

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Columvi 2.5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Columvi 10 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Columvi 2.5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 2.5 mL ta' konċentrat fih 2.5 mg ta' glofitamab f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL.

Columvi 10 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull kunjett ta' 10 mL ta' konċentrat fih 10 mg ta' glofitamab f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL.

Glofitamab huwa antikorp monoklonali bispeċifiku umanizzat anti-CD20/anti-CD3 magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjenti b'effetti magħrufa

Kull kunjett ta' 2.5 mL ta' Columvi fih 1.25 mg (0.5 mg/mL) ta' polysorbate 20.

Kull kunjett ta' 10 mL ta' Columvi fih 5 mg (0.5 mg/mL) ta' polysorbate 20.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur b'pH ta' 5.5 u osmolalità ta' 270-350 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Columvi bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) li rkadiet jew reżistenti, wara żewġ għażliet jew aktar ta' terapija sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Columvi għandu jingħata biss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' pazjenti bil-kanċer u li għandu aċċess għal appoġġ mediku xieraq biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet severi assoċjati mas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (CRS, *cytokine release syndrome*) u s-sindromu ta' newrotossicità assoċjat ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

Trid tkun disponibbli mill-inqas doża waħda ta’ tocilizumab għall-użu f’każ ta’ CRS qabel l-infużjoni ta’ Columvi fiċ-Ċiklu 1 u 2. Irid jiġi żgurat aċċess għal doża addizzjonali ta’ tocilizumab fi żmien 8 sigħat mill-użu tad-doża preċedenti ta’ tocilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Trattament minn qabel b’obinutuzumab

Il-pazjenti kollha fl-istudju NP30179 rċewew doża waħda ta’ 1 000 mg ta’ obinutuzumab bħala trattament minn qabel fiċ-Ċiklu 1 Jum 1 (7 ijiem qabel il-bidu tat-trattament b’Columvi) biex jitnaqqsu ċ-ċelluli B limfojdi u li jiċċirkolaw (ara Tabella 2, *Doži Meħuda Tard jew Maqbuża*, u s-sezzjoni 5.1)..

Obinutuzumab ingħata bħala infużjoni fil-vini b’rata ta’ 50 mg/siegħa. Ir-rata tal-infużjoni żdiedet f’żidiet ta’ 50 mg/siegħa kull 30 minuta sa massimu ta’ 400 mg/siegħa.

Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta’ obinutuzumab għal informazzjoni kompluta dwar il-medikazzjoni minn qabel, il-preparazzjoni, l-ghoti u l-immanigġjar ta’ reazzjonijiet avversi ta’ obinutuzumab.

Medikazzjoni minn qabel u profilassi

Profilassi tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini

Columvi għandu jingħata lil pazjenti idratati tajjeb. Il-medikazzjoni minn qabel rakkomandata għal CRS (ara sezzjoni 4.4) hija deskritta fit-Tabella 1.

Tabella 1. Medikazzjoni minn qabel, qabel l-infużjoni ta’ Columvi

Ċiklu ta’ trattament (Jum)	Pazjenti li jeħtieġu medikazzjoni minn qabel	Medikazzjoni minn qabel	Ghoti
Ċiklu 1 (Jum 8, Jum 15); Ċiklu 2 (Jum 1); Ċiklu 3 (Jum 1)	Il-pazjenti kollha	Glukokortikojd fil-vini ¹	Jitlesta mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta’ Columvi
		Analġeżiku / antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta’ Columvi
		Antistamina ³	
L-infużjonijiet sussegwenti kollha	Il-pazjenti kollha	Analġeżiku / antipiretiku orali ²	Mill-inqas 30 minuta qabel l-infużjoni ta’ Columvi
		Antistamina ³	
	Pazjenti li esperjenzaw CRS bid-doża preċedenti	Glukokortikojd fil-vini ^{1, 4}	Jitlesta mill-inqas siegħa qabel l-infużjoni ta’ Columvi
		-	
		-	

¹ 20 mg dexamethasone jew 100 mg prednisone/prednisolone jew 80 mg methylprednisolone.

² Pereżempju, 1 000 mg paracetamol.

³ Pereżempju, 50 mg diphenhydramine.

⁴ Għandu jingħata flimkien mal-medikazzjoni minn qabel meħtieġa għall-pazjenti kollha.

Požoloġġja

Id-dożaġġ ta' Columvi jibda bi skeda ta' dożaġġ li jiżdied gradwalment (li hija maħsuba biex tnaqqas ir-riskju ta' CRS), li twassal għad-doża rakkomandata ta' 30 mg.

Skeda ta' żieda fid-doża ta' Columvi

Columvi għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini skont l-iskeda ta' żieda fid-doża li twassal għad-doża rakkomandata ta' 30 mg (kif muri fit-Tabella 2), wara t-tlestija tat-trattament minn qabel b'obinutuzumab fiċ-Ċiklu 1 Jum 1. Kull ċiklu huwa ta' 21 jum.

Tabella 2. Skeda ta' żieda fid-doża ta' Columvi bħala monoterapija għall-pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew rezistenti

Ċiklu tat-trattament, Jum		Doża ta' Columvi	Tul tal-infużjoni
Ċiklu 1 (Trattament minn qabel u doża li tiżdied)	Jum 1	Trattament minn qabel b'obinutuzumab ¹	
	Jum 8	2.5 mg	4 sigħat ²
	Jum 15	10 mg	
Ċiklu 2	Jum 1	30 mg	Sagħtejn ³
Ċiklu 3 sa 12	Jum 1	30 mg	

¹ Irreferi għal "Trattament minn qabel b'obinutuzumab" deskritt hawn fuq.

² Għall-pazjenti li jkollhom CRS bid-doża preċedenti tagħhom ta' Columvi, it-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż sa 8 sigħat (ara sezzjoni 4.4).

³ Fid-diskrezzjoni tat-tabib li qed jittratta, jekk l-infużjoni preċedenti kienet ittollerata tajjeb. Jekk il-pazjent kellu CRS b'doża preċedenti, it-tul tal-infużjoni għandu jinżamm ta' 4 sigħat.

Monitoraġġ tal-pazjent

- Il-pazjenti kollha jridu jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS potenzjali waqt l-infużjoni u għal mill-inqas 10 sigħat wara t-tlestija tal-infużjoni tal-ewwel doża ta' Columvi (2.5 mg fiċ-Ċiklu 1 Jum 8) (ara sezzjoni 4.8).
- Il-pazjenti li esperjenzaw CRS ta' Grad ≥ 2 bl-infużjoni preċedenti tagħhom għandhom jiġu mmonitorjati wara li titlesta l-infużjoni (ara Tabella 3 fis-sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS u s-sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, *immune effector cell associated neurotoxicity syndrome*) wara l-għoti ta' Columvi.

Il-pazjenti kollha jridu jingħataw parir dwar ir-riskju, is-sinjali u s-sintomi ta' CRS u ta' ICANS u jridu jingħataw parir biex jikkuntattjaw lill-fornitur tal-kura tas-saħħa immedjatament jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' CRS u/jew ICANS fi kwalunkwe hin (ara sezzjoni 4.4).

Tul tat-trattament

It-trattament b'Columvi huwa rakkomandat għal massimu ta' 12-il ċiklu jew sal-progressjoni tal-marda jew tossicità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Kull ċiklu huwa ta' 21 jum.

Doži meħuda tard jew maqbuża

Waqt dożaġġ li qed jiżdied (dożaġġ ta' kull ġimgha):

- Wara t-trattament minn qabel b'obinutuzumab, jekk id-doża ta' Columvi 2.5 mg tittiehed aktar minn ġimgha tard, irrepeti t-trattament minn qabel b'obinutuzumab.
- Wara doża ta' Columvi 2.5 mg jew 10 mg, jekk ikun hemm intervall mingħajr trattament b'Columvi ta' ġimagħtejn sa 6 ġimghat, irrepeti l-aħħar doża ttollerata ta' Columvi u erġa' ibda d-dożaġġ li jiżdied ippjanat.

- Wara doża ta' Columvi 2.5 mg jew 10 mg, jekk ikun hemm intervall mingħajr trattament b'Columvi ta' aktar minn 6 ġimgħat, irrepeti t-trattament minn qabel b'obinutuzumab u d-dożaġġ li jiżdied ta' Columvi (ara Ċiklu 1 fit-Tabella 2).

Wara ċ-Ċiklu 2 (doża ta' 30 mg):

- Jekk ikun hemm intervall mingħajr trattament b'Columvi ta' aktar minn 6 ġimgħat bejn iċ-ċikli, irrepeti t-trattament minn qabel b'obinutuzumab u d-dożaġġ li jiżdied ta' Columvi (ara Ċiklu 1 fit-Tabella 2), u mbagħad erġa' ibda ċ-ċiklu ta' trattament ippjanat (doża ta' 30 mg).

Modifiki fid-doża

Mhux rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' Columvi.

Immaniġġjar tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini

CRS għandu jiġi identifikat abbażi tal-preżentazzjoni klinika (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal kawżi oħra ta' deni, nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, u pressjoni baxxa, bħal infezzjonijiet jew sepsis. Jekk ikun hemm suspett ta' CRS, dan għandu jiġi mmaniġġjat skont ir-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġjar ta' CRS abbażi tal-gradazzjoni ta' kunsens tas-Socjetà Amerikana għal Terapija ta' Trapjant u Ċellulari (ASTCT, *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) fit-Tabella 3.

Tabella 3. Il-gradazzjoni ta' CRS tal-ASTCT u gwida għall-immaniġġjar ta' CRS

Grad¹	Immaniġġjar ta' CRS	Għall-infużjoni ta' Columvi skedata li jmiss
Grad 1 Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jekk CRS iseħħ waqt l-infużjoni: • Interrompi l-infużjoni u ttratta s-sintomi • Erga' ibda l-infużjoni b'rata aktar bil-mod meta s-sintomi jgħaddu • Jekk is-sintomi jerggħu jseħħu, waqqaf l-infużjoni attwali Jekk CRS iseħħ wara l-infużjoni: • Ittratta s-sintomi Jekk is-CRS idum aktar minn 48 siegħa wara mmaniġġjar sintomatiku: • Ikkunsidra kortikosteroidi³ • Ikkunsidra tocilizumab⁴ Għal CRS ma' ICANS konkorrenti, irreferi għat-Tabella 4.	• Kun ċert li s-sintomi jkunu għaddew għal mill-inqas 72 siegħa qabel l-infużjoni li jmiss • Ikkunsidra rata tal-infużjoni aktar bil-mod²
Grad 2 Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ u/jew pressjoni baxxa li ma teħtiegħ vażopressuri u/jew nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti li jeħtiegħ ossiġnu bi fluss baxx permezz ta' kannula fl-immieher jew blow-by	Jekk CRS iseħħ waqt l-infużjoni: • Waqqaf l-infużjoni attwali u ttratta s-sintomi • Agħti kortikosteroidi³ • Ikkunsidra tocilizumab⁴ Jekk CRS iseħħ wara l-infużjoni: • Ittratta s-sintomi • Agħti kortikosteroidi³ • Ikkunsidra tocilizumab⁴ Għal CRS ma' ICANS konkorrenti, irreferi għat-Tabella 4.	• Kun ċert li s-sintomi jkunu għaddew għal mill-inqas 72 siegħa qabel l-infużjoni li jmiss • Ikkunsidra rata tal-infużjoni aktar bil-mod² • Immonitorja l-pazjenti wara l-infużjoni^{5,6}
Għal Grad 2: Użu ta' tocilizumab Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'perjodu ta' 6 ġimgħat. Jekk ma kien hemm l-ebda użu minn qabel ta' tocilizumab jew jekk intużat doża waħda ta' tocilizumab fl-aħħar 6 ġimgħat: • Agħti l-ewwel doża ta' tocilizumab⁴ • Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 8 sigħat, agħti t-tieni doża ta' tocilizumab⁴ • Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra terapija alternattiva kontra ċ-ċitokini u/jew terapija immunosoppressanti alternattiva Jekk intużaw 2 doži ta' tocilizumab fl-aħħar 6 ġimgħat: • Agħti doża waħda biss ta' tocilizumab⁴ • Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 8 sigħat, ikkunsidra terapija alternattiva kontra ċ-ċitokini u/jew terapija immunosoppressanti alternattiva		

