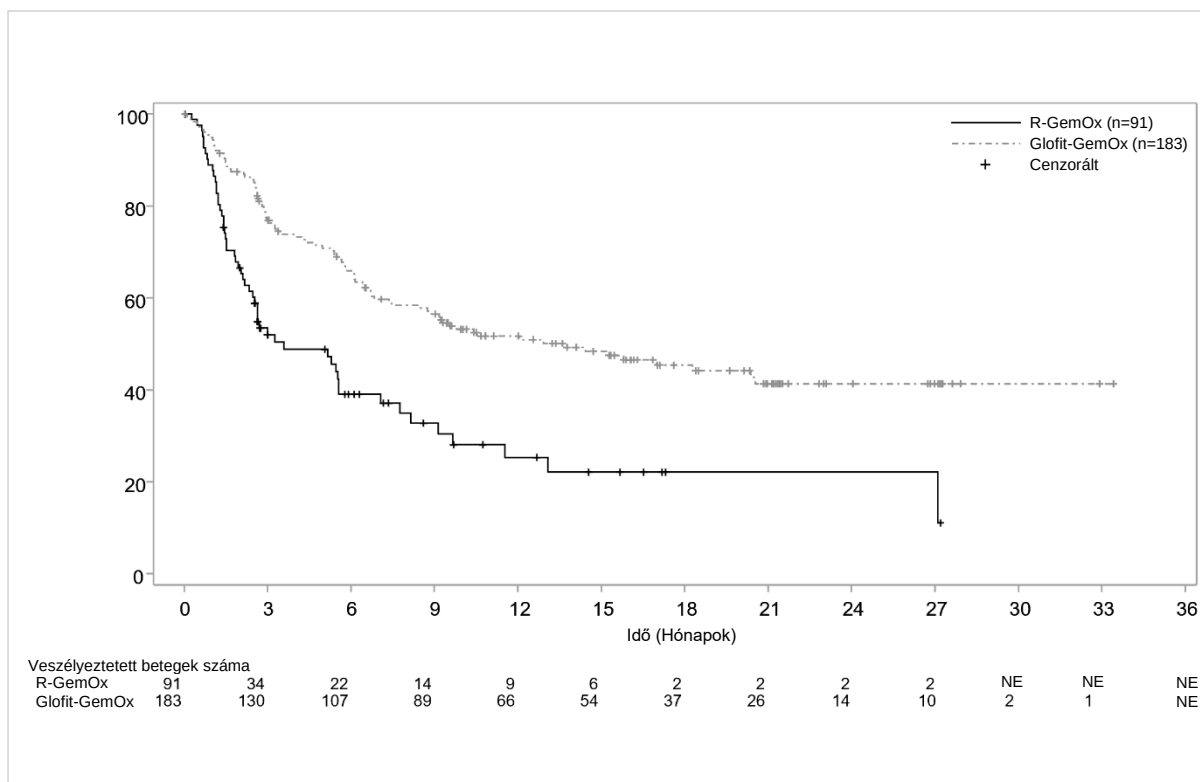
Hatásossági végpontok	Frissített elemzés (medián megfigyelési idő=20,7 hónap)	
	Columvi+ GemOx n=183	R-GemOx n=91
Teljes túlélés		
Halálozások száma (%)	80 (43,7)	52 (57,1)
Medián (95%-os CI), hónapok	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (95%-os CI)	0,62 (0,43; 0,88)	
Progressziómentes túlélés - IRC által értékelve		
Eseményt mutató betegek száma (%)	90 (49,2)	54 (59,3)
Medián (95%-os CI), hónapok	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (95%-os CI)	0.40 (0,28; 0,57)	
Teljes válaszadási arány - IRC által értékelve		
Válaszadók (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
A válaszarány különbsége (95%-os CI), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Objektív válaszadási arány - IRC által értékelve		
Válaszadók (%) (CR, PR)	125 (68,3)	37 (40,7)
Különbség a válaszarányok között (95%-os CI), %	27,7 (14,7; 40,6)	

CI=konfidencia intervallum; HR=relatív hazard; NE=nem becsülhető.

1. ábra: Kaplan–Meier-görbe a teljes túlélésről a GO41944 vizsgálatban (STARGLO, frissített analízis; ITT)



2. ábra: Kaplan–Meier-görbe az IRC által értékelt progressziómentes túlélésről a GO41944 vizsgálatban (STARGLO, frissített analízis; ITT)



Immunogenitás

A vizsgálatokban részt vevő 608 betegből mindössze 4 beteg (0,7%) bizonyult negatívnak anti-glofitamab antitestekre a kiinduláskor, és vált pozitívvá a kezelést követően. A glofitamab elleni antitesteket termelő betegek korlátozott száma miatt nem lehet következtetéseket levonni az immunogenitásnak a hatásosságra vagy biztonságosságra gyakorolt esetleges hatásáról.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Columvi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az érett B-sejtes daganatok kezelése javallatában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nem kompartmentális elemzések azt mutatják, hogy a glofitamab szérumszintje az infúzió végén éri el a maximális szintet (C_{max}) és biexponenciálisan csökken. A glofitamab lineáris és dózisarányos farmakokinetikát mutat a vizsgált dózistartományban (0,005–30 mg) és ez az időtől független.

