

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Columvi 2,5 mg koncentratas infuziniam tirpalui
Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Columvi 2,5 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone 2,5 ml koncentrato yra 2,5 mg glofitamabo (*glofitamabum*), kurio koncentracija 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename flakone 10 ml koncentrato yra 10 mg glofitamabo (*glofitamabum*), kurio koncentracija 1 mg/ml.

Glofitamabas yra humanizuotas anti-CD20/anti-CD3 bispecifinis monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (CHO) ląstelių kultūroje rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename Columvi 2,5 ml flakone yra 1,25 mg (0,5 mg/ml) polisorbato 20.
Kiekviename Columvi 10 ml flakone yra 5 mg (0,5 mg/ml) polisorbato 20.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Bespalvis skaidrus tirpalas, kurio pH yra 5,5, o osmoliškumas 270-350 mOsmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Columvi monoterapija skirta recidyvavusia ar atsparia difuzine didelių B ląstelių limfoma (DDBLL) sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems anksčiau buvo skirti du ar daugiau sisteminio poveikio gydymo būdų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas Columvi privalo būti skiriamas tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam vėžiu sergančių pacientų diagnozės nustatymo ir gydymo patirties, kai yra prieinamos atitinkamos medicininės priemonės, skirtos su citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS) ir su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS) susijusioms sunkioms reakcijoms valdyti.

Prieš Columvi infuziją 1-ojo ir 2-ojo ciklo metu turi būti paruošta bent 1 tocilizumabo dozė tam atvejui, jei pasireikštų CIS. Turi būti užtikrinta galimybė papildomą tocilizumabo dozę gauti per 8 valandas nuo ankstesnės tocilizumabo dozės vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Paruošiamasis gydymas obinutuzumabu

NP30179 tyrimo metu visiems pacientams 1-ojo ciklo 1-ąją dieną (likus 7 dienoms iki gydymo Columvi pradžios) buvo skiriamas paruošiamasis gydymas viena 1 000 mg obinutuzumabo doze, siekiant sumažinti cirkuliuojančių ir limfoidinių B ląstelių kiekį (žr. 2 lentelę, poskyrį „*Praleistos ar pavėluotos dozės*“ bei 5.1 skyrių).

Obinutuzumabo buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu 50 mg/val. greičiu. Infuzijos greitis kas 30 minučių buvo didinamas po 50 mg/val. iki didžiausio 400 mg/val. greičio.

Išsami informacija apie premedikacijos skyrimą, vaistinio preparato paruošimą ir vartojimą bei obinutuzumabo nepageidaujamų reakcijų valdymą pateikiama obinutuzumabo informaciniuose dokumentuose.

Premedikacija ir profilaktika

Citokinų išsiskyrimo sindromo profilaktika

Columvi reikia skirti pacientams, kuriems užtikrinta gera skysčių pusiausvyra organizme. Rekomenduojama premedikacija, siekiant išvengti CIS (žr. 4.4 skyrių), nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Premedikacija prieš Columvi infuziją

Gydymo ciklas (diena)	Pacientai, kuriems reikia skirti premedikaciją	Premedikacija	Skyrimas
1-asis ciklas (8-oji diena, 15-oji diena); 2-asis ciklas (1-oji diena); 3-iasis ciklas (1-oji diena)	Visi pacientai	Intraveninis gliukokortikoidas ¹	Baigti likus bent 1 valandai iki Columvi infuzijos
		Geriamasis analgetikas / antipiretikas ²	Bent 30 minučių prieš Columvi infuziją
		Antihistamininis vaistinis preparatas ³	
Visos kitos infuzijos	Visi pacientai	Geriamasis analgetikas / antipiretikas ²	Bent 30 minučių prieš Columvi infuziją
		Antihistamininis preparatas ³	
	Pacientai, kuriems CIS pasireiškė skiriant ankstesnę dozę	Intraveninis gliukokortikoidas ^{1, 4}	Baigti likus bent 1 valandai iki Columvi infuzijos

¹ 20 mg deksametazono arba 100 mg prednizono / prednizolono, arba 80 mg metilprednizolono.

² Pavyzdžiui, 1 000 mg paracetamolio.

³ Pavyzdžiui, 50 mg difenhidramino.

⁴ Reikia skirti šalia kitos premedikacijos, reikalingos visiems pacientams.

Dozavimas

Columvi iš pradžių skiriamas laipsniškai didinant dozę (tai reikalinga siekiant sumažinti CIS pasireiškimo riziką), kol pasiekama rekomenduojama 30 mg dozė.

Laipsniško Columvi dozės didinimo schema

1-ojo ciklo 1-ąją dieną baigus paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu, Columvi turi būti skiriamas intraveninės infuzijos būdu, laikantis laipsniško dozės didinimo schemos, kol pasiekama rekomenduojama 30 mg dozė (kaip nurodyta 2 lentelėje). Kiekvieno ciklo trukmė yra 21 diena.

2 lentelė. Columvi monoterapijos laipsniško dozės didinimo schema recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems pacientams

Gydymo ciklas, diena		Columvi dozė	Infuzijos trukmė
1-asis ciklas (Paruošiamasis gydymas ir laipsniškas dozės didinimas)	1-oji diena	Paruošiamasis gydymas obinutuzumabu ¹	
	8-oji diena	2,5 mg	4 valandos ²
	15-oji diena	10 mg	
2-asis ciklas	1-oji diena	30 mg	2 valandos ³
3-12-asis ciklai	1-oji diena	30 mg	

¹ Žiūrėkite ankstesnį aprašymą poskyryje „Paruošiamasis gydymas obinutuzumabu“.

² Pacientams, kuriems ankstesnės Columvi dozės infuzijos metu pasireiškė CIS, infuzijos trukmę galima pailginti iki 8 valandų (žr. 4.4 skyrių).

³ Gydančio gydytojo sprendimu, jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama. Jeigu ankstesnės vaistinio preparato infuzijos metu pacientui pasireiškė CIS, infuzijos trukmė nemažinama ir turi būti 4 valandos.

Paciento būklės stebėjimas

- Visų pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų CIS požymių ir simptomų pasireiškimo infuzijos metu ir dar bent 10 valandų po pirmosios Columvi dozės (1-ojo ciklo 8-osios dienos metu skirtos 2,5 mg dozės) infuzijos pabaigos (žr. 4.8 skyrių).
- Pacientų, kuriems ankstesnės infuzijos metu pasireiškė ≥ 2 -ojo laipsnio CIS, būklę reikia stebėti po infuzijos pabaigos (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje).

Visų pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų CIS ir su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) požymių ir simptomų pasireiškimo po Columvi infuzijos.

Visiems pacientams būtina nurodyti galimą CIS ir IELSNS pasireiškimo riziką, jo požymius ir simptomus bei nurodyti nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą tuo atveju, jei bet kuriuo metu pasireikštų CIS ir (arba) IELSNS požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

Gydymą Columvi rekomenduojama skirti daugiausia 12 ciklų arba iki ligos progresavimo ar nesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Kiekvieno ciklo trukmė yra 21 diena.

Praleistos ar pavėluotos dozės

Laipsniško dozės didinimo metu (dozuojant kas savaitę):

- Po paruošiamojo gydymo obinutuzumabu tais atvejais, jeigu 2,5 mg Columvi dozė vėluojama paskirti daugiau kaip 1 savaitę, reikia pakartotinai skirti paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu.
- Paskyrus 2,5 mg arba 10 mg Columvi dozę tais atvejais, jeigu intervalas tarp Columvi dozių skyrimo yra nuo 2 savaičių iki 6 savaičių, reikia pakartotinai skirti paskutiniąją toleruotą Columvi dozę ir tuomet atnaujinti laipsniško dozės didinimo schemą.

- Paskyrus 2,5 mg arba 10 mg Columvi dozę tais atvejais, jeigu intervalas tarp Columvi dozių skyrimo yra didesnis nei 6 savaitės, reikia pakartotinai skirti paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu ir nuo pradžių atnaujinti laipsnišką Columvi dozės didinimo schemą (žr. 1-ąjį ciklą 2 lentelėje).

Nuo 2-ojo ciklo (skiriant 30 mg dozę):

- Jeigu intervalas tarp Columvi dozių skyrimo ciklą yra didesnis nei 6 savaitės, reikia pakartotinai skirti paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu ir nuo pradžių atnaujinti laipsnišką Columvi dozės didinimo schemą (žr. 1-ąjį ciklą 2 lentelėje), o po to toliau skirti planuotą gydymo ciklą (30 mg dozę).

Dozės keitimas

Columvi dozės mažinti nerekomenduojama.

Citokinų išsiskyrimo sindromo valdymas

CIS reikia nustatyti remiantis klinikiniais simptomais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientų būklę reikia iširti, siekiant nustatyti kitas galimas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis, pavyzdžiui, infekciją ar sepsį. Jeigu įtariamas CIS pasireiškimas, jį reikia valdyti vadovaujantis 3 lentelėje pateiktomis CIS valdymo rekomendacijomis, pagrįstomis sunkumo laipsniais pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. *American Society for Transplant and Cellular Therapy*, ASTCT) sutarimą.

3 lentelė. CIS laipsniavimas pagal ASTCT kriterijus ir CIS valdymo rekomendacijos

Laipsnis ¹	CIS valdymas	Kita suplanuota Columbi infuzija
1-ojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: • infuziją reikia laikinai nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus; • simptomams išnykus, infuziją reikia atnaujinti mažesniu greičiu; • jeigu simptomai vėl pasikartoja, šią infuziją reikia visam laikui nutraukti. Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos: • reikia gydyti pasireiškusių simptomus. Jeigu CIS tęsiasi > 48 valandas po simptominio gydymo paskyrimo: • reikia svarstyti kortikosteroidų³ skyrimą; • reikia svarstyti tocilizumabo⁴ skyrimą. Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS, žr. 4 lentelę.	• Reikia įsitikinti, kad simptomai išnyko likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos. • Reikia apsvarstyti mažesnio infuzijos greičio skyrimą².
2-ojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ir (arba) hipotenzija, kai dar nereikia skirti vazopresorių, ir (arba) hipoksija, kai reikia nedidelio deguonies kiekio tiekimo per nosinę kaniulę arba šalia veido	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: • šią infuziją reikia visam laikui nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti kortikosteroidų³; • reikia svarstyti tocilizumabo⁴ skyrimą. Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos pabaigos: • reikia gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti kortikosteroidų³; • reikia svarstyti tocilizumabo⁴ skyrimą. Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS, žr. 4 lentelę.	• Reikia įsitikinti, kad simptomai išnyko likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos. • Reikia apsvarstyti mažesnio infuzijos greičio skyrimą². • Stebėti pacientų būklę po infuzijos^{5, 6}.
2-ojo laipsnio: tocilizumabo vartojimas Negalima viršyti 3 tocilizumabo dozių per 6 savaitių laikotarpį. Jeigu anksčiau tocilizumabo nebuvo skirta arba jeigu per pastarąjį 6 savaitių laikotarpį buvo skirta 1 tocilizumabo dozė: • paskirti pirmąją tocilizumabo dozę⁴; • jeigu per 8 valandas simptomai nepalengvėja, skirti antrąją tocilizumabo dozę⁴; • po 2 tocilizumabo dozių skyrimo apsvarstyti alternatyvios anticitokinių terapijos ir (arba) alternatyvaus imunosupresanto skyrimą. Jeigu per pastarąjį 6 savaitių laikotarpį buvo skirtos 2 tocilizumabo dozės: • skirti tik vieną tocilizumabo dozę⁴; • jeigu per 8 valandas simptomai nepalengvėja, apsvarstyti alternatyvios anticitokinių terapijos ir (arba) alternatyvaus imunosupresanto skyrimą.		