Grad¹	Immaniġġjar ta' CRS	Ghall-infużjoni ta' Columvi skedata li jmiss
Grad 3 Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ u/jew pressjoni baxxa li teħtieġ vażopressur (flimkien ma' jew mingħajr vażopressin) u/jew nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti li jeħtieġ ossiġnu bi fluss għoli permezz ta' kannula fl-imnieher, maskra tal-wiċċ, maskra non-rebreather, jew maskra Venturi	Jekk CRS iseħħ waqt l-infużjoni: • Waqqaf l-infużjoni attwali u ttratta s-sintomi • Agħti kortikosteroidi³ • Agħti tocilizumab⁴ Jekk CRS iseħħ wara l-infużjoni: • Ittratta s-sintomi • Agħti kortikosteroidi³ • Agħti tocilizumab⁴ Għal CRS ma' ICANS konkorrenti, irreferi għat-Tabella 4.	• Kun ċert li s-sintomi jkunu għaddew għal mill-inqas 72 siegħa qabel l-infużjoni li jmiss • Ikkunsidra rata tal-infużjoni aktar bil-mod² • Immonitorja l-pazjenti wara l-infużjoni^{5, 6} • Jekk jerga' jseħħ CRS ta' Grad ≥ 3 b'infużjoni sussegwenti, waqqaf l-infużjoni immedjatament u waqqaf Columvi b'mod permanenti
Grad 4 Deni $\geq 38^{\circ}\text{C}$ u/jew pressjoni baxxa li teħtieġ vażopressuri multipli(minbarra vażopressin) u/jew nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti li jeħtieġ ossiġnu bi pressjoni pożittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni, u ventilazzjoni mekkanika)	Jekk CRS iseħħ waqt l-infużjoni jew wara l-infużjoni: • Waqqaf Columvi b'mod permanenti u ttratta s-sintomi • Agħti kortikosteroidi³ • Agħti tocilizumab⁴ Għal CRS ma' ICANS konkorrenti, irreferi għat-Tabella 4.	
Għal Grad 3 u Grad 4: Użu ta' tocilizumab Taqbiżx 3 doži ta' tocilizumab f'perjodu ta' 6 ġimgħat. Jekk ma kien hemm l-ebda użu minn qabel ta' tocilizumab jew jekk intużat doża waħda ta' tocilizumab fl-aħħar 6 ġimgħat: • Agħti l-ewwel doża ta' tocilizumab⁴ • Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 8 sigħat jew progressjoni rapida ta' CRS, agħti t-tieni doża ta' tocilizumab⁴ • Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra terapija alternattiva kontra ċ-ċitokini u/jew terapija immunosoppressanti alternattiva Jekk intużaw 2 doži ta' tocilizumab fl-aħħar 6 ġimgħat: • Agħti doża waħda biss ta' tocilizumab⁴ • Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 8 sigħat jew progressjoni rapida ta' CRS, ikkunsidra terapija alternattiva kontra ċ-ċitokini u/jew terapija immunosoppressanti alternattiva		

¹ Kriterji ta' gradazzjoni ta' kunsens tal-ASTCT (Lee 2019).

² It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż sa 8 sigħat, kif ikun xieraq għal dak iċ-ċiklu (ara Tabella 2).

³ Kortikosteroidi (eż., 10 mg dexamethasone fil-vini, 100 mg prednisolone fil-vini, 1-2 mg/kg methylprednisolone fil-vini kuljum, jew ekwivalenti).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg fil-vini (m'għandhomx jingħataw aktar minn 800 mg), kif mogħti fl-Istudju NP30179.

⁵ Fl-Istudju NP30179, CRS ta' Grad ≥ 2 wara doża ta' Columvi 10 mg fiċ-Ċiklu 1 Jum 15 seħħ f'5.2% tal-pazjenti, b'hin medjan sal-bidu ta' 26.2 sigħat mill-bidu tal-infużjoni (medda: 6.7 sa 144.2 sigħat).

⁶ Fl-Istudju NP30179, CRS ta' Grad ≥ 2 wara doża ta' Columvi 30 mg fiċ-Ċiklu 2 Jum 1 seħħ f'pazjent wieħed (0.8%), b'hin sal-bidu ta' 15.0 sigħat mill-bidu tal-infużjoni.

Ġestjoni tas-sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

Mal-ewwel sinjal ta' ICANS, abbażi tat-tip u s-severità, ikkunsidra terapija ta' appoġġ, evalwazzjoni newroloġika, u s-sospensjoni ta' Columvi (ara Tabella 4). Eskludi kawżi oħra ta' sintomi newroloġiċi. Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, dan għandu jiġi ġestit skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 4.

Tabella 4. Gwida dwar il-gradazzjoni u l-ġestjoni tal-ICANS

Grad ¹	Il-preżentazzjoni tas-sintomi ²	Ġestjoni tal-ICANS	
		CRS konkorrenti	L-ebda CRS simultanju
Grad 1	Punteġġ ICE ³ minn 7–9 Jew livell imnaqqas ta' koxjenza ⁴ : iquim b'mod spontanju	- Immaniġġja s-CRS għal kull Tabella 3. - Immonitorja s-sintomi newroloġiċi u kkunsidra l-konsultazzjoni u evalwazzjoni newroloġika, skont id-diskrezzjoni tat-tabib.	Immonitorja s-sintomi newroloġiċi u kkunsidra l-konsultazzjoni u evalwazzjoni newroloġika, skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
		Issospendi Columvi sakemm l-ICANS tirriżolva. Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattivi, kontra attakki (eż. levetiracetam) għall-profilassi ta' attakk.	
Grad 2	Punteġġ ICE ³ minn 3-6 Jew livell baxx ta' koxjenza ⁴ : iquim meta jisma' vuċi	- Agħti tocilizumab skont it-Tabella 3 għall-ġestjoni tas-CRS. - Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara li jinbeda tocilizumab, agħti dexamethasone⁵ 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat jekk ma jkunx diġà qed jiehu kortikosteroidi oħra. Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm issir riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.	- Agħti dexamethasone⁵ 10 mg ġol-vina kull 6 sigħat. - Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm issir riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.
		Issospendi Columvi sakemm l-ICANS tirriżolva. Ikkunsidra prodotti mediċinali mhux sedattiv kontra attakk (eż., levetiracetam) għall-profilassi ta' attakki. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal evalwazzjoni ulterjuri, kif mehtieg	
Grad 3	Punteġġ ICE ³ minn 0-2 Jew livell baxx ta' koxjenza ⁴ : iquim biss għal stimolu tattili; Jew attakki ⁴ , jew: - kwalunkwe attakk kliniku, fokali jew generalizzat li jirriżolva malajr, jew - attakki mhux	- Agħti tocilizumab skont it-Tabella 3 għall-ġestjoni tas-CRS. - Barra minn hekk, agħti dexamethasone⁵ 10 mg ġol-vini bl-ewwel doża ta' tocilizumab, u rrepeti d-doża kull 6 sigħat, jekk mhux diġà qed tiegħu kortikosteroidi oħra. Kompli l-użu ta'	- Agħti dexamethasone⁵ 10 mg ġol-vina kull 6 sigħat. - Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm issir riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.

Grad ¹	Il-preżentazzjoni tas-sintomi ²	Ġestjoni tal-ICANS	
		CRS konkorrenti	L-ebda CRS simultanju
	konvulżivi fuq elettroenċefalogramma (EEG, <i>electroencephalogram</i>) li jirriżolvu b'intervent; Jew zieda fil-pressjoni intrakranjali: edima fokali/lokali fuq in-newroimmaġni⁴	dexamethasone sakemm issir riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment.	
		Waqqaf Columvi sakemm l-ICANS tirriżolva. Għal avvenimenti ICANS ta' Grad 3 li ma jitjibux fi żmien 7 ijiem, ikkunsidra li twaqqaf Columvi b'mod permanenti. Ikkunsidra prodotti mediċinali kontra l-attakki mhux sedattivi (eż., levetiracetam) għall-profilassi tal-attakki. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal evalwazzjoni ulterjuri, kif meħtieġ	
Grad 4	Puntegġ ICE³ ta' 0 Jew livell baxx ta' kuxjenza⁴, jew: - il-pazjent ma jistax jitqajjem jew jehtieg stimuli tattili vigorużi jew repetittivi biex iqum, jew - mejt jew coma; Jew attacchi⁴, jew: - attakk fit-tul ta' periklu għall-ħajja (> 5 minuti), jew - attakki kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom; Jew sejbiet motorji⁴: - dgħufija motorja fokali fil-fond bħal emipareżi jew parapareżi; Jew zieda fil-pressjoni intrakranjali/edima ċerebrali⁴, b'sinjali/sintomi, bħal: - edima ċerebrali diffuża fuq newroimmaġni, jew - qagħda deċerebrata jew deċortikata, jew - paraliżi tan-nerv kranjali VI, jew - papilloedima, jew - Cushing's triad	- Agħti tocilizumab skont it-Tabella 3 għall-ġestjoni tas-CRS. - Kif imsemmi hawn fuq, jew ikkunsidra l-ghoti ta' methylprednisolone 1 000 mg kuljum ġol-vina mal-ewwel doża ta' tocilizumab, u kompli methylprednisolone 1 000 mg kuljum ġol-vina għal jumejn jew aktar.	- Agħti dexamethasone⁵ 10 mg ġol-vina kull 6 sigħat. - Kompli l-użu ta' dexamethasone sakemm issir riżoluzzjoni għal Grad 1 jew inqas, imbagħad naqqas gradwalment. - Inkella, ikkunsidra l-ghoti ta' methylprednisolone 1 000 mg kuljum b'mod iġol-vina għal 3 ijiem; jekk is-sintomi jitjiebu, immanigġja kif imsemmi hawn fuq.
		Waqqaf Columvi b'mod permanenti. Ikkunsidra prodotti mediċinali kontra l-attakki mhux sedattivi (eż., levetiracetam) għall-profilassi tal-attakki. Ikkunsidra konsultazzjoni newroloġika u speċjalisti oħra għal evalwazzjoni ulterjuri, kif meħtieġ. Fil-każ ta' zieda fil-pressjoni intrakranjali/edima ċerebrali, irreferi għal-linji gwida istituzzjonali għall-ġestjoni.	

¹ Kriterji ta' gradazzjoni ta' kunsens ASTCT għall-ICANS (Lee 2019).

² L-immanigġjar huwa ddeterminat mill-aktar avveniment sever, mhux attribwibbli għal xi kawża oħra.