Felszívódás

A Columvi-t intravénás infúzió formájában adják be. A glofitamab csúcskoncentrációját (C_{max}) az infúzió végén érték el.

Eloszlás

Intravénás beadást követően a centrális megoszlási térfogat 3,34 l volt, ami megközelíti a szérumban teljes térfogatát. A perifériás megoszlási térfogat 2,35 l-nek adódott.

Biotranszformáció

A glofitamab metabolizmusát nem vizsgálták. Az antitestek döntően katabolizmus révén ürülnek ki a szervezetből.

Elimináció

A glofitamab szérumkoncentráció-idő adatai egy két kompartmentes populációs farmakokinetikai modellel írhatók le, valamint mind időtől független, mind időben változó clearance-t tartalmaz.

Az időfüggetlen útvonalon történő kiürülés becsült sebessége 0,633 l/nap, a kezdeti időben változó útvonalon történő kiürülése pedig 0,814 l/nap, amelyben az idő múlásával exponenciális csökkenés következik be ($K_{des} \sim 1,5/\text{nap}$). A kezdeti teljes kiürülési értéktől a csak időfüggetlen kiürülésig tartó csökkenés felezési idejét 0,471 napra becsülték.

Az effektív felezési idő a lineáris fázisban (azaz miután az időben változó kiürülés hozzájárulása elhanyagolható mértékűre csökkent) 7,92 nap (mértani átlag, 95%-os CI: 4,69; 11,90) a populációs farmakokinetikai elemzés alapján.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a 65 éves és annál idősebb és a 65 év alatti betegek között nem mutatkozott különbség a glofitamab-expozícióban.

Vesekárosodás

A glofitamab populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy a kreatinin-clearance nem befolyásolja a glofitamab farmakokinetikáját. A glofitamab farmakokinetikája hasonló az enyhe vagy közepesen súlyos ($\text{CrCl } 30 - < 90 \text{ ml/perc}$) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, valamint a normál vesefunkciójú betegeknél. A Columvi-t súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy az enyhe májkárosodás nem befolyásolja a glofitamab farmakokinetikáját. A glofitamab farmakokinetikája az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubinszint $> \text{ULN} - \leq 1,5 \times \text{ULN}$, vagy a GOT-szint $> \text{ULN}$) hasonló volt a normál májfunkciójú betegekéhez. A Columvi-t közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Az életkor, a nem és a testtömeg hatása

Nem figyeltek meg klinikai szempontból jelentős különbségeket a glofitamab farmakokinetikájában az életkor (21–90 év), a nem és a testtömeg (31–148 kg) alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek vizsgálatokat a glofitamab karcinogén potenciáljára és mutagén potenciáljára vonatkozóan.

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat állatokon a glofitamab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek vizsgálatokat állatokon a glofitamab reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitásának értékelésére. Az antitestek első trimeszterben megfigyelt placentán történő csekély mértékű átjutása, a glofitamab hatásmechanizmusa (B-sejt-depléció, célpontfüggő T-sejt-aktiváció és citokin-felszabadulás), a glofitamab rendelkezésre álló biztonságossági adatai, valamint az egyéb CD20-elleni antitestekre vonatkozó adatok alapján a teratogenitás kockázata alacsony. Az elhúzódó B-sejt-depléció az opportunista fertőzések fokozott kockázatához vezethet, ami a magzat elvesztését okozhatja. A Columvi beadásával összefüggő átmeneti CRS szintén káros lehet a magzatra (lásd 4.6 pont).

Szisztémás toxicitás

Egy makákókon végzett vizsgálatban a glofitamab (0,1 mg/kg) – obinutuzumab előkezelés nélkül alkalmazott – egyszeri intravénás adagját követően súlyos CRS-t mutató állatoknál az emésztőrendszerben eróziók, a lépben és a máj szinuszoidjaiban, valamint szórványosan néhány más szervben gyulladásos sejtinfiltráció jelentkezett. Ezeket a gyulladásos sejtbeszűrődéseket valószínűleg a citokin által kiváltott immunsejt-aktiváció idézte elő. Az obinutuzumabbal történő előkezelés a perifériás vér és a nyirokszövet B-sejtjeinek depléciója révén a glofitamab által kiváltott citokin-felszabadulás és a kapcsolódó káros hatások mérséklődését eredményezte. Ez a glofitamab legalább 10-szer nagyobb dózisának (1 mg/kg) alkalmazását tette lehetővé makákók esetében, amely a humán C_{max} -érték 3,74-szeres növekedését eredményezte az ajánlott 30 mg-os dózis mellett tapasztalt C_{max} -értékhez képest.

A glofitamabbal kapcsolatos valamennyi eredményre farmakológiai hatás következményeként tekintettek és reverzibilisnek ítélték. Négy hétnél hosszabb ideig tartó vizsgálatokat nem végeztek, mivel a glofitamab erősen immunogén volt a makákók esetében, ami az expozíció és a farmakológiai hatás csökkenését eredményezte.

Mivel az összes relabált vagy refrakter DLBCL-ben kezelendő beteg korábban már kapott CD20-elleni kezelést, a többségüknek valószínűleg alacsony lesz a keringő B sejt szintje az obinutuzumab-kezelés előtt, az előzetes CD20-elleni terápia utóhatása miatt. Ezért az állatmodell előzetes rituximab- (vagy más CD20-elleni) kezelés nélkül nem feltétlenül tükrözi teljesen a klinikai környezetet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Metionin
Szacharóz
Poliszorbát 20 (E432)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

30 hónap.