Laipsnis ¹	CIS valdymas	Kita suplanuota Columvi infuzija
3-iojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ir (arba) hipotenzija, kai reikia skirti vieną vazopresorių (kartu su vazopresinu ar be jo), ir (arba) hipoksija, kai reikia didelio deguonies kiekio tiekimo per nosinę kaniulę, veido kaukę, nereversinę kaukę ar Venturi kaukę	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu: • šią infuziją reikia visam laikui nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti kortikosteroidų³; • paskirti tocilizumabo⁴. Jeigu CIS pasireiškia po infuzijos pabaigos: • reikia gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti kortikosteroidų³; • paskirti tocilizumabo⁴. Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS, žr. 4 lentelę.	• Reikia įsitikinti, kad simptomai išnyko likus bent 72 valandoms iki kitos infuzijos. • Reikia apsvarstyti mažesnio infuzijos greičio skyrimą². • Stebėti pacientų būklę po infuzijos^{5, 6}. • Jeigu kitos infuzijos metu pakartotinai pasireiškia ≥ 3-iojo laipsnio CIS, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir visam laikui nutraukti gydymą Columvi.
4-ojo laipsnio Karščiavimas $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ir (arba) hipotenzija, kai reikia skirti kelis vazopresorius (neįskaitant vazopresino), ir (arba) hipoksija, kai reikia deguonies skyrimo teigiamo slėgio metodu (pvz., CPAP, BiPAP, intubacijos ir mechaninės plaučių ventiliacijos būdu)	Jeigu CIS pasireiškia infuzijos metu arba po infuzijos pabaigos: • gydymą Columvi reikia visam laikui nutraukti ir gydyti pasireiškusių simptomus; • paskirti kortikosteroidų³; • paskirti tocilizumabo⁴. Jei kartu su IELSNS pasireiškia CIS, žr. 4 lentelę.	
3-iojo laipsnio ir 4-ojo laipsnio: tocilizumabo vartojimas Negalima viršyti 3 tocilizumabo dozių per 6 savaičių laikotarpį. Jeigu anksčiau tocilizumabo nebuvo skirta arba jeigu per pastarąjį 6 savaičių laikotarpį buvo skirta 1 tocilizumabo dozė: • paskirti pirmąją tocilizumabo dozę⁴; • jeigu per 8 valandas simptomai nepalengvėja arba jeigu greitai progresuoja CIS, skirti antrąją tocilizumabo dozę⁴; • po 2 tocilizumabo dozių skyrimo apsvarstyti alternatyvios anticitokinų terapijos ir (arba) alternatyvaus imunosupresanto skyrimą. Jeigu per pastarąjį 6 savaičių laikotarpį buvo skirtos 2 tocilizumabo dozės: • skirti tik vieną tocilizumabo dozę⁴; • jeigu per 8 valandas simptomai nepalengvėja arba jeigu greitai progresuoja CIS, apsvarstyti alternatyvios anticitokinų terapijos ir (arba) alternatyvaus imunosupresanto skyrimą.		

¹ Sunkumo laipsnių nustatymo kriterijai pagal ASTCT sutarimą (Lee 2019).

² Infuzijos trukmę galima pailginti iki 8 valandų, jeigu tinkama tam ciklui (žr. 2 lentelę).

³ Kortikosteroidai (pvz., 10 mg intraveninio deksametazono, 100 mg intraveninio prednizolono, 1-2 mg/kg intraveninio metilprednizolono per parą arba ekvivalentinė dozė).

⁴ Tocilizumabo 8 mg/kg dozė į veną (neviršijant 800 mg dozės), kuri buvo skirta NP30179 tyrimo metu.

⁵ NP30179 tyrimo duomenimis, ≥ 2 -ojo laipsnio CIS po 10 mg Columvi dozės skyrimo 1-ojo ciklo 15-ąją dieną pasireiškė 5,2 % pacientų, o laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 26,2 valandos nuo infuzijos pradžios (intervalas: nuo 6,7 iki 144,2 valandos).

⁶ NP30179 tyrimo duomenimis, ≥ 2 -ojo laipsnio CIS po 30 mg Columvi dozės skyrimo 2-ojo ciklo 1-ąją dieną pasireiškė vienam pacientui (0,8 %), o pasireiškimo pradžia buvo 15,0 valandos nuo infuzijos pradžios.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (IELSNS) valdymas
 Pasireiškus pirmiesiems IELSNS požymiams, atsižvelgiant į jų rūšį ir sunkumą, reikia apsvarstyti, ar reikia taikyti pagalbinį gydymą, atlikti neurologinį vertinimą ir nutraukti Columvi vartojimą (žr. 4 lentelę). Kitos neurologinių simptomų priežastys turi būti atmestos. Įtariant IELSNS, reikia vadovautis 4 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis.

4 lentelė. IELSNS laipsniavimo ir valdymo gairės

Laipsnis ¹	Pasireiškus simptomams ²	IELSNS valdymas	
		Gretutinė CIS	Gretutinės CIS nėra
1-ojo laipsnio	ICE ³ vertinimas 7-9 Arba sąmonės pritemimas ⁴ : atsibunda spontaniškai	• CIS reikia valdyti pagal 3 lentelę. • Reikia stebėti neurologinius simptomus; gydytojas savo nuožiūra turi spręsti, ar konsultuotis su neurologu ir atlikti neurologinį vertinimą.	• Reikia stebėti neurologinius simptomus; gydytojas savo nuožiūra turi spręsti, ar konsultuotis su neurologu ir atlikti neurologinį vertinimą.
		Columvi infuziją reikia nutraukti, kol IELSNS išnyksta. Reikia apsvarstyti, ar profilaktiškai skirti sedacinio poveikio neturinčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo).	
2-ojo laipsnio	ICE ³ vertinimas 3-6 Arba sąmonės pritemimas ⁴ : atsibunda kalbinamas	• Norint suvaldyti CIS reikia skirti tocilizumabo pagal 3 lentelę. • Jeigu pradėjus vartoti tocilizumabą būklė nepagerėja, kas 6 valandas į veną reikia leisti 10 mg deksametazono⁵, jei dar nevartojami kiti kortikosteroidai. Gydymą deksametazonu reikia tęsti, kol susilpnėja iki 1-ojo laipsnio arba dar labiau, tuomet – mažinti.	• Kas 6 valandas į veną reikia leisti 10 mg deksametazono⁵. • Gydymą deksametazonu reikia tęsti, kol susilpnėja iki 1-ojo laipsnio arba dar labiau, tuomet – mažinti.
		Columvi infuziją reikia nutraukti, kol IELSNS išnyksta. Reikia apsvarstyti, ar profilaktiškai skirti sedacinio poveikio neturinčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo). Jei reikia, apsvarstykite, ar dėl būklės įvertinimo reikia konsultuotis su neurologu ir kitais specialistais.	

Laipsnis ¹	Pasireiškus simptomams ²	IELSNS valdymas	
		Gretutinė CIS	Gretutinės CIS nėra
3-ojo laipsnio	ICE ³ vertinimas 0-2 Arba sąmonės pritemimas ⁴ : atsibunda tik žadinamas liečiant; Arba traukuliai ⁴ : • bet kokie klinikiniai traukuliai, židininiai arba generalizuoti, kurie greitai praeina, arba • nekonvulsiniai traukuliai, matomi elektroencefalogramoje (EEG), kurie praeina taikant gydymą; arba padidėjęs galvospūdis: židininė ir (arba) lokalizuota edema, matoma neurovizualinių tyrimų vaizduose ⁴	• Norint CIS suvaldyti reikia skirti tocilizumabo pagal 3 lentelę. • Be to, į veną su pirma tocilizumabo doze reikia suleisti 10 mg deksametazono⁵ ir kartoti dozę kas 6 valandas, jei dar nevartojami kiti kortikosteroidai. Gydymą deksametazonu reikia tęsti, kol susilpnėja iki 1-ojo laipsnio arba dar labiau, tuomet – mažinti.	• Kas 6 valandas į veną reikia leisti 10 mg deksametazono⁵. • Gydymą deksametazonu reikia tęsti, kol susilpnėja iki 1-ojo laipsnio arba dar labiau, tuomet – mažinti.
		Columvi infuziją reikia nutraukti, kol IELSNS išnyksta. Jei 3-ojo laipsnio IELSNS nepalengvėja per 7 dienas, reikia apsvarstyti, ar nutraukti gydymą Columvi. Reikia apsvarstyti, ar profilaktiškai skirti sedacinio poveikio neturinčių vaistinių preparatų nuo traukulių pvz., levetiracetamo). Jei reikia, apsvarstykite, ar dėl būklės įvertinimo reikia konsultuotis su neurologu ir kitais specialistais.	

Laipsnis ¹	Pasireiškus simptomams ²	IELSNS valdymas	
		Gretutinė CIS	Gretutinės CIS nėra
4-ojo laipsnio	ICE ³ vertinimas 0 Arba sąmonės pritemimas ⁴ : • paciento neįmanoma prižadinti arba jį reikia stipriai arba liečiant žadinti, kad jis atsibustų, arba • stuporas arba koma; Arba traukuliai ⁴ : • ilgai trunkantys (> 5 min.) gyvybei pavojingi traukuliai arba • pasikartojantys nerimstantys klinikiniai arba elektriniai traukuliai; Arba motoriniai požymiai ⁴ : • gilus židininis motorinis silpnumas, pvz., hemiparezė arba paraparezė; Arba padidėjęs galvosspūdis arba smegenų edema ⁴ su požymiais ir (arba) simptomais, pavyzdžiui: • difuzinė smegenų edema, matoma neurovizualinių tyrimų vaizduose, arba • decerebracinė arba dekortikacinė poza, arba • VI galvos nervo paralyžius, arba • papiledema, arba • Kušingo triada	• CIS suvaldyti reikia skirti tocilizumabo pagal 3 lentelę. • Kaip nurodyta pirmiau, arba apsvarstykite galimybę į veną leisti 1 000 mg metilprednizolono per parą su pirma tocilizumabo doze, ir 2 arba daugiau dienų toliau leisti į veną po 1 000 mg metilprednizolono per parą.	• Kas 6 valandas į veną reikia leisti 10 mg deksametazono⁵. • Gydomą deksametazonu reikia tęsti, kol susilpnėja iki 1-ojo laipsnio arba dar labiau, tuomet – mažinti. • Taip pat galima apsvarstyti galimybę 3 dienas į veną leisti 1 000 mg per parą; jeigu simptomai palengvėja, toliau gydyti kaip nurodyta pirmiau.
		Reikia visiškai nutraukti Columvi vartojimą. Reikia apsvarstyti, ar profilaktiškai skirti sedacinio poveikio neturinčių vaistinių preparatų nuo traukulių (pvz., levetiracetamo). Jei reikia, apsvarstykite, ar dėl būklės įvertinimo reikia konsultuotis su neurologu ir kitais specialistais. Padidėjusio galvosspūžio ir (arba) smegenų edemos atveju reikia laikytis institucinių gairių.	

¹ ASTCT konsensuso laipsniavimo kriterijai, taikomi IELSNS (Lee 2019).

² Kaip valdyti sprendžiama pagal sunkiausią reiškinį, kuriam kitų priežasčių nėra.

³ Jeigu pacientą galima prižadinti ir jis gali atlikti **su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusios encefalopatijos (ICE) vertinimą**, įvertinkite:

orientaciją (žino metus, mėnesį, miestą, ligoninę = 4 balai);

gebėjimą įvardyti (paprasykite įvardyti 3 daiktus, pavyzdžiui, parodydami laikrodį, rašiklį, mygtuką = 3 balai);

gebėjimą vykdyti nurodymus (pavyzdžiui, „parodykite man 2 pirštus“ arba „užsimerkite ir iškiškite liežuvį“ = 1 balas);

gebėjimą rašyti (paprasykite užrašyti paprastą sakinį = 1 balas);

dėmesį (skaiciuokite dešimtimis nuo 100 iki 0 = 1 balas).

Jei paciento negalima prižadinti ir jis negali atlikti ICE vertinimo (4-ojo laipsnio IELSNS) = 0 balų.

⁴ Nėra jokios kitos priežasties.

⁵ Visur, kur nurodytas deksametazonas, minty turimas deksametazonas arba jo atitikmuo.