³ Jekk il-pazjent ikun mqajjem u jista' jagħmel **Valutazzjoni ta' Enċefalopatija Assoċjata maċ-Ċelluli b'Effettur Immuni (ICE, Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)**, assessja: **Orjentament** (orjentat lejn is-sena, ix-xahar, il-belt, l-isptar = 4 punti); **Isemmi** (isemmi 3 oġġetti, eż., jipponta lejn arloġġ, pinna, buttuna = 3 punti); **Isegwi l-kmand** (eż., "urini 2 swaba") jew "aġhlaq għajnejk u oħroġ ilsienek" = punt wiehed); **Kitba** (abilità li jikteb sentenza standard = punt wiehed); **Attenzjoni** (jgħodd lura minn 100 b'għaxra = punt wiehed).

Jekk il-pazjent ma jistax jitqajjem u mhux possibbli li jsir assessjar tal-ICE (Grad 4 ICANS) = 0 punti.

⁴ Attribwibbli għal ebda kawża oħra.

⁵ Ir-referenzi kollha għall-amministrazzjoni ta' dexamethasone huma dexamethasone jew ekwivalenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età minn 65 sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali > limitu ta' fuq tan-normal [ULN, *upper limit of normal*] sa $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ jew aspartate transaminase [AST] > ULN). Columvi ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (CrCL 30 sa < 90 mL/min). Columvi ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Columvi fit-tfal ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Columvi huwa għal użu fil-vini biss.

Columvi jrid jiġi dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika, qabel ma jingħata fil-vini. Irid jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' pajp għall-infużjoni apposta.

Columvi ma jridx jingħata bħala injezzjoni diretta jew f'daqqa fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni ta' Columvi qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal obinutuzumab, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għal kontraindikazzjonijiet speċifiċi għal obinutuzumab, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' obinutuzumab.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Marda negattiva għal CD20

Hemm *data* limitata disponibbli dwar pazjenti b'DLBCL negattiva għal CD20 li ġew ittrattati b'Columvi u huwa possibbli li pazjenti b'DLBCL negattiva għal CD20 jista' jkollhom inqas benefiċċju meta mqabbla ma' pazjenti b'DLBCL pożittiva għal CD20. Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mat-trattament b'Columvi ta' pazjenti b'DLBCL negattiva għal CD20.

Sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini

CRS, inklużi reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja, ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu Columvi (ara sezzjoni 4.8).

L-aktar manifestazzjonijiet komuni ta' CRS kienu deni, takikardija, pressjoni baxxa, dehxa ta' bard u nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu ma jintgħarfux klinikament minn manifestazzjonijiet ta' CRS.

Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' CRS seħħew wara l-ewwel doża ta' Columvi. Ġew irrapportati riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati (AST u alanine transaminase [ALT] $> 3 \times \text{ULN}$ u/jew bilirubina totali $> 2 \times \text{ULN}$) flimkien ma' CRS wara l-użu ta' Columvi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti fl-istudju NP30179 ġew ittrattati minn qabel b'obinutuzumab, 7 ijiem qabel il-bidu tat-terapija b'Columvi, u l-pazjenti għandhom jingħataw antipiretiku, antistamina u glukokortikoid minn qabel (ara sezzjoni 4.2).

Trid tkun disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu f'każ ta' CRS qabel l-infużjoni ta' Columvi fiċ-Ċikli 1 u 2. Irid jiġi żgurat aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat mill-użu tad-doża preċedenti ta' tocilizumab.

Il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati matul l-infużjonijiet kollha ta' Columvi u għal mill-inqas 10 sigħat wara li titlesta l-ewwel infużjoni. Għal informazzjoni kompleta dwar il-monitoraġġ, ara sezzjoni 4.2. Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' CRS fi kwalunkwe hin (ara l-*Kard tal-pazjent* hawn taht).

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal kawżi ohra ta' deni, nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti u pressjoni baxxa, bħal infezzjonijiet jew sepsis. CRS għandu jiġi mmaniġġjat abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u skont il-gwida għall-immaniġġjar ta' CRS ipprovduta fit-Tabella 3 (sezzjoni 4.2).

Sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni

Seħħew każijiet serji ta' sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (ICANS, *immune effector-associated cell syndrome*) li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali wara t-trattament b'Columvi (ara s-sezzjoni 4.8).

Il-bidu tal-ICANS jista' jkun konkorrenti mas-CRS, wara riżoluzzjoni tas-CRS, jew fin-nuqqas ta' CRS. Is-sinjali kliniċi u s-sintomi tal-ICANS jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, konfużjoni, livell baxx ta' koxjenza, diżorjentazzjoni, attakk, afasja, u disgrafija.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ICANS wara l-ghoti ta' Columvi u ttrattati fil-pront. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk is-sinjali jew is-sintomi jsehħu fi kwalunkwe hin (ara l-*Kard tal-pazjent* hawn taht).

Mal-ewwel sinjali jew sintomi tal-ICANS, immaniġġja skont il-gwida tal-ICANS ipprovduta fit-Tabella 4. It-trattament b'Colomvi għandu jitwaqqaf jew jitwaqqaf b'mod permanenti kif rakkomandat.

Il-Kard tal-pazjent

Min jippreskrivi jrid jgħarraf lill-pazjent dwar ir-riskju ta' CRS u ICANS u s-sinjali u s-sintomi ta' CRS u ICANS. Il-pazjenti jridu jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' CRS u ICANS. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-kard tal-pazjent u jingħataw istruzzjonijiet biex iżommu l-kard magħhom il-hin kollu. Din il-kard tiddekrivi s-sintomi ta' CRS u ICANS li, jekk isehħu, għandhom iġieghlu lill-pazjent ifittex attenzjoni medika immedjata.

Interazzjoni ma' sottostrati ta' CYP450

Ir-rilaxx inizjali taċ-ċitokini assoċjat mal-bidu tat-trattament b'Columvi jista' jrażżan l-enzimi ta' CYP450 u jwassal għal varjazzjonijiet fil-konċentrazzjonijiet ta' mediċini mogħtija fl-istess waqt. Mal-bidu tat-terapija b'Columvi, il-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'sottostrati ta' CYP450 b'indici terapewtiku dejjaq għandhom jiġu mmonitorjati peress li l-varjazzjonijiet fil-konċentrazzjoni ta' mediċini mogħtija fl-istess waqt jistgħu jwasslu għal tossiċità, telf tal-effett jew avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji (bħal sepsis u pnemonja) sehhew f'pazjenti ttrattati b'Columvi (ara sezzjoni 4.8).

Columvi ma jridx jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Columvi f'pazjenti bi storja ta' infezzjoni kronika jew rikorrenti, dawk b'kondizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponuhom għal infezzjonijiet, jew dawk li kellhom trattament immunosoppressiv sinifikanti minn qabel. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati qabel u waqt it-trattament b'Columvi għad-dehra ta' infezzjonijiet possibbli kkawżati minn batterja, minn fungi, u virali ġodda jew attivati mill-ġdid u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq.

Columvi għandu jitwaqqaf b'mod temporanju fil-preżenza ta' infezzjoni attiva sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu parir mediku jekk isehħu sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni.

Newtopenija bid-deni ġiet irrappurtata waqt it-trattament b'Columvi. Il-pazjenti li jkollhom newtopenija bid-deni għandhom jiġu evalwati għal infezzjoni u ttrattati fil-pront.

Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur (*tumour flare*)

Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu Columvi (ara sezzjoni 4.8). Il-manifestazzjonijiet kienu jinkludu wġiġħ u nefha lokalizzati.

B'mod konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' Columvi, żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur hija probabbli minhabba l-influss ta' ċelluli T fis-siti tat-tumur wara l-ġhoti ta' Columvi u tista' timita l-progressjoni tal-marda. Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ma timplikax falliment tat-trattament u ma tirrappreżentax progressjoni tat-tumur.

Fatturi ta' riskju speċifiċi għal żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ma ġewx identifikati, madankollu, hemm riskju akbar ta' kompromess u morbidità minhabba effett tal-massa sekondarju għal żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur f'pazjenti b'tumuri ta' daqs kbir li jinsabu viċin il-passaġġi tan-nifs u/jew xi organu vitali. Il-monitoraġġ u l-evalwazzjoni għaž-żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur f'siti anatomiċi kritiċi huma rakkomandati fil-pazjenti ttrattati b'Columvi u mmaniġġjati kif indikat klinikament. Għandhom jiġu kkunsidrati kortikosteroidi u analġeziċi biex tiġi ttrattata żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur.

Sindrome tal-liži tat-tumur

Is-sindrome tal-liži tat-tumur (TLS, *tumour lysis syndrome*) ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu Columvi (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'piż tat-tumur għoli, tumuri li javvanzaw malajr, disfunzjoni tal-kliwi jew deidratazzjoni huma f'riskju akbar tas-sindrome tal-liži tat-tumur.

Il-pazjenti f'riskju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib permezz ta' testijiet xierqa tal-laboratorju u kliniċi għall-istat tal-elettroliti, l-idratazzjoni u l-funzjoni tal-kliwi. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri profilattici xierqa b'sustanzi kontra l-iperuriċemija (eż., allopurinol jew rasburicase) u idratazzjoni adegwata qabel it-trattament minn qabel b'obinutuzumab u qabel l-infuzjoni ta' Columvi.

L-immaniġġjar ta' TLS jista' jinkludi idratazzjoni aggressiva, korrezzjoni ta' anormalitajiet fl-elettroliti, terapija kontra l-iperuriċemija u kura ta' appoġġ.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini ħajjin waqt jew wara terapija b'Columvi ma ġietx studjata. Tilqim b'vaċċini ħajjin mhux rakkomandat waqt it-terapija b'Columvi.

Polysorbates

Dan il-prodott mediċinali fih 1.25 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 2.5 mL u 5 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 10 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.5 mg/mL.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Mhux mistennija interazzjonijiet ma' Columvi permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P450, enzimi metabolizzanti ohra jew trasportaturi.

Ir-rilaxx inizjali taċ-ċitokini assoċjat mal-bidu tat-trattament b'Columvi jista' jrażżan l-enzimi ta' CYP450. L-ogħla riskju ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra huwa matul il-perjodu ta' ġimġha wara kull waħda mill-ewwel 2 dożi ta' Columvi (jiġifieri, Ċiklu 1 Jum 8 u 15) f'pazjenti li jkunu qed jirċievu fl-istess waqt sottostrati ta' CYP450 b'indici terapewtiku dejjaq (eż., warfarin, cyclosporine). Mal-bidu tat-terapija b'Columvi, għandhom jiġu mmonitorjati l-pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'sottostrati ta' CYP450 b'indici terapewtiku dejjaq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Il-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt it-trattament b'Columvi u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża ta' Columvi.

Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' Columvi f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

Glofitamab huwa immunoglobulina G (IgG). IgG hija magħrufa li tgħaddi mill-plaċenta. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, glofitamab x'aktarx jikkawża tnaqqis taċ-ċelluli B tal-fetu meta jingħata lil mara tqila.