Hígított oldat intravénás infúzióhoz

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C között tárolva legfeljebb 72 óráig, illetve 30 °C-on tárolva 24 óráig igazolt, amelyet egy legfeljebb 8 órás infúziós idő követhet.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között (hűtőszekrényben) tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C- 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Columvi 2,5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2,5 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 6 ml-es (színtelen I-es típusú üveg) injekciós üvegben, (butilgumi) dugóval lezárva.

Egy db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 ml oldatos infúzióhoz való koncentrátum 15 ml-es (színtelen I-es típusú üveg) injekciós üvegben, (butilgumi) dugóval lezárva.

Egy db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Columvi hígított oldat intravénás infúziós zsákkal (minden dózis esetében) vagy intravénás fecskendő infúzióval (csak a 2,5 mg-os dózis esetében) adható be.

A hígításra vonatkozó utasítások

- A Columvi nem tartalmaz tartósítószeret és kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.
- A Columvi-t az intravénásan történő beadás előtt hígítani kell, amit kizárólag egészségügyi szakember végezhet el, aszeptikus technikát alkalmazva.
- Vizsgálja meg szabad szemmel a Columvi-t tartalmazó injekciós üveget a beadás előtt, hogy nem tartalmaz-e szilárd részecskéket vagy nem színeződött-e el. A Columvi tiszta, színtelen oldat. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Intravénás zsákos infúzió elkészítése

- Vegye ki a 10. táblázatban szereplő megfelelő térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az infúziós zsákból egy steril injekciós tű és fecskendő segítségével, és öntse ki azt.
- Egy steril injekciós tű és fecskendő segítségével vegye ki az injekciós üvegből a Columvi koncentrátumnak a kívánt dózishoz szükséges mennyiségét és hígítsa fel azt az infúziós zsákban (lásd 10. táblázat). Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- A hígítás utáni végső glifitamab-koncentrációnak 0,1 mg/ml és 0,6 mg/ml között kell lennie.

- A túlzott habzás elkerülése érdekében óvatosan fordítsa meg az infúziós zsákot az oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel!
- Ellenőrizze az infúziós zsákot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és ha igen, semmisítse meg.
- Az intravénás infúzió megkezdése előtt az infúziós zsák tartalmának szobahőmérsékletűnek (25 °C) kell lennie.

10. táblázat: A Columvi hígítása az intravénás zsákos infúzióhoz

A Columvi beadandó adagja	Az infúziós zsák mérete	A 9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció kiveendő és kiöntendő térfogata	A Columvi koncentrátum hozzáadandó térfogata
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

Intravénás fecskendő infúzió elkészítése (csak 2,5 mg-os dózis)

A dózis elkészítéséhez használjon kétfecskendő módszerrel csatlakozóval. A hígított oldat végső térfogata 25 ml.

- Egy infúziós zsákból szívjon fel a megfelelő méretű (pl. 30 ml-es) fecskendőbe 22,5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót.
- Egy steril tű segítségével szívjon fel az injekciós üvegből 2,5 ml Columvi koncentrátumot egy második fecskendőbe. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- Rögzítsen egy csatlakozót a két fecskendőhöz, és töltsen át a Columvi koncentrátumot abba a fecskendőbe, amely a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazza. A hígítás utáni végső glocitámb-koncentrációnak 0,1 mg/ml-nek kell lennie.
- Csatlakoztassa le a fecskendőket. Szívjon levegőt a Columvi hígított oldatot tartalmazó fecskendőbe és zárja le.
- A túlzott habzás elkerülése érdekében óvatosan fordítsa meg a fecskendőt az oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel!
- A beadás előtt távolítsa el a légbuborékokat a fecskendőből.

Alkalmazás

Kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

Tilos intravénásan lökésszerűen vagy bólusban beadni.

Intravénás infúzió formájában, erre kijelölt infúziós szereléken keresztül, intravénás infúziós pumpa vagy fecskendő pumpa használatával, legfeljebb 8 óra alatt kell beadni.

Amint a Columvi infúziós zsák vagy fecskendő kiürült a teljes Columvi adag beadása érdekében ki kell tisztítani az infúziós szerelést egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákkal vagy fecskendővel. Az infúziót a 2. táblázat szerinti változatlan sebességgel kell folytatni.

Inkompatibilitások

A Columvi hígításához kizárólag 9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció használható, mivel más oldószereket nem vizsgáltak.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a poli(vinil-kloridból) (PVC), polietilénből (PE), polipropilénből (PP) vagy poliolefinből készült intravénás infúziós zsákokkal. 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a PVC-ből készült intravénás infúziós zsákokkal.

9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a PP-ből készült fecskendővel.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a készítménnyel érintkező, poliuretán (PUR), PVC, PE, polibutadién (PBD), poliéter-uretán (PEU), polikarbonát (PC), szilikon, politetrafluor-etilén (PTFE) vagy akrilnitril-butadién-sztirol (ABS) felületű infúziós szerelvényekkel, valamint a poliéterszulfonból (PES) vagy polyszulfonból készült in-line szűrőmembránokkal. Az in-line szűrőmembránok használata nem kötelező.