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis viršija viršutinę normos ribą [VNR], tačiau yra $\leq 1,5 \times$ VNR, arba aspartato transaminazės [AST] aktyvumas viršija VNR), dozės koreguoti nereikia. Columvi vartojimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KrKl] yra nuo 30 iki < 90 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Columvi vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Columvi saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Columvi skirtas tik leisti į veną.

Prieš suleidžiant į veną Columvi turi praskiesti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų. Vaistinio preparato reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą.

Columvi draudžiama skirti injekcijos į veną ar boliuso būdu.

Columvi skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, obinutuzumabui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Specifinės obinutuzumabo kontraindikacijos pateikiamos obinutuzumabo informaciniuose dokumentuose.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

CD20-neigiama liga

Duomenų apie CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymą Columvi yra nedaug, ir yra galimybė, kad CD20-neigiama DDBLL sergantiems pacientams gydymas gali būti mažiau naudingas nei CD20-teigiama DDBLL sergantiems pacientams. Reikia įvertinti galimą CD20-neigiama DDBLL sergančių pacientų gydymo Columvi riziką ir naudą.

Citokinių išsiskyrimo sindromas

Columvi vartojusiems pacientams pasireiškė CIS atvejų, įskaitant gyvybei pavojingas reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Dažniausiai pasireiškę CIS požymiai buvo karščiavimas, tachikardija, hipotenzija, šaltkrėtis ir hipoksija. Su infuzija susijusių reakcijų kliniškai gali būti neįmanoma atskirti nuo CIS pasireiškimo.

Daugelis CIS atvejų pasireiškė po pirmosios Columvi dozės skyrimo. Po Columvi vartojimo kartu su CIS pasireiškiu buvo nustatyta padidėjusių kepenų funkcijos tyrimų rodmenų (AST ir alanino transaminazės [ALT] aktyvumo $> 3 \times \text{VNR}$ ir (arba) bendrojo bilirubino kiekio $> 2 \times \text{VNR}$) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

NP30179 tyrimo metu pacientams buvo skiriamas paruošiamasis gydymas obinutuzumabu (likus 7 dienoms iki gydymo Columvi pradžios); taip pat pacientams turi būti skiriama premedikacija antipiretikais, antihistamininiais preparatais ir gliukokortikoidais (žr. 4.2 skyrių).

Prieš Columvi infuziją 1-ojo ir 2-ojo ciklą metu turi būti paruošta bent 1 tocilizumabo dozė tam atvejui, jei pasireiškėtų CIS. Turi būti užtikrinta galimybė papildomą tocilizumabo dozę gauti per 8 valandas nuo ankstesnės tocilizumabo dozės vartojimo.

Pacientų būklę reikia stebėti visų Columvi infuzijų metu ir bent 10 valandų po pirmosios infuzijos pabaigos. Išsami informacija apie pacientų būklės stebėjimą pateikiama 4.2 skyriuje. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos tuo atveju, jei bet kuriuo metu pasireiškėtų CIS požymių ar simptomų (žr. toliau poskyrį „*Paciento kortelė*“).

Pacientų būklę reikia ištirti, siekiant nustatyti kitas galimas karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastis, pavyzdžiui, infekciją ar sepsį. Pasireiškus CIS, jį reikia valdyti atsižvelgiant į klinikinius paciento simptomus bei vadovaujantis 3 lentelėje pateiktomis CIS valdymo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

Buvo atvejų, kai po gydymo Columvi pacientams pasireiškė sunkus galimai gyvybei pavojingas arba mirtinas su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS) (žr. 4.8 skyrių).

IELSNS gali pasireikšti kartu su CIS, CIS simptomams išnykus arba nesant CIS. Klinikiniai IELSNS požymiai ir simptomai gali būti, be kita ko, sumišimas, sąmonės pritemimas, dezorientacija, traukuliai, afazija ir disgrafija.

Reikia stebėti, ar skyrus Columvi pacientams nepasireiškia IELSNS požymių ir simptomų, ir nedelsiant gydyti. Pacientui reikia nurodyti, kad bet kuriuo metu pasireiškus požymių ar simptomų, jis turi nedelsdamas kreiptis medicininės pagalbos (žr. toliau pateiktą Paciento kortelę).

Pasireiškus pirmiems IELSNS požymiams arba simptomams, reikia vadovautis 4 lentelėje pateiktomis gairėmis dėl IELSNS. Gydymą Columvi reikia laikinai arba visiškai nutraukti, kaip rekomenduojama.

Paciento kortelė

Vaistinio preparato skiriantis gydytojas privalo pacientui nurodyti CIS ir IELSNS pasireiškimo riziką bei galimus CIS ir IELSNS požymius ir simptomus. Pacientams būtina nurodyti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos tuo atveju, jei pasireiškėtų CIS ir IELSNS požymių ar simptomų. Pacientams reikia duoti paciento kortelę ir nurodyti visada ją turėti su savimi. Šioje kortelėje aprašomi CIS ir IELSNS simptomai, dėl kurių pasireiškimo pacientui reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Sąveika su CYP450 substratais

Pradėjus gydymą Columvi išsiskiriantys citokinai gali slopinti CYP450 fermentų aktyvumą bei lemti kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijų svyravimą. Pradedant gydymą Columvi pacientams, kurie vartoja CYP450 substratų su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia stebėti jų būklę, kadangi

kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijų svyravimas gali lemti jų toksinį poveikį, veiksmingumo stoką ar nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.5 skyrių).

Sunkios infekcijos

Columvi gydytiems pacientams pasireiškė sunkių infekcijų (tokių kaip sepsis ir pneumonija) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Columvi negalima skirti, jeigu pacientui yra aktyvi infekcija. Reikia laikytis atsargumo priemonių svarstant Columvi skyrimą pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta lėtinių ar recidyvuojančių infekcijų, kuriems yra gretutinių būklių, galinčių skatinti infekcijų pasireišimą, arba kuriems anksčiau buvo skirtas stipraus poveikio imunosupresinis gydymas. Prieš paskiriant gydymą Columvi ir gydymo metu reikia stebėti pacientų būklę dėl galimų bakterinių, grybelinių ir naujų ar reaktyvavusių virusinių infekcijų pasireišimo bei prireikus atitinkamai gydyti.

Pasireiškus aktyviai infekcijai, gydymą Columvi reikia laikinai nutraukti, kol infekcija visiškai išnyks. Pacientams reikia nurodyti, kad kreiptųsi į gydytoją, jeigu pasireikštų galimų infekciją rodančių požymių ar simptomų.

Gydymo Columvi metu pacientams buvo nustatyta febrilinės neutropenijos atvejų. Pacientų, kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija, būklę reikia ištirti dėl galimos infekcijos ir nedelsiant jiems paskirti gydymą.

Naviko simptomų paūmėjimas

Columvi vartojusiems pacientams nustatyta naviko simptomų paūmėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jie pasireiškė kaip lokalus skausmas ir patinimas.

Remiantis Columvi veikimo mechanizmu tikėtina, kad naviko simptomų paūmėjimas pasireiškia dėl T ląstelių susikaupimo naviko audiniuose po Columvi skyrimo, ir tai gali imituoti ligos progresavimą. Naviko simptomų paūmėjimas nereiškia neveiksmingo gydymo ar naviko progresavimo.

Nenustatyta specifinių naviko simptomų paūmėjimo rizikos veiksnių, tačiau dėl tokio reiškinio nulemta masės efekto yra didesnė komplikacijų rizika tiems pacientams, kuriems didelės apimties navikas lokalizuojasi arti kvėpavimo takų ir (arba) gyvybinių organų. Rekomenduojama stebėti Columvi gydomų pacientų būklę bei vertinti naviko simptomų paūmėjimą, kai navikas yra kritiškai svarbiose anatomicinėse srityse, bei atitinkamai gydyti, kai tai kliniškai reikalinga. Pasireiškus naviko simptomų paūmėjimui, reikia svarstyti kortikosteroidų ir analgetikų skyrimo poreikį.

Naviko irimo sindromas

Columvi vartojusiems pacientams nustatyta naviko irimo sindromo (NIS) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Didesnė naviko irimo sindromo pasireišimo rizika yra pacientams, kuriems yra didelės apimties navikas, greitai proliferuojantis navikas, inkstų funkcijos sutrikimas arba dehidratacija.

Pacientų, kuriems yra didesnė rizika, būklę reikia atidžiai stebėti atliekant atitinkamus laboratorinius ir klinikinius tyrimus bei vertinant elektrolitų koncentraciją, skysčių pusiausvyrą ir inkstų funkciją. Prieš paskiriant paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu ir prieš pradedant skirti Columvi infuziją reikia apsvarstyti profilaktinį gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais (pvz., alopurinoliu ar rasburikaze) bei skirti pakankamai skysčių.

Siekiant suvaldyti NIS, galima skirti didelį skysčių kiekį, koreguoti elektrolitų pokyčius, skirti gydymą šlapimo rūgšties kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais ir pagalbinėmis priemonėmis.

Imunizacija

Imunizacijos gyvosiomis vakcinomis saugumas gydymo Columvi metu ir po jo pabaigos neištirtas. Gydymo Columvi metu nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis.

Polisorbatai

Kiekviename šio vaistinio preparato 2,5 ml flakone yra 1,25 mg polisorbato 20, o kiekviename 10 ml flakone yra 5 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,5 mg/ml.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Nesitikima Columvi sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, dalyvaujant citochromo P450 fermentams, kitiems metabolizuojantiems fermentams ar nešikliams.

Pradėjus gydymą Columvi išsiskiriantys citokinai gali slopinti CYP450 fermentų aktyvumą. Didžiausia vaistinių preparatų sąveikos rizika yra pirmąją savaitę po kiekvienos iš 2 pirmųjų Columvi dozių skyrimo (t. y. po 1-ojo ciklo 8-osios dienos ir 15-osios dienos) tiems pacientams, kurie kartu vartoja CYP450 substratus su siauru terapinio poveikio indeksu (pvz., varfariną, ciklosporiną). Pradedant gydymą Columvi pacientams, kurie vartoja CYP450 substratų su siauru terapinio poveikio indeksu, reikia stebėti jų būklę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingų moterų kontracepcija

Vaisingos moterys gydymo Columvi metu ir dar bent 2 mėnesius po paskutiniosios Columvi dozės vartojimo turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie Columvi vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Glofitamabas yra imunoglobulinas G (IgG). Žinoma, kad IgG prasiskverbia pro placentą. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą tikėtina, kad nėštumo metu vartojamas glofitamabas sukels B ląstelių kiekio sumažėjimą vaisiaus organizme.

Columvi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Columvi vartojančioms moterims reikia nurodyti galimą žalingą poveikį vaisiui. Moterims reikia nurodyti, kad pastojusios kreiptųsi į gydantį gydytoją.

Žindymas

Nežinoma, ar glofitamabas išsiskiria į motinos pieną. Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų vertinamas glofitamabo poveikis pieno gaminimuisi ar jo išsiskyrimui į pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną. Nėra žinoma, ar glofitamabas gali būti absorbuojamas ir ar galėtų sukelti nepageidaujamas reakcijas žindomam kūdikiui. Moterims reikia nurodyti, kad nutrauktų žindymą gydymo Columvi metu ir 2 mėnesius po paskutiniosios Columvi dozės vartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui neturima. Nebuvo atlikta poveikio vislumui tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima įvertinti glofitamabo poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Columvi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Columvi vartojantiems pacientams gali pasireikšti IELSNS ir sąmonės pritemimas (žr. 4.4 skyrių). Pacientams reikia nurodyti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų 48 valandas po dviejų pirmų dozių laipsniško dozės didinimo laikotarpiu ir pasireiškus naujų IELSNS simptomų (sumišimas, dezorientacija, sąmonės pritemimas) ir (arba) CIS simptomų (karščiavimas, tachikardija, hipotenzija, šaltkrėtis, hipoksija), kol simptomai visiškai neišnyks (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (≥ 20 % dažniu) buvo citokinų išsiskyrimo sindromas, neutropenija, anemija, trombocitopenija ir išbėrimas.

Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ≥ 2 % pacientų, buvo citokinų išsiskyrimo sindromas (22,1 %), sepsis (4,1 %), COVID-19 infekcija (3,4 %), naviko simptomų paūmėjimas (3,4 %), COVID-19 pneumonija (2,8 %), febrilinė neutropenija (2,1 %), neutropenija (2,1 %) ir skysčių susikaupimas pleuros ertmėje (2,1 %).

Dėl pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos gydymą Columvi visam laikui nutraukė 5,5 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prireikė visam laikui nutraukti gydymą Columvi, buvo COVID-19 infekcija (1,4 %) ir neutropenija (1,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems pacientams, kai jiems buvo skirta Columvi monoterapija (n = 145) NP30179 tyrimo metu, išvardytos 5 lentelėje. Pacientams skirtų gydymo Columvi ciklų mediana buvo 5 ciklai (intervalas: 1-13 ciklų).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klasę ir pasireiškimo dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos nurodytos naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos recidyvavusia ar atsparia DDBLL sirgusiems pacientams, kuriems buvo skirta Columvi monoterapija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3-4-ojo laipsnių
Infekcijos ir infestacijos	Virusinės infekcijos ¹	Labai dažnas	Dažnas*
	Bakterinės infekcijos ²	Dažnas	Dažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ³	Dažnas	Labai retas**
	Sepsis ⁴	Dažnas	Dažnas*
	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos ⁵	Dažnas	Labai retas**
	Pneumonija	Dažnas	Nedažnas
	Šlapimo takų infekcijos ⁶	Dažnas	Nedažnas
	Grybelinės infekcijos ⁷	Dažnas	Labai retas**
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Naviko simptomų paūmėjimas	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Anemija	Labai dažnas	Dažnas
	Trombocitopenija	Labai dažnas	Dažnas
	Limfopenija	Dažnas	Dažnas
	Febrilinė neutropenija ⁸	Dažnas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Citokinų išsiskyrimo sindromas ⁹	Labai dažnas	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipofosfatemija	Labai dažnas	Dažnas
	Hipomagnezemia	Labai dažnas	Labai retas**
	Hipokalcemija	Labai dažnas	Labai retas**
	Hipokalemija	Labai dažnas	Nedažnas
	Hiponatremija	Dažnas	Dažnas
	Naviko irimo sindromas	Dažnas	Dažnas
Psichikos sutrikimai	Sumišimo būklė	Dažnas	Labai retas**
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas	Labai retas**
	Su imuninės sistemos efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ¹⁰	Dažnas	Nedažnas
	Mieguistumas	Dažnas	Nedažnas
	Tremoras	Dažnas	Labai retas**
	Mielitas ¹¹	Nedažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Labai retas**
	Viduriavimas	Labai dažnas	Labai retas**
	Pykinimas	Labai dažnas	Labai retas**
	Kraujavimas iš virškinimo trakto ¹²	Dažnas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas	Labai retas**
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ¹³	Labai dažnas	Dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3-4-ojo laipsnių
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	Labai dažnas	Labai retas**
Tyrimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas
	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas
	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas	Dažnas
	Padidėjęs gama gliutamiltansferazės aktyvumas	Dažnas	Dažnas
	Padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje	Dažnas	Nedažnas
	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas	Dažnas	Dažnas

* Nustatyta 5-ojo laipsnio reakcijų. Sunkios infekcijos apibūdintos poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

** 3-4-ojo laipsnių reiškinių nebuvo nustatyta.

¹ Įskaitant COVID-19 infekcijos, COVID-19 pneumonijos, juostinės pūslelinės, gripo ir akių juostinės pūslelinės atvejus.

² Įskaitant kraujagyslių kateterio infekcijos, bakterinės infekcijos, *Campylobacter* infekcijos, bakterinės tulžies pūslės ir latakų infekcijos, bakterinės šlapimo takų infekcijos, *Clostridium difficile* infekcijos, *Escherichia* infekcijos ir peritonito atvejus.

³ Įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, sinusito, nazofaringito, lėtinio sinusito ir rinito atvejus.

⁴ Įskaitant sepsio ir sepsinio šoko atvejus.

⁵ Įskaitant apatinių kvėpavimo takų infekcijos ir bronchito atvejus.

⁶ Įskaitant šlapimo takų infekcijos ir *Escherichia* sukeltos šlapimo takų infekcijos atvejus.

⁷ Įskaitant stemplės kandidozės ir burnos ertmės kandidozės atvejus.

⁸ Įskaitant febrilinės neutropenijos ir neutropeninės infekcijos atvejus.

⁹ Sunkumo laipsnių nustatymo kriterijai pagal ASTCT sutarimą (Lee 2019).

¹⁰ IELSNS pagal Lee 2019 apima mieguistumą, kognityvinį sutrikimą, sumišimo būseną, delyrą ir dezorientaciją.

¹¹ Mielitas pasireiškė kartu su CIS.

¹² Įskaitant kraujavimo iš virškinimo trakto, kraujavimo iš storosios žarnos ir kraujavimo iš skrandžio atvejus.

¹³ Įskaitant išbėrimo, niežtinčio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, dermatito, akneforminio dermatito, eksfoliacinio dermatito, eritemos, delnų eritemos, niežėjimo ir eriteminio išbėrimo atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinių išsiskyrimo sindromas

NP30179 tyrimo metu bet kurio laipsnio CIS (pagal ASTCT kriterijus) pasireiškė 67,6 % pacientų, kai 1-ojo laipsnio CIS nustatyta 50,3 % pacientų, 2-ojo laipsnio CIS – 13,1 % pacientų, 3-iojo laipsnio CIS – 2,8 % pacientų, o 4-ojo laipsnio CIS – 1,4 % pacientų. Daugiau nei vieną kartą CIS pasireiškė 32,4 % (47 iš 145) pacientų; 36 iš 47 pacientų pasireiškė tik kartotiniai 1-ojo laipsnio CIS reiškiniai. Mirtį lėmusių CIS atvejų nenustatyta. CIS išnyko visiems pacientams, išskyrus vieną. Vienas pacientas dėl pasireiškusio CIS visam laikui nutraukė gydymą.

Tiems pacientams, kuriems pasireiškė CIS, dažniausi CIS požymiai ir simptomai buvo tokie: karščiavimas (99,0 %), tachikardija (25,5 %), hipotenzija (23,5 %), šaltkrėtis (14,3 %) ir hipoksija (12,2 %). 3-iojo ar didesnio laipsnio su CIS susiję reiškiniai buvo hipotenzija (3,1 %), hipoksija (3,1 %), karščiavimas (2,0 %) ir tachikardija (2,0 %).

Bet kurio laipsnio CIS pasireiškė 54,5 % pacientų po pirmosios 2,5 mg Columvi dozės skyrimo 1-ojo ciklo 8-ąją dieną, kai laiko iki pasireiškimo pradžios mediana (nuo infuzijos pradžios) buvo 12,6 valandos (intervalas: 5,2-50,8 valandos), o trukmės mediana buvo 31,8 valandos (intervalas: 0,5-316,7 valandos); 33,3 % pacientų po 10 mg dozės skyrimo 1-ojo ciklo 15-ąją dieną, kai laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 26,8 valandos (intervalas: 6,7-125,0 valandos), o trukmės mediana buvo 16,5 valandos (intervalas: 0,3-109,2 valandos); bei 26,8 % pacientų po 30 mg dozės skyrimo 2-ojo ciklo metu, kai laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 28,2 valandos (intervalas: 15,0-44,2 valandos), o trukmės mediana buvo 18,9 valandos (intervalas: 1,0-180,5 valandos). CIS atvejų nustatyta 0,9 % pacientų 3-iojo ciklo metu ir 2 % pacientų vėlesnių nei 3-iasis ciklas metu.

≥ 2-ojo laipsnio CIS pasireiškė 12,4 % pacientų po pirmosios Columvi dozės (2,5 mg) skyrimo, kai laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 9,7 valandos (intervalas: 5,2-19,1 valandos), o trukmės mediana buvo 50,4 valandos (intervalas: 6,5-316,7 valandos). Po 10 mg Columvi dozės skyrimo 1-ojo ciklo 15-ąją dieną ≥ 2-ojo laipsnio CIS pasireiškimo dažnis sumažėjo iki 5,2 % pacientų, kai laiko iki pasireiškimo pradžios mediana buvo 26,2 valandos (intervalas: 6,7-144,2 valandos), o trukmės mediana buvo 30,9 valandos (intervalas: 3,7-227,2 valandos). ≥ 2-ojo laipsnio CIS atvejų po 30 mg Columvi dozės skyrimo 2-ojo ciklo 1-ąją dieną pasireiškė vienam pacientui (0,8 %), kai laikas iki pasireiškimo pradžios buvo 15,0 valandos, o reiškinio trukmė buvo 44,8 valandos. Nė vieno ≥ 2-ojo laipsnio CIS atvejo nebuvo nustatyta vėlesnių nei 2-asis ciklas metu.

Iš 145 pacientų 7 pacientams (4,8 %) nustatyti padidėję kepenų funkcijos tyrimų rodmenys (AST ir ALT aktyvumas > 3 × VNR ir (arba) bendrojo bilirubino kiekis > 2 × VNR), kurie pasireiškė kartu su CIS atvejais (n = 6) arba kartu su ligos progresavimu (n = 1).

Tarp 25 pacientų, kuriems po Columvi skyrimo pasireiškė ≥ 2-ojo laipsnio CIS, 22 pacientams (88,0 %) buvo paskirta tocilizumabo, 15 pacientų (60,0 %) paskirta kortikosteroidų, o 14 pacientų (56,0 %) paskirta tiek tocilizumabo, tiek ir kortikosteroidų. Dešimčiai pacientų (40,0 %) buvo skiriama deguonies. Visiems 6 pacientams (24,0 %), kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnių CIS, buvo skirtas vienas vazopresorius.

Dėl po Columvi skyrimo pasireiškusių CIS atvejų hospitalizavimo prireikė 22,1 % pacientų, o pranešta hospitalizavimo trukmės mediana buvo 4 dienos (intervalas: 2-15 dienų).

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas

Atliekant klinikinius tyrimus ir poregistraciniu laikotarpiu užregistruota IELSNS, įskaitant 3-ojo ir aukštesnio laipsnio, atvejų. Dažniausi IELSNS klinikiniai požymiai buvo sumišimas, sąmonės pritemimas, dezorientacija, traukuliai, afazija ir disgrafija. Remiantis turimais duomenimis, daugeliu atvejų neurologinis toksiškumas pasireiškė kartu su CIS.

IELSNS dažniausiai pasireiškė po 1–7 dienų, mediana – 2 dienos po paskutinės dozės. Buvo tik keli atvejai, kai IELSNS pasireiškė praėjus daugiau kaip mėnesiui nuo Columvi vartojimo pradžios.

Sunkios infekcijos

NP30179 tyrimo metu sunkių infekcijų nustatyta 15,9 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusių sunkios infekcijos, kurių nustatyta ≥ 2 % pacientų, buvo sepsis (4,1 %), COVID-19 infekcija (3,4 %) ir COVID-19 pneumonija (2,8 %). Su infekcija susijusių mirčių atvejų nustatyta 4,8 % pacientų (dėl sepsio, COVID-19 pneumonijos ir COVID-19 infekcijos). Keturiems pacientams (2,8 %) sunkių infekcijų pasireiškė kartu su 3-iojo ar 4-ojo laipsnių neutropenija.

Neutropenija

Neutropenijos (įskaitant sumažėjusio neutrofilų skaičiaus) atvejų nustatyta 40,0 % pacientų, o sunkios neutropenijos (3-iojo ar 4-ojo laipsnių) atvejų nustatyta 29,0 % pacientų. Laiko iki pirmojo neutropenijos atvejo pasireiškimo mediana buvo 29 dienos (intervalas: 1-203 dienos). Ilgalaikė neutropenija (trunkanti ilgiau nei 30 dienų) pasireiškė 11,7 % pacientų. Dauguma pacientų, kuriems

nustatyta neutropenija (79,3 %), buvo skirtas gydymas G-CSF. Febrilinės neutropenijos atveju nustatyta 3,4 % pacientų.