Columvi mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni. Il-pazjenti nisa li jkunu qed jirċievu Columvi għandhom jiġu avżati dwar il-ħsara

potenzjali lill-fetu. Il-pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib li jkun qed jittrattahom, jekk joħorġu tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk glofitamab jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma sarux studji biex jevalwaw l-impatt ta' glofitamab fuq il-produzzjoni tal-ħalib jew il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider. IgG umana hija magħrufa li hija preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-potenzjal tal-assorbiment ta' glofitamab u l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li qed jiġu mreddgħin mhumiex magħrufa. In-nisa għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu t-treddigh waqt it-trattament b'Columvi u għal xahrejn wara l-aħħar doża ta' Columvi.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-fertilità tal-bniedem. Ma saru l-ebda valutazzjonijiet tal-fertilità fl-animali biex jiġi evalwat l-effett ta' glofitamab fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Columvi għandu effett maġġuri fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Minhabba l-potenzjal għal ICANS, il-pazjenti li jingħataw Columvi huma f'riskju ta' livell baxx ta' koxjenza (ara s-sezzjoni 4.4). Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jevitaw li jsuqu jew ihaddmu magni għal 48 siegħa wara kull waħda mill-ewwel żewġ dożi matul il-fażi ta' żieda u fil-każ ta' bidu għdid ta' kwalunkwe sintomi ta' ICANS (konfużjoni, diżorjentazzjoni, livell imnaqqas ta' koxjenza) u/jew CRS (deni, takikardija, pressjoni baxxa, dehxa ta' bard, nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti) sakemm is-sintomi jgħaddu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu s-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini, newtropenija, anemija, tromboċitopenija, u raxx.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni rrappurtati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti kienu sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (22.1%), sepsis (4.1%), COVID-19 (3.4%), żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur (3.4%), pnemonja kkawżata mill-COVID-19 (2.8%), newtropenija bid-deni (2.1%), newtropenija (2.1%), u effużjoni plewrali (2.1%).

Twaqqif permanenti ta' Columvi minhabba reazzjoni avversa seħħ f'5.5% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif permanenti ta' Columvi kienu COVID-19 (1.4%) u newtropenija (1.4%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li seħħew f'pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew rezistenti ttrattati b'Columvi bħala monoterapija (n=145) fl-istudju NP30179 huma elenkati fit-Tabella 5. Il-pazjenti rċewew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament b'Columvi (medda: 1 sa 13-il ċiklu).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-kategoriji tal-frekwenza. Intużaw il-kategoriji tal-frekwenza li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew rezistenti ttrattati b'Columvi bhala monoterapija

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-grad kollha	Grad 3–4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet virali ¹	Komuni hafna	Komuni*
	Infezzjonijiet ikkawżati minn batterja ²	Komuni	Komuni
	Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju ³	Komuni	Rari hafna**
	Sepsis ⁴	Komuni	Komuni*
	Infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju ⁵	Komuni	Rari hafna**
	Pnewmonja	Komuni	Mhux komuni
	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju ⁶	Komuni	Mhux komuni
	Infezzjonijiet ikkawżati minn fungi ⁷	Komuni	Rari hafna**
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur	Komuni hafna	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtopenija	Komuni hafna	Komuni hafna
	Anemija	Komuni hafna	Komuni
	Tromboċitopenija	Komuni hafna	Komuni
	Limfopenija	Komuni	Komuni
	Newtopenija bid-deni ⁸	Komuni	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini ⁹	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipofofatemija	Komuni hafna	Komuni
	Ipomanjeżemija	Komuni hafna	Rari hafna**
	Ipokalcemija	Komuni hafna	Rari hafna**
	Ipokalemija	Komuni hafna	Mhux komuni
	Iponatremija	Komuni	Komuni
	Sindrome tal-liżi tat-tumur	Komuni	Komuni
Disturbi psikjatriċi	Stat ta' konfużjoni	Komuni	Rari hafna**
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħi ta' ras	Komuni hafna	Rari hafna**
	Sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni ¹⁰	Komuni	Mhux komuni
	Hedla ta' ngħas	Komuni	Mhux komuni
	Rogħda	Komuni	Rari hafna**
	Majelite ¹¹	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza	Komuni hafna	Rari hafna**
	Dijarea	Komuni hafna	Rari hafna**
	Dardir	Komuni hafna	Rari hafna**
	Emorraġija gastrointestinali ¹²	Komuni	Komuni
	Rimettar	Komuni	Rari hafna**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ¹³	Komuni hafna	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni hafna	Rari hafna**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-grad kollha	Grad 3–4
Investigazzjonijiet	Żieda ta' alanine aminotransferase	Komuni	Komuni
	Żieda ta' aspartate aminotransferase	Komuni	Komuni
	Żieda ta' alkaline phosphatase fid-demm	Komuni	Komuni
	Żieda ta' gamma-glutamyltransferase	Komuni	Komuni
	Żieda ta' bilirubina fid-demm	Komuni	Mhux komuni
	Żieda fl-enzimi tal-fwied	Komuni	Komuni

* Irrappurtati reazzjonijiet ta' Grad 5. Ara infezzjonijiet serji f'*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*.

** Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment ta' Grad 3-4.

¹ Jinkludu COVID-19, pnemonja kkawżata mill-COVID-19, herpes zoster, influwenza, u herpes zoster tal-ghajnejn.

² Jinkludu infezzjoni tal-apparat vaskulari, infezzjoni kkawżata minn batterja, infezzjoni kkawżata minn *Campylobacter*, infezzjoni tal-passaġġ tal-marrara kkawżata minn batterja, infezzjoni tal-passaġġ urinarju kkawżata minn batterja, infezzjoni kkawżata minn *Clostridium difficile*, infezzjoni kkawżata minn *Escherichia*, u peritonite.

³ Jinkludu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju, sinožite, nażofaringite, sinožite kronika, u rinite.

⁴ Jinkludi sepsis u xokk settiku.

⁵ Jinkludu infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju u bronkite.

⁶ Tinkludi infezzjoni tal-passaġġ urinarju u infezzjoni tal-passaġġ urinarju kkawżata minn *Escherichia*.

⁷ Jinkludu kandidjasi fl-esofagu u kandidjasi orali.

⁸ Tinkludi newtopenija bid-deni u infezzjoni newtopenika.

⁹ Abbażi tal-gradazzjoni ta' kunsens tal-ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS ibbażati fuq Lee 2019 u jinkludu nġhas, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, delirju, u disorjentazzjoni.

¹¹ Il-majelite seħħet flimkien ma' CRS.

¹² Tinkludi emorraġija gastrointestinali, emorraġija fil-musrana l-kbira, u emorraġija gastrika.

¹³ Jinkludi raxx, raxx bil-ħakk, raxx makulari bl-infafet, dermatite, dermatite tixbah lill-akne, dermatite bil-qxur, eritema, eritema fil-pala tal-id, ħakk, u raxx eritematuż.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome tar-rilaxx tač-ċitokini

Fl-istudju NP30179, CRS ta' kwalunkwe grad (skont il-kriterji tal-ASTCT) seħħ f'67.6% tal-pazjenti, b'CRS ta' Grad 1 irrappurtat f'50.3% tal-pazjenti, CRS ta' Grad 2 irrappurtat fi 13.1% tal-pazjenti, CRS ta' Grad 3 irrappurtat fi 2.8% tal-pazjenti u CRS ta' Grad 4 irrappurtat f'1.4% tal-pazjenti. CRS seħħ aktar minn darba fi 32.4% (47/145) tal-pazjenti; 36/47 pazjent esperjenzaw avvenimenti multipli ta' CRS ta' Grad 1 biss. Ma kien hemm l-ebda każ fatali ta' CRS. CRS għadda fil-pazjenti kollha minbarra wiehed. Pazjent wiehed waqqaf it-trattament minħabba CRS.

Fil-pazjenti b'CRS, l-aktar manifestazzjonijiet komuni ta' CRS kienu jinkludu deni (99.0%), takikardija (25.5%), pressjoni baxxa (23.5%), dehxa ta' bard (14.3%) u nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (12.2%). Avvenimenti ta' Grad 3 jew oġhla assoċjati ma' CRS kienu jinkludu pressjoni baxxa (3.1%), nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (3.1%), deni (2.0%) u takikardija (2.0%).

CRS ta' kwalunkwe grad seħħ f'54.5% tal-pazjenti wara l-ewwel doża ta' 2.5 mg ta' Columvi fič-Ċiklu 1 Jum 8 b'ħin medjan sal-bidu (mill-bidu tal-infużjoni) ta' 12.6 sigħat (medda: 5.2 sa 50.8 sigħat) u tul medjan ta' 31.8 sigħat (medda: 0.5 sa 316.7 sigħat); fi 33.3% tal-pazjenti wara d-doża ta' 10 mg fič-Ċiklu 1 Jum 15 b'ħin medjan sal-bidu ta' 26.8 sigħat (medda: 6.7 sa 125.0 sigħat) u tul medjan ta' 16.5 sigħat (medda: 0.3 sa 109.2 sigħat); u f'26.8% tal-pazjenti wara d-doża ta' 30 mg fič-Ċiklu 2 b'ħin medjan sal-bidu ta' 28.2 sigħat (medda: 15.0 sa 44.2 sigħat) u tul medjan ta' 18.9 sigħat (medda: 1.0 sa 180.5 sigħat). CRS kien irrappurtat f'0.9% tal-pazjenti fič-Ċiklu 3 u fi 2% tal-pazjenti wara č-Ċiklu 3.

CRS ta' Grad ≥ 2 seħħ fi 12.4% tal-pazjenti wara l-ewwel doża ta' Columvi (2.5 mg) b'ħin medjan sal-bidu ta' 9.7 sigħat (medda: 5.2 sa 19.1 sigħat) u tul medjan ta' 50.4 sigħat (medda: 6.5 sa

316.7 sghat). Wara doża ta' 10 mg ta' Columvi fiċ-Ċiklu 1 Jum 15, l-inċidenza ta' CRS ta' Grad ≥ 2 naqset għal 5.2% tal-pazjenti b'hin medjan sal-bidu ta' 26.2 sghat (medda: 6.7 sa 144.2 sghat) u tul medjan ta' 30.9 sghat (medda: 3.7 sa 227.2 sghat). CRS ta' Grad ≥ 2 wara doża ta' 30 mg ta' Columvi fiċ-Ċiklu 2 Jum 1 sehh f'pazjent wiehed (0.8%) b'hin sal-bidu ta' 15.0 sghat u tul ta' 44.8 sghat. Ma gie rappurtat l-ebda CRS ta' Grad ≥ 2 wara ċ-Ċiklu 2.

F'145 pazjent, 7 (4.8%) pazjenti esperjenzaw riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati (AST u ALT $> 3 \times$ ULN u/jew bilirubina totali $> 2 \times$ ULN) irrappurtati flimkien ma' CRS (n=6) jew mal-progressjoni tal-marda (n=1).

Fost il-25 pazjent li esperjenzaw CRS ta' Grad ≥ 2 wara Columvi, 22 (88.0%) irċewew tocilizumab, 15 (60.0%) irċewew kortikosteroidi u 14 (56.0%) irċewew kemm tocilizumab kif ukoll kortikosteroidi. Għaxar pazjenti (40.0%) irċewew ossiġnu. Is-6 pazjenti kollha (24.0%) b'CRS ta' Grad 3 jew 4 irċewew vażopressur wiehed.

Id-dhul l-isptar minhabba li l-pazjenti kellhom CRS wara l-ghoti ta' Columvi sehh fi 22.1% tal-pazjenti u t-tul ta' żmien medjan fl-isptar irrappurtat kien ta' 4 ijiem (medda: jumejn sa 15-il jum).

Sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni

L-ICANS, inkluż il-Grad 3 u oghla, gie irrappurtat fi provi kliniċi u b'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-aktar manifestazzjonijiet kliniċi frekwenti ta' ICANS kienu konfużjoni, livell baxx ta' koxjenza, diżorjentament, attakk, afasja, u disgrafija. Abbazi tad-*data* disponibbli, il-bidu ta' tossicità newroloġika kien parallel ma' CRS fil-maġġoranza tal-każijiet.