Ártalmatlanítás

A Columvi injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. július 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. május 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag előállítójának neve és címe

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Columvi alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban megegyezésre kell jutnia az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmára és formájára vonatkozóan, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját, valamint a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja, hogy:

- felhívja az orvosok figyelmét arra, hogy minden beteget el kell látni a betegkártyával és tájékoztatni kell annak tartalmáról, amely magában foglalja a CRS és az ICANS tüneteinek felsorolását annak érdekében, hogy a beteget cselekvésre ösztönözze, beleértve azt, hogy a tünetek előfordulása esetén azonnal forduljon orvoshoz.
- a beteget cselekvésre ösztönözze, beleértve azt, hogy a CRS és/vagy az ICANS tüneteinek jelentkezése esetén azonnal hívjon orvosi segítséget.
- tájékoztassa az orvosokat a tumor fellángolásának kockázatáról és annak megjelenési formáiról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Columvi forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza majd a Columvi-t, hozzáférjen egy egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatóhoz/megkapja azt, amely tájékoztató a következőket tartalmazza:

- A tumor fellángolásának leírása, valamint a tumor fellángolásának korai felismerésével, megfelelő diagnózissal és monitorozásával kapcsolatos információk.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy minden beteget el kell látni a betegkártyával, amely magában foglalja a CRS és az ICANS tüneteinek felsorolását annak érdekében, hogy a beteget ösztönözze arra, hogy azok előfordulása esetén azonnal forduljon orvoshoz.

Minden betegnek, aki Columvi-kezelésben részesül, kapnia kell egy betegkártyát, amely a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

- A Columvi-t felíró orvos elérhetőségei.
- A CRS és az ICANS tüneteinek felsorolása annak érdekében, hogy a beteget cselekvésre ösztönözze, beleértve azt, hogy a tünetek előfordulása esetén azonnal forduljon orvoshoz.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy a betegnek mindig magánál kell tartania a betegkártyát, és azt át kell adnia az ellátásában részt vevő egészségügyi szakembereknek (pl. sürgősségi ellátást nyújtó egészségügyi szakembereknek stb.).
- A beteget kezelő egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatás arról, hogy a Columvi-kezelés a CRS és az ICANS kockázatával jár.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Columvi 2,5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
glofitamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg glofitamabot tartalmaz 1 mg/ml koncentrációban, 2,5 ml töltettérfogatú injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

2,5 mg/2,5 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1742/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Columvi 2,5 mg steril koncentrátum oldatos infúzióhoz
glofitamab
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után iv.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 mg/2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
glofitamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg glofitamabot tartalmaz 1 mg/ml koncentrációban, 10 ml töltettérfogatú injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg/10 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1742/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Columvi 10 mg steril koncentrátum oldatos infúzióhoz
glofitamab
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után iv.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Columvi 2,5 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Columvi 10 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz glofitamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
 - Kezelőorvosa egy betegkártyát ad át Önnel. Figyelmesen olvassa el és tartsa be a rajta található összes utasítást. Ezt a betegkártyát mindig tartsa magánál.
 - Minden esetben mutassa meg a betegkártyát a kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor találkozik velük, vagy amikor kórházba megy.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Columvi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Columvi beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnel a Columvi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Columvi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Columvi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Columvi?

A Columvi egy glofitamab nevű hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Columvi?

A Columvi-t a „diffúz nagy B-sejtes limfómának” (angol betűszóval: DLBCL) nevezett daganatos betegségben szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák. A Columvi adható önmagában (monoterápia) vagy más kemoterápiás szereknek nevezett gyógyszerekkel együtt.

- Önmagában abban az esetben alkalmazzák, ha a daganatos betegség: kiújult (relabált), vagy nem reagált a korábbi kezelésekre (refrakter) és Ön egy vagy több korábbi terápiában részesült.
- A Columvi-t gemcitabin és oxaliplatin tartalmú gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, ha a daganat kiújult (relabált) vagy a korábbi kezelésekre nem reagált (refrakter), vagy ha Ön nem részesülhet összejt-transzplantációban.

A diffúz nagy B-sejtes limfóma az Ön immunrendszerének (amely a szervezet védekezőképességét biztosítja) az egyik részét érintő daganatos betegség.

- A betegség a fehérvérsejtek egy típusát, az úgynevezett „B-sejteket” érinti.
- A DLBCL-ben a B-sejtek korlátlanul kezdenek el osztódni és felhalmozódnak a szövetekben.

Hogyan fejti ki a hatását a Columvi?

- A Columvi hatóanyaga, a glofitamab egy bispecifikus monoklonális antitest, egy olyan fehérjetípus, amely két meghatározott célponthoz kötődik a szervezetben. A glofitamab egy, a B-sejtek – beleértve a daganatos B-sejteket is – felszínén található konkrét fehérjéhez, valamint egy másik, a T-sejtek (a fehérvérsejtek egy másik típusa) felszínén található fehérjéhez kötődik. Ez aktiválja a T-sejteket és azok osztódásnak indulnak. Ez viszont a B-sejtek, köztük a daganatos sejtek pusztulását eredményezi.