Naviko simptomų paūmėjimas

Naviko simptomų paūmėjimo atvejų nustatyta 11,7 % pacientų, įskaitant 2-ojo laipsnio naviko simptomų paūmėjimo atvejus 4,8 % pacientų ir 3-iojo laipsnio naviko simptomų paūmėjimo atvejus 2,8 % pacientų. Nustatyti naviko simptomų paūmėjimo atvejai apėmė galvos ir kaklo limfmazgius, pasireikšdami skausmu, bei krūtinės ląstos limfmazgius, pasireikšdami dusulio simptomais dėl skysčio kaupimosi pleuros ertmėje. Daugelis naviko simptomų paūmėjimo atvejų (16 iš 17) pasireiškė 1-ojo ciklo metu, o vėlesnių nei 2-asis ciklas metu nebuvo nustatyta nė vieno naviko simptomų paūmėjimo atvejo. Laiko iki bet kurio laipsnio naviko simptomų paūmėjimo pasireiškimo pradžios mediana buvo 2 dienos (intervalas: 1-16 dienų), o reiškinio trukmės mediana buvo 3,5 dienos (intervalas: 1-35 dienos).

Tarp 11 pacientų, kuriems pasireiškė $\geq$ 2-ojo laipsnio naviko simptomų paūmėjimo atveju, 2 pacientams (18,2 %) buvo paskirta analgetikų, 6 pacientams (54,5 %) skirta kortikosteroidų ir analgetikų, įskaitant morfino darinių, 1 pacientui (9,1 %) skirta kortikosteroidų ir antiemetikų, o 2 pacientams (18,2 %) neprireikė skirti jokio gydymo. Visi naviko simptomų paūmėjimo atvejai išnyko, išskyrus vieną pacientą, kuriam pasireiškė $\geq$ 2-ojo laipsnio atvejis. Dėl pasireiškusio naviko simptomų paūmėjimo nė vienam pacientui neprireikė nutraukti gydymo.

Naviko irimo sindromas

NIS atvejų nustatyta 2 pacientams (1,4 %), ir abiem atvejais reiškiniai buvo 3-iojo sunkumo laipsnio. Laiko iki NIS pasireiškimo pradžios mediana buvo 2 dienos, o reiškinio trukmės mediana buvo 4 dienos (intervalas: 3-5 dienos).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atveju nenustatyta. Vaistinio preparato perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti pacientų būklę dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei paskirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti monokloniniai antikūnai ir antikūnų bei vaistinių preparatų konjugatai, ATC kodas – L01FX28.

Veikimo mechanizmas

Glofitamabas yra bispecifinis monokloninis antikūnas, kuris divalente jungtimi jungiasi prie CD20 receptoriaus, ekspresuojamo ant B ląstelių paviršiaus, bei vienvolente jungtimi jungiasi prie CD3, esančio T ląstelės receptorių komplekse ir ekspresuojamo ant T ląstelių paviršiaus. Kartu jungdamasis prie CD20 receptoriaus ant B ląstelių ir prie CD3 receptoriaus ant T ląstelių, glofitamabas skatina imunologinės jungties susidarymą bei tokiu būdu sukelia tolesnį T ląstelių aktyvinimą ir dauginimąsi, citokinų sekreciją bei citolizinių baltymų išsiskyrimą. Dėl to prasideda CD20 ekspresuojančių B ląstelių irimas.

Farmakodinaminis poveikis

NP30179 tyrimo duomenimis, 84 % (84 iš 100) pacientų jau prieš paskiriant paruošiamąjį gydymą obinutuzumabu buvo sumažėjęs B ląstelių skaičius (< 70 ląstelių/ μ l). Po paruošiamojo gydymo obinutuzumabu prieš pradedant skirti gydymą Columvi, B ląstelių skaičius sumažėjo visiems 100 % (94 iš 94) pacientų ir šis sumažėjimas išliko visu gydymo Columvi laikotarpiu.

1-ojo ciklo metu (laipsniško dozės didinimo laikotarpiu) buvo pastebėtas laikinas IL-6 kiekio plazmoje padidėjimas, praėjus 6 valandoms po Columvi infuzijos, šis kiekis išliko padidėjęs praėjus 20 valandų po infuzijos bei grįžo į pradinės reikšmės prieš skiriant kitą infuziją.

Širdies elektrofiziologija

NP30179 tyrimo duomenimis, 16 iš 145 pacientų, kuriems buvo skiriama glofitamabo, nustatyta QTc intervalo pailgėjimo > 450 ms atvejų, lyginant su pradinėmis reikšmėmis. Vienas iš šių atvejų tyrėjo buvo įvertintas kaip kliniškai reikšmingas. Dėl QTc intervalo pailgėjimo nė vienas pacientas nenutraukė gydymo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Recidyvavusi ar atspari DDBLL

Atliktas atvirasis, daugiacentris, kelių kohortų tyrimas (NP30179), siekiant įvertinti Columvi poveikį pacientams, sirgusiems recidyvavusia ar atsparia B ląstelių ne Hodžkino limfoma. Vienos šakos monoterapijos DDBLL kohortoje (n = 108) recidyvavusia ar atsparia DDBLL sirgusiems pacientams anksčiau turėjo būti skirti bent du sisteminio poveikio gydymo būdai, įskaitant anti-CD20 monokloninį antikūną ir antraciklinų grupės vaistinį preparatą. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo nustatyta 3b laipsnio folikulinė limfoma (FL) ir *Richter* transformacija. Buvo tikimasi į tyrimą įtraukti CD20-teigiama DDBLL sergančius pacientus, tačiau įtraukimo į tyrimą metu nebuvo reikalavimo patvirtinti šio biologinio žymens (žr. 4.4 skyrių).

Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurių funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę įvertinta ≥ 2 balais, taip pat tie, kuriems buvo nustatyta reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pavyzdžiui, III ar IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją širdies liga, per paskutiniuosius 6 mėnesius pasireiškęs miokardo infarktas, nestabilios širdies aritmijos ar nestabili krūtinės angina), reikšminga aktyvi plaučių liga, inkstų funkcijos sutrikimas (KrkI < 50 ml/min. su padidėjusiu kreatinino kiekiu serume), aktyvi autoimuninė liga, kai reikėjo skirti imunosupresantų, aktyvios infekcijos (t. y., lėtinė aktyvi EBV infekcija, ūminis ar lėtinis hepatitas C, hepatitas B, ŽIV), progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, esama ar anksčiau nustatyta CNS limfoma ar CNS liga, anksčiau nustatytas makrofagų aktyvacijos sindromas / hemofagocitinė limfocitocitozė, anksčiau atlikta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija, anksčiau atlikta organo transplantacija arba nustatytas kepenų transaminazių aktyvumas $\geq 3 \times$ VNR.

Visiems pacientams 1-ojo ciklo 1-ąją dieną buvo skirtas paruošiamasis gydymas obinutuzumabu. Laikantis laipsniško dozės didinimo schemos, pacientams buvo skirta 2,5 mg Columvi dozė 1-ojo ciklo 8-ąją dieną, 10 mg Columvi dozė 1-ojo ciklo 15-ąją dieną bei 30 mg Columvi dozė 2-ojo ciklo 1-ąją dieną. Toliau pacientams buvo skiriama 30 mg Columvi dozė 3-12-ojo ciklą 1-ąją dieną. Kiekvieno ciklo trukmė buvo 21 diena. Pacientams skirtų gydymo Columvi ciklų mediana buvo 5 ciklai (intervalas: 1-13 ciklų), kai 34,7 % pacientų buvo skirti 8 ar daugiau ciklų, o 25,7 % pacientų buvo skirta 12 gydymo Columvi ciklų.

Pradiniai pacientų demografiniai duomenys ir ligos ypatybės buvo tokie: amžiaus mediana buvo 66 metai (intervalas: 21-90 metų), kai 53,7 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, o 15,7 % pacientų buvo 75 metų ar vyresni; 69,4 % pacientų buvo vyriškosios lyties; 74,1 % buvo baltaodžiai, 5,6 % azijiečiai, o 0,9 % juodaodžiai ar afrikiečių kilmės amerikiečiai; 5,6 % Lotynų Amerikos kilmės; funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 balų (46,3 %) arba 1 balu (52,8 %). Daugeliui pacientų (71,3 %) buvo nustatyta kitaip neapibrėžta DDBLL, 7,4 % nustatyta iš folikulinės limfomos transformuota DDBLL, 8,3 % – didelio laipsnio B ląstelių limfoma (DLBLL) arba kitokios

histologinės struktūros iš folikulinės limfomos transformuotas navikas, 7,4 % – DLBLL, o 5,6 % pacientų nustatyta pirminė tarpuplaučio B ląstelių limfoma (PTBLL). Anksčiau skirtų gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 3 (intervalas: 2-7), kai 39,8 % pacientų anksčiau buvo skirti 2 gydymo būdai, o 60,2 % pacientų anksčiau buvo skirta 3 ar daugiau gydymo būdų. Visiems pacientams anksčiau buvo skirta chemoterapija (visiems pacientams buvo skirta alkilinančių vaistinių preparatų, o 98,1 % pacientų skirta antraciklinų grupės preparatų) bei visiems pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas anti-CD20 monokloniniu antikūnu; 35,2 % pacientų anksčiau buvo skirta CAR T ląstelių terapija, o 16,7 % pacientų anksčiau buvo skirta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija. Daugeliui pacientų (89,8 %) nustatyta atspari liga, 60,2 % pacientų nustatyta pirminė atspari liga, o 83,3 % pacientų pasireiškė atsparumas paskutiniajam jiems skirtam gydymo būdui.

Pagrindinė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo visiško atsako (VA) dažnis, įvertintas Nepriklausomo priežiūros komiteto (NPK) pagal 2014 m. Lugano kriterijus. Bendroji stebėjimo trukmės mediana buvo 15 mėnesių (intervalas: 0-21 mėnuo). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo NPK įvertinti bendrasis atsako dažnis (BAD), atsako trukmė (AT), visiško atsako trukmė (VAT) ir laikas iki pirmojo visiško atsako pasireiškimo (LPVAP).

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems pacientams

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Columni N = 108
Visiškas atsakas	
Pacientai, kuriems nustatytas VA, n (%)	38 (35,2)
95 % PI	[26,24; 44,96]
Bendras atsako dažnis	
Pacientai, kuriems nustatytas VA arba DA, n (%)	54 (50,0)
95 % PI	[40,22; 59,78]
Visiško atsako trukmė¹	
AT mediana, mėnesiais [95 % PI]	NĮ [18,4; NĮ]
Intervalas, mėnesiais	0 ² –20 ²
12 mėnesių trukmės VAT, % [95 % PI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Atsako trukmė⁴	
Trukmės mediana, mėnesiais [95 % PI]	14,4 [8,6; NĮ]
Intervalas, mėnesiais	0 ² –20 ²
Laikas iki pirmojo visiško atsako pasireiškimo	
LPVAP mediana, dienomis [95 % PI]	42 [41; 47]
Intervalas, dienomis	31–308

PI – pasikliautinis intervalas; NĮ – neįvertinamas; DA – dalinis atsakas.

Hipotezė testuota analizuojant pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y. NPK įvertintą VA dažnį.

¹ VAT apibrėžiama kaip laikas nuo pirmojo visiško atsako nustatymo datos iki ligos progresavimo ar mirties dėl bet kurios priežasties.

² Koreguoti stebėjimo duomenys.

³ Dažniai be reiškinio pasireiškimo pagrįsti *Kaplan-Meier* skaičiavimais.

⁴ AT apibrėžiama kaip laikas nuo pirmojo atsako (DA arba VA) nustatymo datos iki ligos progresavimo ar mirties dėl bet kurios priežasties.

AT rodmenis stebėjimo trukmės mediana buvo 12,8 mėnesio (intervalas: 0-20 mėnesiai).