Iż-żmien osservat għall-bidu tal-maġġoranza tal-ICANS kien ta' 1-7 ijiem b'medjan ta' jumejn wara l-aktar doża reċenti. Ġew irrappurtati biss ftit avvenimenti li sehhew aktar minn xahar wara l-bidu ta' Columvi.

Infezzjonijiet serji

Fl-istudju NP30179, infezzjonijiet serji kienu rappurtati fi 15.9% tal-pazjenti. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti rappurtati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti kienu sepsis (4.1%), COVID-19 (3.4%), u pnemonja kkawżata mill-COVID-19 (2.8%). Imwiet relatati ma' infezzjoni kienu rappurtati f'4.8% tal-pazjenti (minhabba sepsis, pnemonja kkawżata mill-COVID-19 u COVID-19). Erba' pazjenti (2.8%) esperjenzaw infezzjonijiet serji flimkien ma' newtropenija ta' Grad 3 jew 4.

Newtropenija

Newtropenija (inkluż tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili) kienet irrappurtata f'40.0% tal-pazjenti u newtropenija severa (Grad 3 jew 4) kienet irrappurtata f'29.0% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' newtropenija kien ta' 29 jum (medda: jum wiehed sa 203 ijiem). Newtropenija fit-tul (li ddum aktar minn 30 jum) sehhiet fi 11.7% tal-pazjenti. Il-maġġoranza tal-pazjenti b'newtropenija (79.3%) kienu ttrattati b'G-CSF. Newtropenija bid-deni kienet irrappurtata fi 3.4% tal-pazjenti.

Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur

Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur kienet irrappurtata fi 11.7% tal-pazjenti, inkluża żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ta' Grad 2 f'4.8% tal-pazjenti u żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ta' Grad 3 fi 2.8% tal-pazjenti. Ġiet irrappurtata żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur li tinvolvi l-glandoli limfatiċi fir-ras u fl-ghonq li tiġi osservata b'uġiġh u li tinvolvi l-glandoli limfatiċi fit-toraċi b'sintomi ta' qtugħ ta' nifs minhabba l-iżvilupp ta' effużjoni plewrali. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur (16/17) sehhew matul iċ-Ċiklu 1, u l-ebda avveniment ta' żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ma gie rappurtat wara ċ-Ċiklu 2. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ta' kwalunkwe grad kien ta' jumejn (medda: jum wiehed sa 16-il jum), u t-tul medjan kien ta' 3.5 ijiem (medda: jum wiehed sa 35 jum).

Fost il-11-il pazjent li esperjenzaw żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur ta' Grad ≥ 2 , 2 pazjenti (18.2%) irċewew analġeżiċi, 6 pazjenti (54.5%) irċewew kortikosteroidi u analġeżiċi inklużi derivattivi tal-morfina, pazjent wiehed (9.1%) irċieva kortikosteroidi u mediċini kontra r-rimettar, u 2 pazjenti

(18.2%) ma kellhomx b'zonn trattament. L-avvenimenti kollha ta' zieda f'daqqa fid-daqqs tat-tumur għaddew hlief f'pazjent wiehed b'avveniment ta' Grad ≥ 2 . L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba zieda f'daqqa fid-daqqs tat-tumur.

Sindrome tal-lizi tat-tumur

TLS kien irrappurtat f'2 pazjenti (1.4%) u kien ta' Grad 3 fis-severità fiż-żewġ każijiet. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' TLS kien ta' jumejn, u t-tul medjan kien ta' 4 ijiem (medda: 3 sa 5 ijiem).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza b'doża eċċessiva fil-provi kliniċi. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali oħra u konjugati ta' antikorp u mediċina, Kodiċi ATC: L01FX28

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Glofitamab huwa antikorp monoklonali bispeċifiku li jingħaqad b'mod bivalenti ma' CD20 espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli B u b'mod monovalenti ma' CD3 fil-kumpless tar-riċettur taċ-ċelluli T espress fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T. Billi jehel simultanjament ma' CD20 fuq iċ-ċellula B u ma' CD3 fuq iċ-ċellula T, glofitamab jimmedja l-formazzjoni ta' sinapsi immunoloġika b'attivazzjoni u proliferazzjoni sussegwenti taċ-ċelluli T, sekrezzjoni ta' ċitokini u rilaxx ta' proteini ċitolitiċi li jwasslu għal-lizi ta' ċelluli B li jesprimu CD20.

Farmakodinamika

Fl-Istudju NP30179, 84% (84/100) tal-pazjenti diġà kellhom tnaqqis taċ-ċelluli B (< 70 ċellula/ μ L) qabel it-trattament minn qabel b'obinutuzumab. It-tnaqqis taċ-ċelluli B żdied għal 100% (94/94) wara t-trattament minn qabel b'obinutuzumab qabel il-bidu tat-trattament b'Columvi u baqa' baxx waqt it-trattament b'Columvi.

Matul iċ-Ċiklu 1 (dożaġġ li jiżdied), gew osservati zidiet temporanji fil-livelli ta' IL-6 fil-plażma 6 sigħat wara l-infużjoni ta' Columvi, li baqgħu elevati 20 siegħa wara l-infużjoni u reggħu lura għal-linja bażi qabel l-infużjoni ta' wara.

Elettrofiziologija tal-qalb

Fl-Istudju NP30179, 16/145 pazjent li kienu esposti għal glofitamab kellhom valur tal-QTc wara l-linja bażi ta' > 450 ms. Wiehed minn dawn il-każijiet gie evalwat li huwa ta' sinifikanza klinika mill-investigatur. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba titwil tal-QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

DLBCL li rkadiet jew reżistenti

Twettqet prova open-label, b'aktar minn ċentru wieħed u b'aktar minn koorti wieħed (NP30179) biex jiġi evalwat Columvi f'pazjenti b'limfoma taċ-ċelluli B mhux ta' Hodgkin li rkadiet jew reżistenti. Fil-koorti ta' DLBCL fuq monoterapija bi grupp wieħed (n=108), pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew reżistenti kienu meħtieġa li jkunu rċevew mill-inqas żewġ għażliet preċedenti ta' terapija sistemika, inkluż antikorp monoklonali kontra CD20 u sustanza anthracycline. Pazjenti bi trasformazzjoni FL3b u Richter ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti kienu mistennija li jkollhom DLBCL pożittiva għal CD20, iżda l-eliġibilità tal-bijomarkatur ma kinitx rekwiżit għall-inklużjoni (ara sezzjoni 4.4).

L-istudju eskluda pazjenti bi stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' ≥ 2 , mard kardjovaskulari sinifikanti (bħal mard tal-qalb Klassi III jew IV tan-New York Heart Association, infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur, aritmiji mhux stabbli, jew angina mhux stabbli), mard pulmonari attiv sinifikanti, indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (CrCL < 50 mL/min b'livell għoli ta' kreatinina fis-serum), mard awtoimmuni attiv li jeħtieġ terapija immunosoppressiva, infezzjonijiet attivi (jiġifieri, EBV kroniku attiv, epatite Ċ akuta jew kronika, epatite B, HIV), lewkoenċefalopatija multifokali progressiva, preżenza jew passat ta' limfoma tas-CNS jew mard tas-CNS, storja medika ta' sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi / limfoistjoċitożi emofagoċitika, trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali alloġeniċi, trapjant preċedenti ta' organu, jew transaminases tal-fwied $\geq 3 \times$ ULN.

Il-pazjenti kollha rċevew trattament minn qabel b'obinutuzumab fiċ-Ċiklu 1 Jum 1. Il-pazjenti rċevew 2.5 mg ta' Columvi fiċ-Ċiklu 1 Jum 8, 10 mg ta' Columvi fiċ-Ċiklu 1 Jum 15, u 30 mg ta' Columvi fiċ-Ċiklu 2 Jum 1 skont l-iskeda ta' dożaġġ li jiżdied. Il-pazjenti komplew jirċievu 30 mg ta' Columvi fil-Jum 1 taċ-Ċikli 3 sa 12. It-tul ta' kull ċiklu kien ta' 21 jum. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 5 ċikli ta' trattament b'Columvi (medda: 1 sa 13-il ċiklu) b'34.7% jirċievu 8 ċikli jew aktar u 25.7% jirċievu 12-il ċiklu ta' trattament b'Columvi.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 66 sena (medda: 21 sa 90 sena) bi 53.7% kellhom 65 sena jew aktar u 15.7% kellhom 75 sena jew aktar; 69.4% irġiel; 74.1% bojod, 5.6% Asjatiċi u 0.9% Suwed jew Amerikani Afrikani; 5.6% Ispaniċi jew mill-Amerika Latina; u stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0 (46.3%) jew 1 (52.8%). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (71.3%) kellhom DLBCL mhux speċifikata mod ieħor, 7.4% kellhom DLBCL li ttrasformat minn limfoma follikulari, 8.3% kellhom limfoma taċ-ċelluli B ta' grad għoli (HGBCL, *high-grade B-cell lymphoma*) jew istoloġija oħra li ttrasformat minn limfoma follikulari, 7.4% kellhom HGBCL, u 5.6% kellhom limfoma taċ-ċelluli B medjastinali primarja (PMBCL, *primary mediastinal B-cell lymphoma*). In-numru medjan ta' għażliet ta' terapija minn qabel kien ta' 3 (medda: 2 sa 7), b'39.8% tal-pazjenti li kienu rċevew 2 għażliet minn qabel u 60.2% li kienu rċevew 3 għażliet jew aktar ta' terapija minn qabel. Il-pazjenti kollha kienu rċevew kimoterapija minn qabel (il-pazjenti kollha rċevew terapija b'alkylator u 98.1% tal-pazjenti rċevew terapija b'anthracycline) u l-pazjenti kollha kienu rċevew terapija b'antikorp monoklonali kontra CD20 minn qabel; 35.2% tal-pazjenti kienu rċevew terapija taċ-ċelluli CAR T minn qabel, u 16.7% tal-pazjenti kienu rċevew trapjant ta' ċelluli staminali awtologi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (89.8%) kellhom marda reżistenti, 60.2% tal-pazjenti kellhom marda reżistenti primarja u 83.3% tal-pazjenti kienu reżistenti għall-aħħar terapija minn qabel tagħhom.

Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons sħiħ (CR, *complete response*) kif evalwata minn kumitat ta' rieżami indipendenti (IRC, *independent review committee*) bl-użu tal-kriterji ta' Lugano tal-2014. It-tul ta' segwitu medjan globali kien ta' 15-il xahar (medda: 0 sa 21 xahar). Il-kejl tar-riżultat sekondarju tal-effikaċja kien jinkludi r-rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*), it-tul tar-rispons (DOR, *duration of response*), it-tul tar-rispons sħiħ (DOCR, *duration of complete response*), u ż-żmien sal-ewwel rispons sħiħ (TFCR, *time to first complete response*) kif evalwati minn IRC.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6. Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew rezistenti

Punti finali tal-effikaċja	Columvi N=108
Rispons shih	
Pazjenti b'CR, n (%)	38 (35.2)
CI ta' 95%	[26.24, 44.96]
Rata ta' rispons globali	
Pazjenti b'CR jew PR, n (%)	54 (50.0)
CI ta' 95%	[40.22, 59.78]
Tul tar-rispons shih¹	
DOCR medjan, xhur [CI ta' 95%]	NE [18.4, NE]
Medda, xhur	0 ² –20 ²
DOCR ta' 12-il xahar, % [CI ta' 95%] ³	74.6 [59.19, 89.93]
Tul tar-rispons⁴	
Tul medjan, xhur [CI ta' 95%]	14.4 [8.6, NE]
Medda, xhur	0 ² –20 ²
Żmien sal-ewwel rispons shih	
TFCR medjan, jiem [CI ta' 95%]	42 [41, 47]
Medda, jiem	31–308

CI=*confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); NE=*not estimable* (ma jistax jiġi stmat); PR=*partial response* (rispons parzjali).