2. Tudnivalók a Columvi beadása előtt

Ön nem kaphat Columvi-t

- ha allergiás a glofitamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az obinutuzumabra, amely egy másik, a Columvi-kezelés megkezdése előtt adott gyógyszer (lásd még a 3. „Hogyan kell beadni a Columvi-t?” című pontot), vagy ennek a gyógyszernek bármely egyéb összetevőjére.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek a Columvi-t, amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek a Columvi-t, beszéljen kezelőorvosával, ha:

- bármilyen fertőzése van.
- volt már hosszú ideig tartó (krónikus) fertőzése vagy olyan fertőzése, ami állandóan visszatér.
- volt vagy van bármilyen vese-, máj- vagy szívbetegsége.
- védőoltást tervez beadatni a közeljövőben.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos ebben), beszéljen kezelőorvosával, mielőtt beadnák Önnek a Columvi-t.

Figyeljen oda a súlyos mellékhatásokra.

A Columvi bizonyos mellékhatásai súlyosak és életveszélyesek lehetnek. Ezek a Columvi-kezelés során bármikor előfordulhatnak.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a Columvi-kezelés alatt a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja. Az egyes mellékhatások tüneteinek felsorolását a 4. pont tartalmazza.

- **Citokin-felszabadulási szindróma:** a T-sejteket serkentő (stimuláló) gyógyszerekkel összefüggő, túlzott gyulladásos állapot, melyet láz és a szervezet több szervének károsodása jellemez. A citokin-felszabadulási szindróma előfordulása az első ciklus alatt a legvalószínűbb, miután beadták a Columvi-t (lásd 3. pont, „Hogyan kell beadni a Columvi-t?”). Szoros megfigyelésre van szükség. Ön az egyes infúziók előtt olyan gyógyszereket kaphat, melyek enyhítik a citokin-felszabadulási szindrómával járó esetleges mellékhatásokat.
- **Az idegrendszert érintő káros hatás (neurológiai toxicitás), beleértve az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindrómát:** Az idegrendszerre gyakorolt hatások. A tünetek közé tartozik az zavartság, a zavarodottság, a csökkent éberség, a görcsroham, illetve az íráskészség romlása és/vagy a beszédzavar. Szoros megfigyelésre van szükség.

- **Tumorlízis-szindróma:** egyes személyeknél a vérben lévő bizonyos sók (például a kálium és húgysav) szintje szokatlanul megnőhet, amit a daganatsejteknek a kezelés alatt bekövetkező gyors lebomlása okoz. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vérvizsgálatokat fog végezni Önnél, hogy ellenőrizze, bekövetkezett-e ez az állapot. Önnel az egyes infúziók előtt megfelelően hidratálnak kell lennie (a szervezetében megfelelő mennyiségű folyadéknak kell lennie) és olyan gyógyszereket kaphat, melyek csökkentik a magas húgysavszintet. Ezek enyhítik a tumorlízis-szindrómával járó esetleges mellékhatásokat.
- **Tumor fellángolása:** ez egy bizonyos, az immunrendszerre ható gyógyszerekre adott reakció, amelynek tünetei a daganatos betegség súlyosbodásához hasonlóak.
- **Fertőzések:** fertőzés jelei jelentkezhetnek Önnél, amelyek attól függően változhatnak, hogy a szervezetben hol található a fertőzés.

Ha a fent említett tünetek közül bármelyiket észleli vagy úgy véli, hogy ezek a tünetei lehetnek, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa a következőket teheti:

- más gyógyszereket is ad Önnel a tünetek csökkentésére és a szövődmények megelőzésére,
- rövid időre felfüggeszti Önnél a kezelést, vagy
- teljesen leállítja az Ön kezelését.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer gyermekeknek és 18 éves kor alatti serdülőknek nem adható. Ennek az az oka, hogy a Columvi-t ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Columvi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövénykészítmények is.

Terhesség és fogamzásgátlás

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Nem adható Önnel a Columvi, ha Ön terhes. Ennek az az oka, hogy elképzelhető, hogy a Columvi ártalmas lehet az Ön születendő gyermekére.
- Ha Ön fogamzóképes, a Columvi-kezelés alatt és az utolsó adag után 2 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha teherbe esik a Columvi-val történő kezelés alatt.

Szoptatás

Ne szoptasson a Columvi-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 2 hónapig. Ennek az az oka, hogy nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe és ártalmas lehet-e az Ön gyermekére.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Columvi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a szerszámok és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ne vezessen gépjárművet és ne végezzen munkát semmilyen szerszámmal vagy géppel a Columvi első két adagjának beadása után legalább 48 órán át, illetve ha az immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma tünetei (például zavartság, zavarodottság, csökkent éberség, görcsroham, az íráskészség romlása és/vagy beszédzavar) és/vagy a citokin-felszabadulási szindróma tünetei (pl. láz, gyors szívverés, szédülés vagy rosszullét, hidegrázás vagy légszomj) jelentkeznek. Ha Önnél jelenleg ilyen tünetek állnak fenn, kerülje ezeket a tevékenységeket, és forduljon kezelőorvosához, a gondozását

végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez. A mellékhatásokról további információkat a 4. pontban olvashat.

A Columvi poliszorbátokat tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,25 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 2,5 ml-es injekciós üvegenként, illetve 5 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,5 mg/ml-nek.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be Önnek a Columvi-t?

A Columvi-t a daganatellenes kezelésekben jártas orvos felügyelete mellett adják be Önnek egy kórházban vagy klinikán.