Imunogeniškumas

Iš 418 pacientų, kurie dalyvavo NP30179 tyrime, tik dviem pacientams (0,5 %) tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta antikūnų prieš glofitamabą, o po gydymo skyrimo ir jiems šių antikūnų buvo nustatoma. Dėl riboto skaičiaus pacientų, kuriems nustatyta antikūnų prieš glofitamabą, negalima padaryti išvadų dėl galimos imunogeniškumo įtakos veiksmingumui ar saugumui.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Columvi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis subrendusių B ląstelių navikų gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Neatsižvelgiant į pasiskirstymą organizmo terpėse atliktos analizės rodo, kad glofitamabo koncentracija serume pasiekia didžiausias reikšmes (C_{max}) infuzijos pabaigoje, o vėliau mažėja biekspONENTINIU būdu. Glofitamabui būdinga linijinė ir dozei proporcinga farmakokinetika, analizuojant visų tirtų vaistinio preparato dozių intervale (0,005-30 mg), ir ji nepriklauso nuo laiko.

Absorbcija

Columvi skiriamas intraveninės infuzijos būdu. Didžiausia glofitamabo koncentracija (C_{max}) buvo pasiekta infuzijos pabaigoje.

Pasiskirstymas

Vaistinio preparato suleidus į veną, centrinis pasiskirstymo tūris buvo 3,33 litro, o tai yra bendrajam serumu tūriui artimas rodmuo. Periferinis pasiskirstymo tūris buvo 2,18 litro.

Biotransformacija

Glofitamabo metabolizmas neištirtas. Antikūnai daugiausia šalinami vykstant jų katabolizmui.

Eliminacija

Glofitamabo koncentracijos serume priklausomybės nuo laiko duomenys apibrėžti, atlikus populiacijos farmakokinetikos modeliavimą dvejose terpėse, analizuojant tiek nuo laiko nepriklausomą klirensą, tiek ir nuo laiko priklausomą klirensą.

Apskaičiuota, kad nuo laiko nepriklausomas klirensas yra 0,602 litro per parą, o pradinis nuo laiko priklausomas klirensas yra 0,396 litro per parą, kai laikui bėgant koncentracija mažėja eksponentiškai ($K_{des} \sim 0,445$ per parą). Apskaičiuotasis koncentracijos mažėjimo pusperiodis nuo pradinės bendrojo klirenso reikšmės iki nuo laiko nepriklausomo klirenso yra 1,56 dienos.

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, efektyvusis linijinės fazės pusperiodis (t. y. po to, kai nuo laiko priklausomo klirenso įtaka sumažėjo iki nereikšmingų reikšmių) yra 6,54 dienos (95 % PI: 3,74; 9,41).

Ypatingos populiacijos

Senyviems asmenims

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, nebuvo pastebėta glofitamabo ekspozicijos skirtumų tarp 65 metų ir vyresnių pacientų bei jaunesnių kaip 65 metų pacientų.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Glofitamabo populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kreatinino klirensas neįtakoja glofitamabo farmakokinetikos. Glofitamabo farmakokinetinės savybės pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkštų funkcijos sutrikimas (KrKl nuo 30 iki < 90 ml/min.), buvo panašios į nustatytąsias savybes pacientams su normalia inkštų funkcija. Cilmovi poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, neištirtas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas neįtakoja glofitamabo farmakokinetikos. Glofitamabo farmakokinetinės savybės pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis viršija VNR, tačiau yra $\leq 1,5 \times$ VNR, arba AST aktyvumas viršija VNR), buvo panašios į nustatytąsias savybes pacientams su normalia kepenų funkcija. Cilmovi poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas.

Amžiaus, lyties ir kūno svorio įtaka

Nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų glofitamabo farmakokinetikos skirtumų, priklausomai nuo pacientų amžiaus (nuo 21 metų iki 90 metų), lyties ir kūno svorio (nuo 31 kg iki 148 kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nebuvo atlikta tyrimų, siekiant nustatyti galimą kancerogeninį ar mutageninį glofitamabo poveikį.

Poveikis vaisingumui

Nebuvo atlikta poveikio vislumui tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima įvertinti glofitamabo poveikį.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima įvertinti glofitamabo poveikį. Atsižvelgiant į tai, kad pirmuoju nėštumo trimestru antikūnų prasiskverbimas pro placentą yra nedidelis, taip pat vertinant glofitamabo veikimo mechanizmą (B ląstelių skaičiaus sumažėjimą, taikinių T ląstelių aktyvinimą ir citokinų išsiskyrimą) bei turimus saugumo duomenis apie glofitamabo bei kitų anti-CD20 antikūnų poveikį, teratogeninio poveikio rizika yra nedidelė. Ilgalakis B ląstelių skaičiaus sumažėjimas gali didinti oportunistinių infekcijų, kurios gali lemti vaisių žūtį, pasireiškimo riziką. Su Cilmovi vartojimu susijęs laikinas CIS pasireiškimas taip pat gali būti kenksmingas vaisiui (žr. 4.6 skyrių).

Sisteminis toksinis poveikis

Su makakinių šeimos beždžionėmis atlikto tyrimo duomenimis, tiems gyvūnams, kuriems be paruošiamojo gydymo obinutuzumabu buvo paskirta viena glofitamabo dozė (0,1 mg/kg) į veną bei kuriems pasireiškė sunkus CIS, nustatyta virškinimo trakto erozijų bei uždegiminių ląstelių infiltratų blužnyje ir kepenų sinusoiduose, o pavienių infiltratų ir kai kuriuose kituose organuose. Šie uždegiminių ląstelių infiltratai, tikėtina, buvo antriniai dėl citokinų sukulto imuninių ląstelių aktyvinimo procesų. Paruošiamasis gydymas obinutuzumabu sumažino B ląstelių skaičių periferiniame kraujyje ir limfoidiniame audinyje bei tokiu būdu susilpnino glofitamabo sukeltą citokinų išsiskyrimą ir susijusį nepageidaujamą poveikį. Tai leido makakinių šeimos beždžionėms skirti bent 10 kartų didesnes glofitamabo dozes (1 mg/kg), o joms susidariusi C_{max} buvo iki 3,74 karto didesnė nei žmonėms susidarantis C_{max} rodmuo, skiriant rekomenduojamą 30 mg dozę.

Visi glofitamabo sukelti radiniai buvo įvertinti kaip farmakologinių savybių nulemtas poveikis ir buvo grįžtami. Ilgesnių kaip 4 savaičių trukmės tyrimų neatlikta, kadangi makakinių šeimos beždžionėms glofitamabas buvo labai imunogeniškas, todėl greitai sumažėjo jo ekspozicija ir farmakologinis poveikis.

Kadangi visiems recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems pacientams, kuriems ketinama skirti gydymą, anksčiau jau buvo skirtas gydymas anti-CD20 vaistinėmis preparatais, tikėtina, kad dėl liekamojo pastarųjų vaistinių preparatų poveikio daugeliui pacientų prieš paskiriant gydymą obinutuzumabu bus nedidelis cirkuliuojančių B ląstelių skaičius. Todėl gyvūnų modeliai, sudaryti be anksčiau skirtu rituksimabo (ar kitų anti-CD20 vaistinių preparatų), gali ne visiškai atspindėti klinikinį kontekstą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-metioninas
Sacharozė
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

30 mėnesių.

Praskiestas tirpalas intraveninei infuzijai

Nustatyta, kad cheminės ir fizikinės tirpalo savybės išlieka stabilios daugiausia 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir 24 valandas laikant 30 °C temperatūroje, o vėliau leidžiant ilgiausios 8 valandų trukmės infuzijos metu.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo terminą ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Preparatas paprastai neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent jis buvo praskiestas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptinių sąlygų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Columvi 2,5 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2,5 ml koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas 6 ml flakone (bespalviame I tipo stiklo flakone) su butilo gumos kamščiu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui

10 ml koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas 15 ml flakone (bespalviame I tipo stiklo flakone) su butilo gumos kamščiu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Praskiestą Columvi tirpalą galima suleisti infuzijos į veną būdu naudojant infuzinį maišelį arba infuzinį švirkštą.

Skiedimo instrukcijos

- Columvi sudėtyje nėra konservantų, jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Prieš suleidžiant į veną Columvi turi praskiesti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.
- Prieš vartojimą apžiūrėkite Columvi flakoną ir įsitikinkite, kad jame nėra dalelių bei nepakitusi jo spalva. Columvi yra bespalvis skaidrus tirpalas. Išmeskite flakoną, jeigu tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba jame matyti dalelių.
- Naudodami sterilią adatą ir sterilų švirkštą iš infuzinio maišelio įtraukite atitinkamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kaip nurodyta 7 lentelėje, bei šį tirpalą išpilkite.
- Naudodami sterilią adatą ir sterilų švirkštą iš flakono įtraukite reikiamą Columvi koncentrato tūrį, kad gautumėte paskirtą vaistinio preparato dozę, ir praskieskite vaistinį preparatą infuziniame maišelyje (žr. 7 lentelę). Flakone likusią nepanaudoto vaistinio preparato dalį išmeskite.
- Galutinė praskiesto glofitamabo tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,1 mg/ml iki 0,6 mg/ml.
- Švelniai pavartykite infuzinį maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą, tačiau išvengtumėte putų susidarymo. Nepurtykite.
- Apžiūrėkite infuzinį maišelį, ar jame nėra matomų dalelių; jei matoma dalelių, infuzinį maišelį reikia išmesti.
- Prieš pradėdant intraveninę infuziją, infuzinio maišelio turinys turi būti kambario temperatūros (25 °C).
- Kai Columvi leidžiamas naudojant infuzinį švirkštą, įtraukite visą turinį iš infuzinio maišelio į švirkštą. Arba galima naudoti dviejų švirkštų metodą ir jungti, kad paruoštą dozę būtų galima suleisti naudojant švirkštą ir infuzinę pompą.

7 lentelė. Columvi skiedimas ruošiant infuziją

Skiriama Columvi dozė	Infuzinio maišelio dydis	9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūris, kurį reikia įtraukti ir išpilti	Columvi koncentrato tūris, kurį reikia sušvirkšti į maišelį
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

Vartojimas

Reikia suleisti tik infuzijos į veną būdu.

Draudžiama skirti injekcijos į veną ar boliuso būdu.

Reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą, naudojant infuzinį maišelį arba infuzinį švirkštą (abiem atvejais naudojant infuzinę pompą), ne ilgiau kaip per 8 valandas.

Columvi infuzinis maišelis arba švirkštas gali ištuštėti nepasibaigus rekomenduojamai infuzijos trukmei. Norėdami užtikrinti, kad būtų suleista visa Columvi dozė, infuzijos sistemą reikia praplauti, ištuštinę Columvi infuzinį maišelį arba švirkštą pakeičiant infuziniu maišeliu arba švirkštu, užpildytais 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, prijungiant juos prie tos pačios infuzijos sistemos. Tęskite infuziją tokiu pat greičiu, kol bus pasiekta rekomenduojama 2 lentelėje nurodyta infuzijos trukmė.

Nesuderinamumas

Columvi praskiedimui galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą, kadangi kitų tirpiklių naudojimas neištirtas.

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su intraveniniais infuziniais maišeliais, pagamintais iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) arba ne PVC poliolefino. Praskiedus 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su intraveniniais infuziniais maišeliais, pagamintais iš PVC. Praskiedus 0,9 % arba 0,45 % natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su švirkštais, pagamintais iš PP.

Nebuvo nustatyta nesuderinamumo su infuzijos sistemomis, kai su preparatu kontaktavo medžiagos, pagamintos iš poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadieno (PBD), polieteruretano (PEU), polikarbonato (PC), silikono, politetrafluoretileno (PTFE) ar akrilonitrilbutadienstireno (ABS), bei su filtro membranomis, pagamintomis iš polietersulfono (PES) ar polisulfono. Infuzijos sistemų su filtrų membranomis naudojimas neprivalomas.