L-ittestjar tal-ipoteżi twettaq fuq il-punt finali primarju tar-rata ta' CR evalwata minn IRC.

¹ DOCR huwa definit bħala d-data tal-ewwel rispons shih sal-progressjoni tal-marda jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

² Osservazzjonijiet iċċensurati.

³ Rati minghajr avveniment abbażi ta' stimi Kaplan-Meier.

⁴ DOR huwa definit bħala d-data tal-ewwel rispons (PR jew CR) sal-progressjoni tal-marda jew mewt minhabba kwalunkwe kawża.

Is-segwitu medjan għal DOR kien ta' 12.8 xhur (medda: 0 sa 20 xahar).

Immunogeniċità

Minn 418-il pazjent fl-istudju NP30179, żewġ pazjenti biss (0.5%) kienu negattivi għal antikorpi kontra glofitamab fil-linja bażi u saru pożittivi wara t-trattament. Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti b'antikorpi kontra glofitamab, ma jistgħux jinsiltu konklużjonijiet dwar effett potenzjali tal-immunogeniċità fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Columvi f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' neoplażmi taċ-ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni għda dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Analizijiet mhux kompartmentali jindikaw li l-konċentrazzjoni ta' glofitamab fis-serum tilhaq il-livell massimu (C_{max}) fi tmiem l-infużjoni u tonqos b'mod biesponenzjali. Glofitamab juri farmakokinetika

lineari u proporzjonali mad-doża fuq il-medda tad-doża studjata (0.005 sa 30 mg) u hija indipendenti miż-żmien.

Assorbiment

Columvi jinghata bħala infużjoni fil-vini. L-oghla konċentrazzjoni ta' glofitamab (C_{max}) intlaħqet fi tmiem l-infużjoni.

Distribuzzjoni

Wara l-ġhoti fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 3.33 L, li huwa qrib il-volum totali tas-serum. Il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.18 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' glofitamab ma ġiex studjat. L-antikorpi fil-biċċa l-kbira jiġu mneħħija permezz ta' kataboliżmu.

Eliminazzjoni

Id-data tal-konċentrazzjoni fis-serum mal-ħin ta' glofitamab hija deskritta permezz ta' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni b'żewġ kompartimenti, u kemm tneħħija indipendenti mill-ħin kif ukoll tneħħija li tvarja mal-ħin.

Il-mogħdija ta' tneħħija indipendenti mill-ħin kienet stmata bħala 0.602 L/jum u l-mogħdija ta' tneħħija inizjali li tvarja mal-ħin bħala 0.396 L/jum, b'diżintegrazzjoni esponenzjali maż-żmien ($K_{des} \sim 0.445/\text{jum}$). Il-half-life tad-diżintegrazzjoni stmata mill-valur tat-tneħħija totali tal-bidu sat-tneħħija indipendenti mill-ħin biss kienet stmata bħala 1.56 jum.

Il-half-life effettiva fil-fażi lineari (jiġifieri, wara li l-kontribuzzjoni tat-tneħħija li tvarja mal-ħin tkun niżlet għal ammont negligibbli) hija ta' 6.54 jum (CI ta' 95%: 3.74, 9.41) abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma giet innutata l-ebda differenza fl-esponiment għal glofitamab f'pazjenti ta' età minn 65 sena 'l fuq u dawk ta' inqas minn 65 sena abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' glofitamab uriet li t-tneħħija tal-kreatinina ma taffettwax il-farmakokinetika ta' glofitamab. Il-farmakokinetika ta' glofitamab f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (CrCL 30 sa < 90 mL/min) kienet simili għal dik f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Columvi ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wrew li indeboliment hafif tal-fwied ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' glofitamab. Il-farmakokinetika ta' glofitamab f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali > ULN sa $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ jew AST > ULN) kienet simili għal dawk b'funzjonijiet normali tal-fwied. Columvi ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied.

Effetti tal-età, is-sess tal-persuna u l-piż tal-ġisem

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' glofitamab abbażi tal-età (21 sena sa 90 sena), is-sess tal-persuna u l-piż tal-ġisem (31 kg sa 148 kg).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku u l-potenzjal mutaġeniku ta' glofitamab.

Fertilità

Ma sarux valutazzjonijiet tal-fertilità fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' glofitamab.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma sarux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp fl-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' glofitamab. Abbażi ta' trasferiment baxx ta' antikorpi mill-plaċenta matul l-ewwel trimestru, il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' glofitamab (tnaqqis taċ-ċelluli B, attivazzjoni taċ-ċelluli T dipendenti mill-mira, u rilaxx ta' ċitokini), id-*data* dwar is-sigurtà disponibbli b'glofitamab u *data* dwar antikorpi kontra CD20 oħrajn, ir-riskju ta' teratoġenicità huwa baxx. It-tnaqqis taċ-ċelluli B għal tul ta' żmien jista' jwassal għal riskju akbar ta' infezzjoni opportunistika, li tista' tikkawża telf tal-fetu. CRS temporanju assoċjat mal-ġhoti ta' Columvi wkoll jista' jkun ta' ħsara għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).

Tossicità sistemika

Fi studju fuq xadini cynomolgus, annimali li esperjenzaw CRS sever wara doża waħda fil-vini ta' glofitamab (0.1 mg/kg) mingħajr trattament minn qabel b'obinutuzumab kellhom erożjonijiet fil-passaġġ gastrointestinali u infiltrati ta' ċelluli infjammatorji fil-milsa u s-sinusojdi tal-fwied u b'mod sporadiku f'xi organi oħrajn. Dawn l-infiltrati ta' ċelluli infjammatorji x'aktarx kienu sekondarji għall-attivazzjoni ta' ċelluli immuni kkawżata miċ-ċitokini. It-trattament minn qabel b'obinutuzumab wassal għal attenwazzjoni tar-rilaxx ta' ċitokini kkawżat minn glofitamab u effetti avversi relatati permezz ta' tnaqqis taċ-ċelluli B fid-demm periferali u t-tessut limfojde. Dan ippermetta doži ta' glofitamab mill-inqas 10 darbiet oghla (1 mg/kg) fix-xadini cynomolgus li wasslu għal C_{max} sa 3.74 darbiet is- C_{max} fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' 30 mg.

Is-sejbiet kollha bi glofitamab kienu kkunsidrati bħala effetti medjati b'mod farmakoloġiku u reversibbli. Ma sarux studji itwal minn 4 ġimgħat, peress li glofitamab kien immunoġeniku ħafna fix-xadini cynomolgus u wassal għal telf ta' esponiment u telf tal-effett farmakoloġiku.

Peress li l-pazjenti kollha b'DLBCL li rkadiet jew rezistenti li għandhom jiġu ttrattati kienu ġew esposti għal trattament kontra CD20 qabel, il-maġġoranza x'aktarx ikollhom livelli baxxi ta' ċelluli B li jiċċirkolaw minhabba l-effetti residwi ta' terapija minn qabel kontra CD20, qabel it-trattament b'obinutuzumab. Għalhekk, il-mudell tal-annimali mingħajr trattament minn qabel b'rituximab (jew trattament ieħor kontra CD20) jista' jkun li ma jirriflettix il-kuntest kliniku b'mod sħiħ.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
L-methionine
Sucrose
Polysorbate 20 (E432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

30 xahar.

Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni fil-vini

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet muriġa għal massimu ta' 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u għal 24 siegħa f'temperatura ta' 30 °C segwiti minn hin massimu tal-infużjoni ta' 8 sigħat.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Columvi 2.5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2.5 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett ta' 6 mL (ħġieġ tat-Tip I bla kulur) b'tapp (lastiku butyl).

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

Columvi 10 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

10 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett ta' 15 mL (ħġieġ tat-Tip I bla kulur) b'tapp (lastiku butyl).

Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni dilwita ta' Columvi tista' tingħata bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' borża tal-infużjoni jew bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' siringa.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

- Columvi ma fih l-ebda preservattiv u huwa maħsub għall-użu ta' darba waħda biss.
- Columvi jrid jiġi dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika aseptika, qabel ma jingħata fil-vini.
- Spezzjona viżwalment il-kunjett ta' Columvi għal frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Columvi huwa soluzzjoni ċara u bla kulur. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha frak li jidher.
- Iġbed il-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), kif deskritt fit-Tabella 7, mill-borża tal-infużjoni billi tuża labra u siringa sterili u armi.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ta' Columvi għad-doża maħsuba mill-kunjett billi tuża labra u siringa sterili u ddilwixxi fil-borża tal-infużjoni (ara Tabella 7). Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.

- Il-koncentrazzjoni finali ta' glofitamab wara d-dilwizzjoni trid tkun ta' 0.1 mg/mL sa 0.6 mg/mL.
- Aqleb il-borża tal-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni waqt li tevita ragħwa eċċessiva. Thawwadhiex.
- Spezzjona l-borża tal-infuzjoni għal frak u armi jekk dan ikun preżenti.
- Qabel ma tibda l-infuzjoni fil-vini, il-kontenut tal-borża tal-infuzjoni għandu jkun f'temperatura ambjentali (25°C).
- Meta tagħti Columvi bħala infużjoni bl-użu ta' siringa, iġbed il-kontenut kollu tal-borża tal-infuzjoni go siringa. Inkella, jista' jintuża metodu ta' żewġ siringi bl-użu ta' konnettur biex tipprepara d-doża għall-infuzjoni bl-użu ta' pompa tas-siringa.

Tabella 7. Dilwizzjoni ta' Columvi għall-infuzjoni

Doża ta' Columvi li għandha tingħata	Daqs tal-borża tal-infuzjoni	Volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) li għandu jingħbed u jintrema	Volum ta' konċentrat ta' Columvi li għandu jiżdied
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

Għoti

Agħti biss bħala infużjoni fil-vini.

Tagħtix bħala injezzjoni diretta jew f'daqqa fil-vini.

Agħti bħala infużjoni fil-vini permezz ta' pajp għall-infuzjoni apposta bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' borża tal-infuzjoni jew bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' siringa, it-tnejn bl-użu ta' pompa, fuq medda ta' mhux aktar minn 8 sigħat.

Il-borża jew is-siringa tal-infuzjoni ta' Columvi tista' tiżvojta qabel ma jintlaħaq it-tul ta' ħin rakkomandat għall-infuzjoni. Biex tiżgura li tingħata d-doża shiħa ta' Columvi, battal il-pajp għall-infuzjoni billi tissostitwixxi l-borża jew is-siringa tal-infuzjoni vojta ta' Columvi ma' borża jew siringa tal-infuzjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imqabbdha mal-istess pajp għall-infuzjoni. Kompli l-infuzjoni bl-istess rata sakemm jintlaħaq it-tul ta' ħin rakkomandat għall-infuzjoni skont it-Tabella 2.

Inkompatibbiltajiet

Biex tiddilwixxi Columvi għandha tintuża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%), peress li solventi oħra ma għewx ittestjati.

Meta jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), Columvi huwa kompatibbli ma' boroż għall-infuzjoni fil-vini magħmula minn polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE), polypropylene (PP) jew polyolefin mhux PVC. Meta dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), Columvi huwa kompatibbli ma' boroż għall-infuzjoni fil-vini magħmula minn PVC.

Meta jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%), Columvi huwa kompatibbli ma' siringi magħmula minn PP.