A Columvi-kezelés előtt adott gyógyszerek

- **Hét nappal a Columvi-kezelés megkezdése előtt** egy másik gyógyszert, obinutuzumabot adnak be Önnek, hogy csökkentsék a vérében található B-sejtek számát.
- **30–60 perccel a Columvi beadása előtt** Ön olyan egyéb gyógyszereket (úgynevezett premedikációt) is kaphat, melyek enyhítik a citokin-felszabadulási szindrómával járó reakciókat. Ezek a gyógyszerek a következők lehetnek:
 - kortikoszteroidok, például dexametazon;
 - lázcsillapító gyógyszer, például paracetamol;
 - egy antihisztamin, például difenhidramin.

A Columvi-t milyen adagban és milyen gyakran adják be?

Önnek legfeljebb 12 kezelési ciklus adható a Columvi-ból. Minden ciklus 21 napig tart. Az első két ciklusban kezelőorvosa a Columvi-kezelést alacsony adaggal kezdi, majd fokozatosan növeli azt a teljes adag eléréséig.

Egy tipikus adagolási rend az alábbiakban látható.

1. ciklus: Ez a 21 nap alatt magában foglal egy előkezelést és 2 kis adag Columvi-t:

- 1. nap – Előkezelés obinutuzumabbal.
- 8. nap – A Columvi 2,5 mg-os kezdő adagja.
- 15. nap – A Columvi 10 mg-os köztes adagja.

2–12. ciklus: Ekkor a 21 nap alatt mindössze egyetlen adag beadására kerül sor:

- 1. nap – A Columvi 30 mg-os teljes adagja.

Hogyan kell alkalmazni a Columvi-t és hogyan követik figyelemmel a kezelést?

A Columvi vénába (intravénásan) adott infúzió formájában kerül beadásra. Kezelőorvosa ellenőrzés alatt fogja tartani Önt az összes Columvi-infúzió ideje alatt és az infúzió beadásának időtartamát attól függően állítja be, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

- Az első infúziót 4 óra alatt fogja megkapni. Ha a Columvi-t önmagában adják, kezelőorvosa az első infúzió ideje alatt és az infúzió befejezése után még 10 órán keresztül szigorú megfigyelés alatt fogja tartani Önt, illetve ha a Columvi-t gemcitabinnal és oxaliplatinnal adják együtt, kezelőorvosa az első infúzió ideje alatt és az infúzió befejezése után még 4 órán keresztül szoros ellenőrzés alatt fogja tartani Önt, azért, hogy a citokin-felszabadulási szindróma bármilyen jelét vagy tünetét időben észlelni tudja.

- A további infúzióknál is lehet, hogy kezelőorvosa szükségesnek látja, hogy az infúzió befejezése után Önt megfigyeljék. Erre abban az esetben lesz szükség, ha az előző adag beadásakor közepesen súlyos vagy súlyos citokin-felszabadulási szindróma lépett fel Önnél.
- Ha 3 adag beadása után sem lép fel Önnél citokin-felszabadulási szindróma, kezelőorvosa a következő infúziókat akár 2 óra alatt is beadhatja.

Ha kimaradt Önnél a Columvi egy adagja

Ha egy megbeszélte időpontban nem jelent meg a kezelésen, amilyen hamar csak lehetséges, kérjen új időpontot. Ahhoz, hogy a kezelés teljes mértékben hatásos legyen, nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem.

A Columvi-kezelés abbahagyása előtt

A kezelés abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert a kezelés megszakítása ronthatja az állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alább felsorolt súlyos mellékhatások bármelyikét észleli – ilyen esetben sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

- **Citokin-felszabadulási szindróma (nagyon gyakori):** tünetei közé tartozhat többek között a láz, szapora szívverés, szédülés vagy kábultság, hányinger, fejfájás, bőrkiütés, zavartság, hidegrázás, légszomj;
- **Immuneffektorsejtes neurotoxicitási szindróma (gyakori):** tünetei közé tartozhat többek között a zavartság, a zavarodottság, a csökkent éberség, a görcsrohamok, illetve az íráskészség romlása és/vagy a beszédzavar;
- **Fertőzések (nagyon gyakori):** tünetei közé tartozhat többek között a láz, hidegrázás, nehézlégzés, égő fájdalom vizeletürítéskor;
- **A tumor fellángolása (nagyon gyakori):** tünetei közé tartozhat többek között az érzékeny, duzzadt nyirokcsomók, mellkasi fájdalom, nehezített légzés, fájdalom a daganat helyén;
- **Tumorlízis-szindróma (gyakori):** tünetei közé tartozhat többek között a gyengeség, légszomj, zavartságérzés, szabálytalan szívverés, izomgörcsök.