Atliekų tvarkymas

Columvi flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. liepos 7 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. gegužės 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vokietija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
 - kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas Columvi tiekti į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas su nacionaline kompetentingąja institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikavimo priemones, platinimo būdus bei visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta:

- Informuoti gydytojus, kad kiekvienam pacientui duotų paciento kortelę ir paaiškinę jos turinį, kuriame išvardyti galimi CIS ir IELSNS simptomai, reikiama paciento veiksmų, įskaitant būtinybę nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų šių simptomų.
- Paskatinti pacientų veiksmus, įskaitant būtinybę nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų CIS ir (arba) IELSNS simptomų.
- Informuoti gydytojus apie naviko simptomų paūmėjimo riziką ir jo pasireiškimo požymius.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai numatoma tiekti Columvi, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, paskirs, išduos ar vartos Columvi, turėtų galimybę gauti arba jiems būtų duota sveikatos priežiūros specialistams skirta brošiūra, kurioje turi būti:

- pateikiamas naviko simptomų paūmėjimo aprašymas bei informacija, padėsianti anksti atpažinti, tinkamai diagnozuoti ir stebėti naviko simptomų paūmėjimo atvejus;
- pateikiamas priminimas kiekvienam pacientui duoti paciento kortelę, kurioje išvardyti galimi CIS ir IELSNS simptomai, kad pacientai nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų šių simptomų.

Visiems pacientams, kuriems skiriamas Columvi, turi būti duota paciento kortelė, kurioje turi būti nurodyta ši svarbiausia informacija:

- Columvi paskyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Galimų CIS ir IELSNS simptomų sąrašas ir nurodymas nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų šių simptomų.
- Nurodymas, kad pacientas šią paciento kortelę visada turėtų su savimi ir prireikus parodytų ją visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie jam teikia medicininę pagalbą (pvz., neatidėliotinos pagalbos ir kitais atvejais).
- Informacija pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad gydymas Columvi yra susijęs su CIS ir IELSNS pasireiškimo rizika.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Atsižvelgiant į EMEA/H/C/005751/0000 procedūrą, registruotojas turi pateikti atnaujintą klinikinio tyrimo ataskaitą, kurioje turi būti mažiausiai 2 metų trukmės stebėjimo duomenys po paskutiniojo į pagrindinę NP30179 tyrimo saugumo populiaciją įtraukto paciento gydymo pabaigos.	2024 m. IV ketvirtis
Siekiant pateikti daugiau duomenų apie glofitamabo veiksmingumą ir saugumą DDBLL indikacijai, registruotojas pateiks GO41944 tyrimo, t. y. III fazės, atvirojo, daugiacentrio, atsitiktinių imčių tyrimo, skirto įvertinti glofitamabo derinio su gemcitabinu ir oksaliplatina veiksmingumą ir saugumą, lyginant su rituksimabo derinio su gemcitabinu ir oksaliplatina poveikiu, recidyvavusia ar atsparia DDBLL sergantiems pacientams, rezultatus.	2024 m. III ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Columvi 2,5 mg koncentratas infuziniam tirpalui
glofitamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 2,5 ml flakone yra 2,5 mg glofitamabo, kurio koncentracija 1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinum, L-histidini hydrochloridum monohydricum, L-methioninum, saccharum, polysorbatum 20, aqua ad iniectabile. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
2,5 mg/2,5 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepurtyti

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1742/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Columvi 2,5 mg sterilus koncentratas infuziniam tirpalui
glofitamabum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 mg/2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui
glofitamabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml flakone yra 10 mg glofitamabo, kurio koncentracija 1 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinum, L-histidini hydrochloridum monohydricum, L-methioninum, saccharum, polysorbatum 20, aqua ad iniectabile. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
10 mg/10 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nepurtyti

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1742/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Columvi 10 mg sterilus koncentratas infuziniam tirpalui
glofitamabum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Columvi 2,5 mg koncentratas infuziniam tirpalui

Columvi 10 mg koncentratas infuziniam tirpalui glofitamabas (*glofitamabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
 - Gydytojas Jums duos Paciento kortelę. Atidžiai ją perskaitykite ir laikykitės joje pateiktų instrukcijų. Paciento kortelę visada turėkite su savimi.
 - Visada parodykite Paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui, kai kreipiatės į juos ar vykstate į ligoninę.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Columvi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Columvi
3. Kaip skiriamas Columvi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Columvi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Columvi ir kam jis vartojamas

Kas yra Columvi

Columvi yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos glofitamabo.

Kam Columvi vartojamas

Columvi vartojamas „difuzinė didelių B ląstelių limfoma“ (DDBLL) vadinamo vėžio gydymui suaugusiems. Vaistas vartojamas, kai šis vėžys:

- atsinaujino (recidyvavo) arba
- nereagavo į anksčiau skirtą gydymą.

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma yra tam tikros Jūsų imuninės sistemos (apsauginės organizmo sistemos) dalies vėžys.

- Vėžys pažeidžia tam tikras baltąsias kraujo ląsteles, vadinamas „B ląstelėmis“.
- Sergant DDBLL, B ląstelės pradeda nekontroliuojamai daugintis ir kauptis audiniuose.

Kaip veikia Columvi

- Veiklioji Columvi sudėtyje esanti medžiaga, glofitamabas, yra bispecifinis monokloninis antikūnas. Tai tam tikro tipo baltymas, kuris prisijungia prie dviejų specifinių organizme esančių taikinių. Jis prisijungia prie ant B ląstelių (įskaitant ir vėžines B ląsteles) paviršiaus esančio specifinio baltymo bei prie kito baltymo, esančio ant „T ląstelių“ (kito tipo baltymų kraujo ląstelių) paviršiaus. Dėl to aktyvuojamos T ląstelės ir jos pradeda daugintis. Tokiu būdu suardomos B ląstelės, įskaitant ir vėžio ląsteles.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Columvi

Columvi Jums skirti draudžiama

- jeigu yra alergija glofitamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija obinutuzumabui, t. y. kitam vaistui, kuris skiriamas prieš pradedant gydymą Columvi (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip skiriamas Columvi“), arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai.

Jeigu nesate tikri, ar Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų, prieš Jums paskiriant Columvi pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant Columvi, jeigu:

- Jums šiuo metu pasireiškia infekcija;
- Jums anksčiau buvo nustatyta ilgai trukusi (lėtinė) infekcija arba vis atsinaujinanti (recidyvuojanti) infekcija;
- Jums yra ar anksčiau buvo kokių nors inkstų, kepenų ar širdies sutrikimų;
- artimiausiu metu ketinate skiepytis.

Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl to nesate tikri), prieš Jums paskiriant Columvi pasitarkite su gydytoju.

Atkreipkite dėmesį į galimą sunkų šalutinį poveikį.

Kai kurie Columvi sukelti šalutiniai poveikiai yra sunkūs ir gali kelti pavojų gyvybei. Jų gali pasireikšti bet kuriuo gydymo Columvi metu.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Columvi vartojimo metu Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų šalutinių poveikių. Kiekvieno iš šių šalutinių poveikių simptomai išvardyti 4 skyriuje.

- **Citokinių išsiskyrimo sindromas:** tai sunki uždegiminė būklė, susijusi su T ląstelių stimuliuojančių vaistų vartojimu, kuriai būdingas karščiavimas ir daugelio organų veiklos sutrikimas. Citokinių išsiskyrimo sindromo pasireiškimas labiau tikėtinas po Columvi skyrimo 1-ojo ciklo metu (žr. 3 skyrių „Kaip skiriamas Columvi“). Paciento būklę reikia atidžiai stebėti. Prieš kiekvieną infuziją Jums gali būti skiriama vaistų, kurie padeda susilpninti galimus su citokinių išsiskyrimo sindromu susijusius šalutinius reiškinius.
- **Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas:** Poveikis nervų sistemai. Simptomai gali būti sumišimas, nesiorientavimas, pritemusi sąmonė, traukuliai arba rašymo ir (arba) kalbėjimo sunkumai. Būtinai atidus būklės stebėjimas.

- **Naviko irimo sindromas:** kai kuriems pacientams gali neįprastai padidėti tam tikrų medžiagų koncentracija kraujyje (pavyzdžiui, kalio ir šlapimo rūgšties). Tai sukelia greitas vėžio ląstelių irimas gydymo metu. Gydytojas ar slaugytojas Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų ištirti šią būklę. Prieš kiekvieną infuziją Jūsų organizme turi būti pakankamas skysčių kiekis, o taip pat Jums gali būti skiriama vaistų, kurie gali padėti sumažinti per didelę šlapimo rūgšties koncentraciją. Šie vaistai gali padėti susilpninti galimus su naviko irimo sindromu susijusius šalutinius reiškinius.
- **Naviko simptomų paūmėjimas:** tai tam tikrų imuninę sistemą veikiančių vaistų sukeliamą reakciją, kurios požymiai panašūs į vėžio simptomų pablogėjimą.
- **Infekcijos:** Jums gali pasireikšti infekcijos požymių, kurie gali skirti priklausomai nuo to, kurioje organizmo srityje pasireiškia infekcija.

Jeigu Jums pasireiškia bet kurių iš anksčiau nurodytų simptomų arba dėl to nesate tikri, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

Gydytojas gali:

- skirti Jums kitų vaistų, siekiant susilpninti simptomus ir apsaugoti nuo komplikacijų,
- kuriam laikui nutraukti Jūsų gydymą arba
- visam laikui nutraukti Jūsų gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra dėl to, kad Columvi poveikis šio amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Columvi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigytus vaistus ar augalinius preparatus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas ir kontracepcija

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Jeigu esate nėščia, Columvi Jums skirti negalima. Taip yra dėl to, kad Columvi gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Jeigu esate pastoti galinti moteris, privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi Columvi metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo.
- Jeigu gydymosi Columvi metu pastotumėte, nedelsiant pasakykite apie tai gydytojui.

Žindymo laikotarpis

Gydymosi Columvi metu ir dar bent 2 mėnesius po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo negalima žindyti kūdikio. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Columvi gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti kitus įrenginius ar mechanizmus.

Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų bent 48 valandas po kiekvienos iš pirmų dviejų Columvi dozių arba jeigu Jums pasireiškia su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo simptomai (pavyzdžiui, jei esate sumišęs, nesiorientuojate, pritemo sąmonė, pasireiškė traukuliai arba jums sunku rašyti ir (arba) kalbėti) ir (arba) citokinų išsiskyrimo sindromo simptomai (pavyzdžiui, karščiavimas, pagreitėjęs širdies plakimas, svaigulys ar alpimas, šaltkrėtis arba dusulys). Jeigu šiuo metu patiriate tokių simptomų, nevairuokite ir nevaldykite jokių

įrenginių ar mechanizmų ir kreipkitės į savo gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Daugiau informacijos apie galimus šalutinius poveikius pateikiama 4 skyriuje.

Columvi sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto 2,5 ml flakone yra 1,25 mg polisorbato 20, o kiekviename 10 ml flakone yra 5 mg polisorbato 20, tai atitinka 0,5 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip skiriamas Columvi

Columvi Jums bus skiriamas ligoninėje ar gydymo įstaigoje prižiūrint gydytojui, kuris turi vėžio gydymo patirties.

Prieš pradedant gydymą Columvi skiriami vaistai

- **Likus septynioms dienoms iki gydymo Columvi pradžios,** Jums bus paskirta kito vaisto obinutuzumabo, siekiant sumažinti B ląstelių skaičių Jūsų kraujyje.
- **Likus 30-60 minučių iki Jums pradedant skirti Columvi,** Jums gali būti skiriama kitų vaistų (vadinamoji premedikacija), siekiant susilpninti su citokinų išsiskyrimo sindromu susijusių reakcijų pasireiškimą. Jums gali būti skiriama šių vaistų:
 - kortikosteroido, pavyzdžiui, deksametazono;
 - karščiavimą mažinančio vaisto, pavyzdžiui, paracetamolio;
 - antihistamininio preparato, pavyzdžiui, difenhidramino.