Ma giet osservata l-ebda inkompatibbiltà b'settijiet għall-infużjoni b'uċuħ li jmissu mal-prodott tal-polyurethane (PUR), PVC, PE, polybutadiene (PBD), polyetherurethane (PEU), polycarbonate (PC), silicone, polytetrafluoroethylene (PTFE) jew acrylonitrile butadiene styrene (ABS), u membrani ta' filtri fil-pajp magħmula minn polyethersulfone (PES) jew polysulfone. L-użu ta' membrani ta' filtri fil-pajp mhux obbligatorju.

Rimi

Il-kunjett ta' Columvi huwa għall-użu ta' darba wahda biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 7 ta' Lulju 2023
Data tal-aħħar tiġdid: 27 ta' Mejju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel l-użu ta' Columvi f'kull Stat Membru, l-MAH irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li:

- Jgħarraf lit-tobba biex jipprovdu lil kull pazjent b'kard tal-pazjent u jedukaw lill-pazjent dwar il-kontenut tagħha, li tinkludi lista ta' sintomi ta' CRS u ICANS biex thegħgeġ l-azzjonijiet tal-pazjent inkluż li jfittex attenzjoni medika immedjata f'każ li jseħhu.
- Ithegħgeġ l-azzjonijiet tal-pazjent, li jinkludu li jfittex attenzjoni medika immedjata, f'każ li jseħhu s-sintomi ta' CRS u/jew ICANS.
- Jgħarraf lit-tobba dwar ir-riskju ta' zieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur u l-manifestazzjonijiet tagħha.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Columvi jitqiegħed fis-suq, il-professionisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, *healthcare professionals*) li huma mistennija li jippreskrivu, jagħtu jew jużaw Columvi kollha jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-fuljett għall-professionisti tal-kura tas-saħħa, li ser ikun fih:

- Deskrizzjoni ta' zieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur, u informazzjoni dwar għarfien bikri, dijanjosi xierqa, u monitoraġġ ta' zieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur.
- Tfakkira biex jipprovdu lil kull pazjent b'kard tal-pazjent, li tinkludi lista ta' sintomi ta' CRS u ICANS biex thegħgeġ lill-pazjenti jfittxu attenzjoni medika immedjata f'każ li jseħhu.

Il-pazjenti kollha li jirċievu Columvi għandhom jiġu pprovduti b'kard tal-pazjent, li ser ikun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Dettalji ta' kuntatt tat-tabib li ppreskriva Columvi.
- Lista tas-sintomi ta' CRS u ICANS biex thegħgeġ l-azzjonijiet tal-pazjent inkluż li jfittex attenzjoni medika immedjata f'każ li jseħhu.
- Istruzzjonijiet li l-pazjent għandu jzomm il-kard tal-pazjent miegħu l-ħin kollu u biex juriha lill-HCPs involuti fil-kura tiegħu (jiġifieri, HCPs li jipprovdu kura urġenti, eċċ.).
- Informazzjoni għall-HCPs li qed jitrattaw lill-pazjent li t-trattament b'Columvi huwa assoċjat mar-riskju ta' CRS u ICANS.

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEK MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-MAH għandu jipprovdi r-rapport aġġornat tal-istudju kliniku b'mill-inqas sentejn ta' segwitu mit-tmiem tat-trattament tal-aħħar pazjent irreġistrat fil-popolazzjoni tas-sigurtà primarja tal-Istudju NP30179 fl-ambitu tal-proċedura EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
Sabiex tingħata aktar evidenza tal-effikaċja u s-sigurtà ta' glofitamab f'DLBCL, l-MAH ser jipprovdi r-riżultati tal-Istudju GO41944, studju ta' fażi III, open-label, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' glofitamab flimkien ma' gemcitabine u oxaliplatin kontra rituximab flimkien ma' gemcitabine u oxaliplatin f'pazjenti b'DLBCL li rkadiet jew reżistenti.	Q3 2024

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Columvi 2.5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
glofitamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' 2.5 mL fih 2.5 mg glofitamab f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
2.5 mg/2.5 mL
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Għal użu ta' darba wahda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-friza
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1742/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Columvi 2.5 mg koncentrat sterili għal soluzzjoni għall-infużjoni
glofitamab
Użu fil-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

IV wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2.5 mg/2.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Columvi 10 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
glofitamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' 10 mL fih 10 mg glofitamab f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
10 mg/ 10 mL
Kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Għal użu ta' darba wahda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Thawdux

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-friza
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1742/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Columvi 10 mg konċentrat sterili għal soluzzjoni għall-infużjoni
glofitamab
Użu fil-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

IV wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Columvi 2.5 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Columvi 10 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
glofitamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
 - It-tabib tiegħek ser jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet ta' fuqha. Żomm din il-Kard tal-Pazjent miegħek il-hin kollu.
 - Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta żżurhom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Columvi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Columvi
3. Kif jingħata Columvi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Columvi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Columvi u għalxiex jintuża

X'inhum Columvi

Columvi huwa mediċina għall-kanċer li fih is-sustanza attiva glofitamab.

Għalxiex jintuża Columvi

Columvi jintuża biex jittratta adulti b'kanċer imsejjah "limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa" (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Dan jintuża meta l-kanċer:

- ikun reġa' hareġ (rikaduta), jew
- ma rrispondiex għal trattamenti preċedenti.

Limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa hija kanċer ta' parti mis-sistema immuni tiegħek (id-difiżi tal-ġisem).

- Din taffettwa tip ta' ċelluli bojod tad-demem imsejja 'ċelluli B'.
- F'DLBCL, iċ-ċelluli B jimmultiplikaw b'mod mhux ikkontrollat u jakkumulaw fit-tessuti tiegħek.

Kif jahdem Columvi

- Is-sustanza attiva f' Columvi, glofitamab, hija antikorp monoklonali bispeċifiku, tip ta' proteina li tintrabat ma' żewġ miri speċifiċi fil-ġisem. Din tintrabat ma' proteina speċifika fuq il-wiċċ taċ-ċelluli B, inklużi ċ-ċelluli B kanċerużi, kif ukoll ma' proteina oħra fuq il-wiċċ taċ-ċelluli T (tip iehor ta' ċelluli bojod tad-demem). Dan jattiva ċ-ċelluli T u jgħegħelhom jimmultiplikaw. Dan, imbagħad, iwassal għat-tkissir taċ-ċelluli B, inklużi ċ-ċelluli kanċerużi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Columvi

M'għandekx tinghata Columvi

- jekk inti allergiku għal glofitamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti allergiku għal obinutuzumab, li huwa medicina oħra mogħtija qabel ma jinbeda t-trattament b' Columvi (ara wkoll sezzjoni 3 'Kif jingħata Columvi'), jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Columvi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Columvi jekk

- għandek infezzjoni
- kellek infezzjoni li damet għal żmien twil (kronika), jew infezzjoni li tibqa' toħroġ mill-ġdid (rikorrenti)
- għandek jew kellek xi problemi tal-kliewi, tal-fwied jew tal-qalb
- qed tippjana li tiehu vaċċin fil-futur qarib

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Columvi.

Oqghod attent għal effetti sekondarji serji.

Xi effetti sekondarji ta' Columvi huma serji u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Dawn jistgħu jseħħu fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament b' Columvi.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin waqt li tkun qed tircievi Columvi. Is-sintomi ta' kull effett sekondarju huma elenkati fis-sezzjoni 4.

- **Sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini:** kondizzjoni infjammatorja eċċessiva assoċjata ma' mediċini li jstimulaw iċ-ċelluli T, ikkaratterizzata minn deni u indeboliment ta' diversi organi fil-ġisem. Is-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini huwa aktar probabbli li jseħħ matul iċ-Ċiklu 1 wara li jingħata Columvi (ara sezzjoni 3 'Kif jingħata Columvi'). Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib. Qabel kull infużjoni, tista' tingħata mediċini, li jgħinu biex inaqqsu l-effetti sekondarji possibbli tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini.
- **Is-sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni:** Effetti fuq is-sistema nervuża. Is-sintomi jinkludu thossok konfuż, diżorjentat, thossok inqas attent, ikollok attakk jew ikollok diffikultà biex tikteb u/jew titkellem. Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib.
- **Sindrome tal-lizi tat-tumur:** xi persuni jista' jkollhom livelli mhux tas-soltu ta' xi mluha fid-demem (bħal potassium u uric acid) – ikkawżati mit-tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer waqt it-trattament. It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jagħmlu testijiet tad-demem biex jiċċekkjaw għal din il-kondizzjoni. Qabel kull infużjoni, għandek tkun idratat tajjeb u tista' tingħata mediċini li jistgħu jgħinu biex inaqqsu l-livelli għoljin ta' uric acid. Dawn jistgħu jgħinu biex inaqqsu l-effetti sekondarji possibbli tas-sindrome tal-lizi tat-tumur.

- **Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur:** reazzjoni għal ċerti mediċini li jaġixxu fuq is-sistema immuni li hija/tidher simili għal aggravar tal-kanċer.
- **Infezzjonijiet:** jista' jkollok sinjali ta' infezzjoni, li jistgħu jvarjaw skont fejn tinsab l-infezzjoni fil-ġisem.

Jekk għandek, jew taħseb li jista' jkollok, xi wiehed mis-sintomi t'hawn fuq għid lit-tabib tiegħek minnufih.

It-tabib tiegħek jista':

- jagħtik mediċini oħra biex jitnaqqsu s-sintomi u jiġu evitati kumplikazzjonijiet,
- iwaqqaf it-trattament tiegħek għal żmien qasir, jew
- iwaqqaf it-trattament tiegħek kompletament.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena. Dan għaliex Columvi ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Columvi

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tibda tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li tista' tikseb minghajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex.

Tqala u kontraċezzjoni

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- M'għandekx tingħata Columvi jekk inti tqila. Dan għaliex huwa possibbli li Columvi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Jekk tista' toħroġ tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Columvi u għal xahrejn wara l-aħħar doża.
- Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Columvi għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tirċievi Columvi u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża. Dan għaliex mhux magħruf jekk din il-mediċina tistax tgħaddi fil-ħalib tas-sider u tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Columvi jista' jinfluwenza l-ħila tiegħek li ssuq vettura, issuq rota jew tuża xi għodda jew magni.

Issuqx, tużax għodod, u thaddimx magni għal mill-inqas 48 siegħa wara kull waħda mill-ewwel żewġ dożi tiegħek ta' Columvi jew jekk tiżviluppa sintomi tas-sindromu ta' newrotossicità assoċjat maċċelluli effetturi immuni (bħal thossok konfuż, diżorjentat, thossok inqas attent, jtik attakk jew li jkollok diffikultà biex tikteb u/jew titkellem) u/jew sintomi tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini (bħal deni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, thossok sturdut jew li kollox qed idur bik, ikollok dehxa ta' bard jew qtugħ ta' nifs) Jekk bħalissa għandek sintomi bħal dawn, evita dawn l-attivitajiet u kkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Ara sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni dwar l-effetti sekondarji.

Columvi fih polysorbates

Din il-mediċina fiha 1.25 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 2.5 mL u 5 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett ta' 10 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif jinghata Columvi

Int ser tinghata Columvi taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer, fi sptar jew klinika.