Egyéb mellékhatások

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, ha a következő mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli:

A Columvi önmagában alkalmazva

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- az alábbi vérvizsgálati értékek csökkenése:
 - neutrofilek (a fehérvérsejtek egy típusa; neutropénia), amely lázat vagy fertőzésre utaló tüneteket okozhat;

- vörösvértestek (anémia), amely fáradtságot, rossz közérzetet és sápadtságot okozhat;
- vérlemezkék (a vérsejtek egy típusa; trombocitopénia), amely véraláfutásokat vagy vérzéseket okozhat.
- láz;
- a foszfát, magnézium, kalcium vagy kálium vérvizsgálatokkal megállapított alacsony szintje;
- bőrkiütés;
- székrekedés;
- hasmenés;
- hányinger;
- vírusfertőzések, például tüdőfertőzés, övsömör;
- fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérvizsgálatokkal megállapított alacsony nátriumszint, amely fáradtságot, izomrángást vagy görcsöket okozhat;
- a májenzimek és a bilirubin (a vérben található sárga színű anyag) vérvizsgálatokkal megállapított emelkedett szintje, amely a bőr vagy a szemek besárgulását és sötét vizeletet okozhat;
- bakteriális fertőzések, például húgyúti fertőzés, a gyomor vagy a gyomor környékének fertőzése;
- gombás fertőzés;
- orr- és torokfertőzések (felső légúti fertőzések);
- tüdőfertőzések, például hörghurut vagy tüdőgyulladás (alsó légúti fertőzések), amelyek lázat, köhögést és nehézlégzést okozhatnak;
- vérmérgezés (szepszis), amely lázat, hidegrázást és zavartságot okozhat;
- a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) vérvizsgálatokkal megállapított alacsony szintje (limfopénia), ami befolyásolhatja a szervezet fertőzések elleni küzdelemre való képességét;
- a neutrofilek alacsony számával járó láz (lázás neutropénia);
- hányás;
- gyomor- vagy bélvérzés (emésztőrendszeri vérzés), amely fekete székletet vagy véres hányást okozhat;
- zavartság;
- reszketés;
- álmoság.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a gerincvelő duzzanata (mielitisz), amely izomgyengeséget vagy zsibbadást okozhat;
- a vastagbél gyulladása (kolitisz), amely hasi fájdalmat, véres székletet és székelési ingert okozhat.

A Columvi daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- az alábbi vérvizsgálati értékek csökkenése:
 - vérlemezkék (a vörsejtek egy típusa; trombocitopénia), amely véraláfutást vagy vérzést okozhat
 - neutrofilek (a fehérvérsejtek egy típusa; neutropénia), amely lázat vagy fertőzésre utaló tüneteket okozhat
 - vörösvértestek (anémia), amely fáradtságot, rossz közérzetet és sápadtságot okozhat
 - limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa; limfopénia), ami befolyásolhatja a szervezet képességét a fertőzések leküzdésére
- émelygés (hányinger)
- zsibbadás, bizsergés, égő érzés, fájdalom, rossz közérzet vagy gyengeség és/vagy járászavar (perifériás neuropátia)
- hasmenés
- májenzimek emelkedett vérszintje
- bőrkiütés
- láz
- hányás
- izomfájdalom és csontfájdalom
- hasi fájdalom
- székrekedés
- a kálium (hipokalémia) vagy nátrium (hiponatrémia) alacsony szintje a vérben
- a koronavírus (SARS-CoV-2) által okozott COVID-19-fertőzés
- tüdőfertőzés (tüdőgyulladás), amely lázat, köhögést és légzési nehézséget okozhat
- légúti fertőzések, például orrfolyás, torokfájás, orrmelléküregi fertőzések és mellkasi megfázás

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- a magnézium, a kalcium vagy a foszfát alacsony szintje a vérben
- új vagy visszatérő vírusfertőzések, például övsömör és citomegalovírus fertőzés
- bakteriális fertőzések, például húgyúti fertőzés
- vérmérgezés (szepszis), amely lázat, hidegrázást és zavartságot okozhat
- gombás fertőzés
- emelkedett bilirubinszint a vérben, ami a bőr vagy a szemfehérjék besárgulását okozhatja
- láz a neutrofilek (a fehérvérsejtek egy típusa) alacsony szintjével
- a vastagbél gyulladása (kolitisz), amely hasi fájdalmat, véres székletet és székelési ingert okozhat
- hasnyálmirigy-gyulladás
- tüdőgyulladás (pneumonitisz), amely köhögést és légzési nehézséget okozhat

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- remegés
- a májenzimek vérvizsgálatokkal megállapított emelkedett szintje, amely a májgyulladás jele lehet
- tüdőfertőzés (pneumocisztitisz jirovecii pneumónia)

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti mellékhatások bármelyikét vagy azok súlyosbodását észleli.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Columvi-t tárolni?

A gyógyszer helyes tárolása és a fel nem használt gyógyszer megsemmisítése a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember feladata. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha az zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

A fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Columvi?

- A készítmény hatóanyaga a glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Egy injekciós üveg 2,5 mg glofitamabot tartalmaz (2,5 ml térfogatú koncentrátumban), 1 mg/ml koncentrációban.
- Columvi 10 mg: Egy injekciós üveg 10 mg glofitamabot tartalmaz (10 ml térfogatú koncentrátumban), 1 mg/ml koncentrációban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, szacharóz, poliszorbát 20 (E432) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Columvi poliszorbátokat tartalmaz”).

Milyen a Columvi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Columvi oldatos infúzióhoz való koncentrátum (steril koncentrátum) egy tiszta, színtelen oldat, injekciós üvegben.

A Columvi minden csomagja egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

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.

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

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

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

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Columvi hígított oldat intravénás infúziós zsákkal (minden dózis esetén) vagy intravénás fecskendő infúzióval (csak a 2,5 mg-os dózis esetén) adható be.