Kokia Columvi dozė ir kaip dažnai skiriama

Jums gali būti paskirta iki 12 gydymo Columvi ciklų. Kiekvieno ciklo trukmė yra 21 diena. Pirmojo ciklo metu gydytojas pradės gydymą Columvi skirdamas mažesnę dozę ir vėliau ją laipsniškai didins iki reikiamos dozės.

Tipinė gydymo schema nurodyta toliau.

1-asis ciklas: jį sudaro paruošiamasis gydymas ir 2 mažesnių Columvi dozių skyrimas 21 dienos trukmės laikotarpiu:

- 1-oji diena – paruošiamasis gydymas obinutuzumabu;
- 8-oji diena – pradinė 2,5 mg Columvi dozė;
- 15-oji diena – tarpinė 10 mg Columvi dozė.

Nuo 2-ojo ciklo iki 12-ojo ciklo: bus skiriama tik viena dozė 21 dienos trukmės laikotarpiu:

- 1-oji diena – visa 30 mg Columvi dozė.

Kaip skiriamas Columvi ir kaip stebimas po poveikis

Columvi leidžiamas lašiniu būdu į veną (intraveninės infuzijos būdu). Gydytojas koreguos infuzijos trukmę priklausomai nuo to, kaip Jūs reaguojate į skiriamą gydymą.

- Pirmoji infuzija bus leidžiama 4 valandas. Gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę pirmosios infuzijos metu ir dar 10 valandų po infuzijos pabaigos. Tai reikalinga tam, kad galima būtų pastebėti bet kokius citokinų išsiskyrimo sindromo požymius ar simptomus.
- Skiriant kitas infuzijas gydytojui gali reikėti stebėti Jūsų būklę ir po infuzijos pabaigos. Tai bus būtina, jeigu po ankstesnės dozės Jums pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkus citokinų išsiskyrimo sindromas.
- Jeigu po 3 dozių skyrimo Jums nepasireiškė jokių citokinų išsiskyrimo sindromo požymių, kitas infuzijas gydytojas gali suleisti per 2 valandas.

Pamiršus pavartoti Columvi dozę

Jeigu pamiršote atvykti vaisto vartojimo vizitui, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito. Tam, kad gydymas būtų kuo veiksmingesnis, labai svarbu nepraleisti vaisto dozės vartojimo.

Prieš nutraukiant gydymą Columvi

Prieš nutraukdami gydymą pasitarkite su gydytoju. Taip yra dėl to, kad nutraukus gydymą Jūsų liga gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireikštų bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, kadangi Jums gali reikėti skubios medicininės pagalbos.

- **Citokinų išsiskyrimo sindromas (labai dažnas):** jo simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): karščiavimas, pagreitėjęs širdies susitraukimų dažnis, galvos svaigimas ar alpimo pojūtis, pykinimas, galvos skausmas, išbėrimas, sumišimas, šaltkrėtis, dusulys.
- **Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (dažnas):** simptomai gali būti, be kita ko, sumišimas, dezorientacija, sąmonės pritemimas, traukuliai arba rašymo ir (arba) kalbėjimo sunkumai.
- **Infekcijos (labai dažnos):** jų simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): karščiavimas, šaltkrėtis, apsunkintas kvėpavimas, deginančio pobūdžio skausmas šlapinantis.
- **Naviko simptomų paūmėjimas (labai dažnas):** jo simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): skausmingi ir padidėję limfmazgiai, krūtinės ląstos skausmas, negalėjimas lengvai kvėpuoti, naviko srities skausmas.
- **Naviko irimo sindromas (dažnas):** jo simptomai gali būti tokie (tačiau neapsiribojant tik šiais išvardytais): silpnumas, dusulys, sumišimas, nereguliarus širdies susitraukimų ritmas, raumenų mėšlungis.

Kitas šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų šalutinių reiškinių arba jeigu jie pasunkėtų.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- atlikus kraujo tyrimus nustatomi sumažėję skaičiai:
 - neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių; tai neutropenija), dėl ko gali pasireikšti karščiavimas arba kitokie infekcijos simptomai,
 - raudonųjų kraujo ląstelių (anemija), dėl ko gali pasireikšti nuovargis, prasta savijauta ir odos blyškumas,
 - trombocitų (tam tikrų kraujo ląstelių; tai trombocitopenija), dėl ko gali susidaryti kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas;

- karščiavimas;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomi sumažėję fosfatų, magnio, kalcio ar kalio kiekiai;
- išbėrimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- virusinės infekcijos, tokios kaip plaučių infekcija, juostinė pūslelinė;
- galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- atlikus kraujo tyrimus nustatomas sumažėjęs natrio kiekis, dėl ko gali pasireikšti nuovargis, raumenų trūkčiojimai ar mėšlungis;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomi padidėję kepenų fermentų aktyvumas ir bilirubino (geltonojo kraujo dažo) koncentracija, dėl ko gali pasireikšti odos ar akių pageltimas ir patamsėti šlapimas;
- bakterinės infekcijos, pavyzdžiui, šlapimo takų infekcija, skrandžio ar aplink jį esančių audinių infekcija;
- grybelinės infekcijos;
- nosies ir gerklės infekcijos (viršutinių kvėpavimo takų infekcijos);
- plaučių infekcijos, pavyzdžiui, bronchitas ar pneumonija (apatinių kvėpavimo takų infekcijos), dėl kurių gali pasireikšti karščiavimas, kosulys ir apsunkintas kvėpavimas;
- kraujo užkrėtimas (sepsis), dėl ko gali pasireikšti karščiavimas, šaltkrėtis ir sumišimas;
- atlikus kraujo tyrimus nustatomas sumažėjęs limfocitų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) skaičius; tai limfopenija;
- karščiavimas kartu su sumažėjusiu neutrofilų skaičiumi (febrilinė neutropenija);
- vėmimas;
- kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno (kraujavimas iš virškinimo trakto), dėl ko gali susidaryti juodos spalvos išmatos arba pasireikšti vėmimas krauju;
- sumišimas;
- drebėjimas;
- mieguistumas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nugaros smegenų uždegimas (mielitas), dėl ko gali pasireikšti raumenų silpnumas ar galūnių tirpimas.

Jeigu pastebėtumėte bet kurį iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių arba jeigu jie pasunkėtų, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Columvi

Už šio vaisto laikymą ir nesuvartoto vaisto tvarkymą atsakingi gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Toliau pateikta informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.

- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima vartoti šio vaisto, jeigu tirpalas yra drumstas, pakitusi jo spalva arba jame matoma dalelių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Columvi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra glofitamabas.
- Columvi 2,5 mg: kiekviename flakone (2,5 ml koncentrato) yra 2,5 miligramo glofitamabo, kurio koncentracija 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: kiekviename flakone (10 ml koncentrato) yra 10 miligramų glofitamabo, kurio koncentracija 1 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, sacharozė, polisorbatas 20 (E432) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus poskyrį „Columvi sudėtyje yra polisorbatų“).

Columvi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Columvi koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) yra bespalvis skaidrus tirpalas, tiekiamas stiklo flakone.

Kiekvienoje Columvi pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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.
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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Praskiestą Columvi tirpalą galima suleisti infuzijos į veną būdu naudojant infuzinį maišelį arba infuzinį švirkštą.

Columvi reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą. Columvi draudžiama skirti injekcijos į veną ar boliuso būdu.

Columvi skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama toliau.

Skiedimo instrukcijos

- Columvi sudėtyje nėra konservantų, jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
- Prieš suleidžiant į veną Columvi turi praskiesti sveikatos priežiūros specialistas laikantis aseptikos sąlygų.
- Nepurtykite flakono. Prieš vartojimą apžiūrėkite Columvi flakoną ir įsitikinkite, kad jame nėra dalelių bei nepakitusi jo spalva. Columvi yra bespalvis skaidrus tirpalas. Išmeskite flakoną, jeigu tirpalas drumstas, pakitusi jo spalva arba jame matyti dalelių.
- Naudodami sterilią adatą ir sterilų švirkštą iš infuzinio maišelio įtraukite atitinkamą 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūrį, kaip nurodyta 1 lentelėje, bei šį tirpalą išpilkite.
- Naudodami sterilią adatą ir sterilų švirkštą iš flakono įtraukite reikiamą Columvi koncentrato tūrį, kad gautumėte paskirtą vaistinio preparato dozę, ir praskieskite vaistinį preparatą infuziniame maišelyje (žr. 1 lentelę). Flakone likusią nepanaudoto vaistinio preparato dalį išmeskite.
- Galutinė praskiesto glofitamabo tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,1 mg/ml iki 0,6 mg/ml.
- Švelniai pavartykite infuzinį maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą, tačiau išvengtumėte putų susidarymo. Nepurtykite.
- Apžiūrėkite infuzinį maišelį, ar jame nėra matomų dalelių; jei matoma dalelių, infuzinį maišelį reikia išmesti.
- Prieš pradėdant intraveninę infuziją, infuzinio maišelio turinys turi būti kambario temperatūros (25°C).
- Kai Columvi leidžiamas naudojant infuzinį švirkštą, įtraukite visą turinį iš infuzinio maišelio į švirkštą. Arba galima naudoti dviejų švirkštų metodą ir jungti, kad paruoštą dozę būtų galima suleisti naudojant švirkštą ir infuzinę pompą.

1 lentelė. Columvi skiedimas ruošiant infuziją

Skiriama Columvi dozė	Infuzinio maišelio dydis	9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo tūris, kurį reikia įtraukti ir išpilti	Columvi koncentrato tūris, kurį reikia sušvirkšti į maišelį
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

Vartojimas

Reikia suleisti tik infuzijos į veną būdu.

Draudžiama skirti injekcijos į veną ar boliuso būdu.

Reikia suleisti infuzijos į veną būdu per atskirą infuzijos sistemą, naudojant infuzinį maišelį arba infuzinį švirkštą (abiem atvejais naudojant infuzinę pompą), ne ilgiau kaip per 8 valandas.

Columvi infuzinis maišelis arba švirkštas gali ištuštėti nepasibaigus rekomenduojamai infuzijos trukmei. Norėdami užtikrinti, kad būtų suleista visa Columvi dozė, infuzijos sistemą reikia praplauti, ištuštinę Columvi infuzinį maišelį arba švirkštą pakeičiant infuziniu maišeliu arba švirkštu, užpildytais 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, prijungiant juos prie tos pačios infuzijos sistemos. Tęskite infuziją tokiu pat greičiu, kol bus pasiekta rekomenduojama infuzijos trukmė.

Nesuderinamumas

Columvi praskiedimui galima naudoti tik 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinį tirpalą, kadangi kitų tirpiklių naudojimas neištirtas.

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su intraveniniais infuziniais maišeliais, pagamintais iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) arba ne PVC poliolefino. Praskiedus 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su intraveniniais infuziniais maišeliais, pagamintais iš PVC.

Praskiedus 0,9 % arba 0,45 % natrio chlorido injekciniu tirpalu, Columvi yra suderinamas su švirkštais, pagamintais iš PP.

Nebuvo nustatyta nesuderinamumo su infuzijos sistemomis, kai su preparatu kontaktavo medžiagos, pagamintos iš poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadieno (PBD), polieteruretano (PEU), polikarbonato (PC), silikono, politetrafluoretileno (PTFE) ar akrilonitrilbutadienstireno (ABS), bei su filtro membranomis, pagamintomis iš polietersulfono (PES) ar polisulfono. Infuzijos sistemų su filtrų membranomis naudojimas neprivalomas.

Praskiestas tirpalas intraveninei infuzijai

Nustatyta, kad cheminės ir fizikinės tirpalo savybės išlieka stabilios daugiausia 72 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir 24 valandas laikant 30 °C temperatūroje, o vėliau leidžiant ilgiausios 8 valandų trukmės infuzijos metu.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už jo laikymo terminą ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Preparatas paprastai neturi būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent jis buvo praskiestas laikantis kontroliuojamų ir validuotų aseptinių sąlygų.

Atliekų tvarkymas

Columvi flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.