A Columvi-t intravénás infúzió formájában kell beadni egy kizárólag erre a célra való infúziós szereléken keresztül. Tilos intravénásan lökésszerűen vagy bólusban beadni.

A Columvi alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd alább.

A hígításra vonatkozó utasítások

- A Columvi nem tartalmaz tartósítószeret és kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.
- A Columvi-t az intravénásan történő beadás előtt hígítani kell, amit kizárólag egészségügyi szakember végezhet el, aszeptikus technikát alkalmazva.
- Ne rázza fel az injekciós üveget! Vizsgálja meg szabad szemmel a Columvi-t tartalmazó injekciós üveget a beadás előtt, hogy nem tartalmaznak-e szilárd részecskéket vagy nem színeződtek-e el. A Columvi tiszta, színtelen oldat. Semmisítse meg az injekciós üveget, ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz.

Intravénás zsákos infúzió elkészítése

- Vegye ki az 1. táblázatban szereplő megfelelő térfogatú 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót az infúziós zsákból egy steril injekciós tű és fecskendő segítségével, és öntse ki azt.
- Egy steril injekciós tű és fecskendő segítségével vegye ki az injekciós üvegből a Columvi koncentrátumnak a kívánt dózishoz szükséges mennyiségét és hígítsa fel azt az infúziós zsákban (lásd az 1. táblázatot alább). Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- A hígítás utáni végső glofitamab-koncentrációnak 0,1 mg/ml és 0,6 mg/ml között kell lennie.
- A túlzott habzás elkerülése érdekében óvatosan fordítsa meg az infúziós zsákot az oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel!
- Ellenőrizze az infúziós zsákot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és ha igen, semmisítse meg.
- Az intravénás infúzió megkezdése előtt az infúziós zsák tartalmának szobahőmérsékletűnek (25 °C) kell lennie.

1. táblázat: A Columvi hígítása az intravénás zsákos infúzióhoz

A Columvi beadandó adagja	Az infúziós zsák mérete	A 9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció kiveendő és kiöntendő térfogata	A Columvi koncentrátum hozzáadandó térfogata
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

Intravénás fecskendő infúzió elkészítése (csak a 2,5 mg-os dózis esetén)

A dózis elkészítéséhez használjon kétfecskendő módszerrel csatlakozóval. A hígított oldat végső térfogata 25 ml.

- Egy infúziós zsákból szívjon fel a megfelelő méretű (pl. 30 ml-es) fecskendőbe 22,5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót.
- Egy steril tű segítségével szívjon fel az injekciós üvegből 2,5 ml Columvi koncentrátumot egy második fecskendőbe. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt részt meg kell semmisíteni.
- Rögzítsen egy csatlakozót a két fecskendőhöz, és töltse át a Columvi koncentrátumot abba a fecskendőbe, amely a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazza. A hígítás utáni végső glofitamab-koncentrációnak 0,1 mg/ml-nek kell lennie.
- Csatlakoztassa le a fecskendőket. Szívjon levegőt a Columvi hígított oldatot tartalmazó fecskendőbe és zárja le.
- A túlzott habzás elkerülése érdekében óvatosan fordítsa meg a fecskendőt az oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel!
- A beadás előtt távolítsa el a légbuborékokat a fecskendőből.

Alkalmazás

Kizárólag intravénás infúzió formájában alkalmazandó.

Tilos intravénásan lökésszerűen vagy bólusban beadni.

Intravénás infúzió formájában, erre kijelölt infúziós szereléken keresztül, intravénás infúziós pumpa vagy intravénás fecskendős pumpahasználatával, legfeljebb 8 óra alatt kell beadni.

Amint Columvi infúziós zsák vagy fecskendő kiürült a teljes Columvi adag beadása érdekében ki kell tisztítani az infúziós szerelést egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákkal vagy fecskendővel. Az infúziót változatlan sebességgel kell folytatni.

Inkompatibilitások

A Columvi hígításához kizárólag 9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció használható, mivel más oldószereket nem vizsgáltak.

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a poli(vinil-kloridból) (PVC), polietilénből (PE), polipropilénből (PP) vagy poliolefinből készült intravénás infúziós zsákokkal. 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a PVC-ből készült intravénás infúziós zsákokkal.

9 mg/ml-es (0,9%-os) vagy 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítás esetén a Columvi kompatibilis a PP-ből készült fecskendőkkel.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a készítménnyel érintkező, poliuretán (PUR), PVC, PE, polibutadién (PBD), poliéter-uretán (PEU), polikarbonát (PC), szilikon, politetrafluor-etilén (PTFE) vagy akrilnitril-butadién-sztirol (ABS) felületű infúziós szerelésekkel, valamint a poliéterszulfonból (PES) vagy polyszulfonból készült inline szűrőmembránokkal. Az in-line szűrőmembránok használata nem kötelező.

Hígított oldat intravénás infúzióhoz

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C között tárolva legfeljebb 72 óráig, illetve 30 °C-on tárolva 24 óráig igazolt, amelyet egy legfeljebb 8 órás infúziós idő követhet.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig történő tárolás ideje és körülményei a felhasználó felelőssége, amely normál

körülmények között nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között (hűtőszekrényben) tárolva, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

Ártalmatlanítás

A Columvi injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.