Mediċini mogħtija qabel it-trattament b'Columvi

- **Sebat ijiem qabel tibda t-trattament b'Columvi**, ser tinghata mediċina oħra, obinutuzumab, biex tnaqqas in-numru ta' ċelluli B fid-demm tiegħek.
- **30 sa 60 minuta qabel ma tinghata Columvi**, tista' tinghata mediċini oħra (medikazzjoni minn qabel) biex tgħin biex tnaqqas ir-reazzjonijiet assoċjati mas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini. Dawn il-mediċini jistgħu jinkludu:
 - Kortikosteroid bħal dexamethasone
 - Mediċina li tnaqqas id-deni bħal paracetamol
 - Antistamina bħal diphenhydramine

Kemm u kemm ta' spiss ser tircievi Columvi

Inti tista' tinghata sa 12-il ċiklu ta' trattament b'Columvi. Kull ċiklu jdum 21 jum. Matul l-ewwel żewġ ċikli, it-tabib tiegħek ser jibda t-trattament b'Columvi b'doża baxxa u ser iżidha gradwalment għad-doża s-shiħa.

Skeda tipika hija murija hawn taht.

Ċiklu 1: Dan ser jinkludi trattament minn qabel u 2 doži baxxi ta' Columvi matul il-21 jum:

- Jum 1 – Trattament minn qabel b'obinutuzumab
- Jum 8 – doża tal-bidu ta' 2.5 mg ta' Columvi
- Jum 15 – doża intermedja ta' 10 mg ta' Columvi

Ċiklu 2 sa Ċiklu 12: Dan ser jkun doża waħda biss f'21 jum:

- Jum 1 – doża shiħa ta' 30 mg ta' Columvi

Kif jinghata Columvi u monitoraġġ

Columvi jinghata bħala dripp fil-vini (infużjoni fil-vini). It-tabib tiegħek ser jaġġusta l-hin meħtieġ għall-infużjoni skont kif tirrispondi għat-trattament.

- L-ewwel infużjoni tiegħek ser tinghata fuq medda ta' 4 sigħat. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni waqt l-ewwel infużjoni u għal 10 sigħat wara li titlesta l-infużjoni. Dan biex joqgħod attent għal kwalunkwe sinjali jew sintomi tas-sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini.
- Għall-infużjonijiet ta' wara, it-tabib tiegħek jista' jeħtieġ li jimmonitorjak wara li titlesta l-infużjoni. Dan ikun meħtieġ jekk kellek sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini moderat jew sever bid-doża preċedenti tiegħek.
- Jekk ma jkollok l-ebda sindrome tar-rilaxx taċ-ċitokini wara 3 doži, it-tabib tiegħek jista' jagħti l-infużjonijiet ta' wara fuq medda ta' sagħtejn.

Jekk taqbez doża ta' Columvi

Jekk taqbez appuntament, aghmel iehor minnufih. Biex it-trattament ikun kompletament effettiv, huwa importanti hafna li ma titlef l-ebda doża.

Qabel ma twaqqaf it-trattament b'Columvi

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf it-trattament. Dan għaliex it-twaqqif tat-trattament jista' jaggrava l-kondizzjoni tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji elenkati hawn taht – jista' jkollok b'żonn trattament mediku urġenti.

- **Sindrome tar-rilaxx ta' ċitokini (komuni hafna):** is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, deni, taħbit mgħaġġel tal-qalb, thossok sturdut jew li kollox qed idur bik, dardir, uġiġh ta' ras, raxx, konfużjoni, dehxa ta' bard, qtugħ ta' nifs
- **Sindromu ta' newrotossicità assoċjata ma' ċelluli effetturi immuni (komuni):** is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, konfużjoni, diżorjentazzjoni, thossok inqas attent, attackki, jew li jkollok diffikultà biex tikteb u/jew titkellem
- **Infezzjonijiet (komuni hafna):** is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, deni, dehxa ta' bard, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġh flimkien ma' hruq meta tgħaddi l-awrina
- **Żieda f'daqqa fid-daqs tat-tumur (tumour flare) (komuni hafna):** is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, glandoli limfatiċi minfuħin sensitivi, uġiġh fis-sider, ma tkunx tista' tiehu n-nifs b'mod faċli, uġiġh fis-sit tat-tumur
- **Sindrome tal-lizi tat-tumur (komuni):** is-sintomi jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, dgħufija, qtugħ ta' nifs, thossok konfuż, taħbit irregolari tal-qalb, bughawwieġ fil-muskoli

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk imorru għall-aġar:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- livelli mnaqqsa, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi, ta':
 - newtrofili (tip ta' ċelluli bojod tad-demmi; newtropenija), li jistgħu jikkawżaw deni jew xi sintomi ta' infezzjoni
 - ċelluli ħomor tad-demmi (anemija), li jistgħu jikkawżaw għeja, thossok ma tiflaħx u ġilda pallida
 - plejtlits (tip ta' ċelluli tad-demmi; tromboċitopenija), li jistgħu jikkawżaw tbengiġ jew fsada
- deni
- livelli baxxi, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi, ta' phosphate, magnesium, calcium jew potassium
- raxx
- stitikezza
- dijarea
- thossok imdardar (dardir)
- infezzjonijiet virali, bhal infezzjoni fil-pulmun, hruq ta' Sant'Antnin
- uġiġh ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- livelli baxxi ta' sodium, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi, li jistgħu jikkawżaw għeja, kontrazzjonijiet tal-muskoli jew bughawwieġ
- żieda fil-livelli, kif imkejla fit-testijiet tad-demmi, tal-enzimi tal-fwied u bilirubina (sustanza safra fid-demmi), li jistgħu jikkawżaw sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn, u awrina skura

- infezzjonijiet ikkawżati minn batterja, bħal infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, infezzjoni fl-istonku jew madwar l-istonku
- infezzjoni kkawżata minn fungi
- infezzjonijiet fl-immieher jew fil-griżmejn (infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju)
- infezzjonijiet tal-pulmun bħal bronkite u pneumonja (infezzjonijiet fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju), li jistgħu jikkawżaw deni, sogħla, u diffikultà biex tieħu n-nifs
- avvelenament tad-demm (sepsis), li jista' jikkawża deni, dehxa ta' bard u konfużjoni
- livelli baxxi, kif imkejla fit-testijiet tad-demm, ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demm; limfopenija)
- deni b'livelli baxxi ta' newtrofili (newtropenija bid-deni)
- rimettar
- fsada fl-istonku jew fl-imsaren (emorraġija gastrointestinali), li tista' tikkawża ppurgar iswed jew demm fir-rimettar
- konfużjoni
- roġhda
- ngħas

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw inqas minn persuna wahda minn kull 100)

- nefha tas-sinsla tad-dahar (majelite), li tista' tikkawża dgħufija fil-muskoli jew tnevmim

Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq jew jekk dawn imorru għall-aġar, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Columvi

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħznu din il-medicina u jarmu kif suppost kull prodott li ma jkunx intuża. It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmilhiex fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax din il-medicina jekk tidher imdardra, bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak.

Kull medicina mhux użata jew materjal ta' skart għandhom jintremew kif jitolbu l-ligijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Columvi

- Is-sustanza attiva hi glofitamab.
- Columvi 2.5 mg: Kull kunjett fih 2.5 milligrammi ta' glofitamab (f'2.5 mL ta' konċentrat) f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL

- Columvi 10 mg: Kull kunjett fih 10 milligrammi ta' glofitamab (f'10 mL ta' konċentrat) f'konċentrazzjoni ta' 1 mg/mL
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 20 (E432) u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 'Columvi fih polysorbates')

Kif jidher Columvi u l-kontenut tal-pakkett

Columvi konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) huwa soluzzjoni ċara u bla kulur ipprovduta f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull pakkett ta' Columvi fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel.: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland, L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina nghatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li ghad trid tinghata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif mehtieg.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Is-soluzzjoni dilwita ta' Columvi tista' tingħata bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' borża tal-infużjoni jew bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' siringa.

Columvi jrid jingħata bħala infużjoni fil-vini permezz ta' pajp għall-infużjoni apposta. Ma jridx jingħata bħala injezzjoni diretta jew f'daqqa fil-vini.

Għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni ta' Columvi qabel jingħata, ara hawn taht.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

- Columvi ma fih l-ebda preservattiv u huwa maħsub għall-użu ta' darba waħda biss
- Columvi jrid jiġi dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika aseptika, qabel ma jingħata fil-vini.
- Thawwadx il-kunjett. Spezzjona viżwalment il-kunjett ta' Columvi għal frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġħoti. Columvi huwa soluzzjoni ċara u bla kulur. Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha frak li jidher.
- Iġbed il-volum xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), kif deskritt fit-Tabella 1, mill-borża tal-infużjoni billi tuża labra u siringa sterili u armi.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' konċentrat ta' Columvi għad-doża maħsuba mill-kunjett billi tuża labra u siringa sterili u ddilwixxi fil-borża tal-infużjoni (ara Tabella 1 hawn taht). Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett.
- Il-konċentrazzjoni finali ta' glofitamab wara d-dilwizzjoni trid tkun ta' 0.1 mg/mL sa 0.6 mg/mL.
- Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taht fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni waqt li tevita ragħwa eċċessiva. Thawwadhiex.
- Spezzjona l-borża tal-infużjoni għal frak u armi jekk dan ikun preżenti.
- Qabel il-bidu tal-infużjoni fil-vini, il-kontenut tal-borża tal-infużjoni għandu jkun f'temperatura ambjentali (25°C).
- Meta tagħti Columvi bħala infużjoni bl-użu ta' siringa, iġbed il-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni go siringa. Inkella, jista' jintuża metodu ta' żewġ siringi bl-użu ta' konnettur biex tipprepara d-doża għall-infużjoni bl-użu ta' pompa tas-siringa.

Tabella 1. Dilwizzjoni ta' Columvi għall-infużjoni

Doża ta' Columvi li għandha tingħata	Daqs tal-borża tal-infużjoni	Volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) li għandu jingħibed u jintrema	Volum ta' konċentrat ta' Columvi li għandu jiżdied
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

Għoti

Agħti biss bħala infużjoni fil-vini.

Tagħtix bħala injezzjoni diretta jew f'daqqa fil-vini.

Agħti bħala infużjoni fil-vini permezz ta' pajp għall-infużjoni apposta bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' borża tal-infużjoni jew bħala infużjoni fil-vini bl-użu ta' siringa, it-tnejn bl-użu ta' pompa, fuq medda ta' mhux aktar minn 8 sigħat.

Il-borża jew is-siringa tal-infużjoni ta' Columvi tista' tiżvojta qabel ma jintlaħaq it-tul ta' hin rakkomandat għall-infużjoni. Biex tiżgura li tinghata d-doża sħiħa ta' Columvi, battal il-pajp għall-infużjoni billi tissostitwixxi l-borża jew is-siringa tal-infużjoni vojta ta' Columvi ma' borża jew siringa tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) imqabbla mal-istess pajp għall-infużjoni. Kompli l-infużjoni bl-istess rata sakemm jintlaħaq it-tul ta' hin rakkomandat għall-infużjoni.

Inkompatibbiltajiet

Biex tiddilwixxi Columvi għandha tintuża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%), peress li solventi oħra ma ġewx ittestjati.

Meta jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), Columvi huwa kompatibbli ma' boroż għall-infużjoni fil-vini magħmula minn polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE), polypropylene (PP) jew polyolefin mhux PVC. Meta dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%), Columvi huwa kompatibbli ma' boroż għall-infużjoni fil-vini magħmula minn PVC.

Meta jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%), Columvi huwa kompatibbli ma' siringi magħmula minn PP.

Ma għet osservata l-ebda inkompatibbiltà b'settijiet għall-infużjoni b'uċuħ li jmissu mal-prodott tal-polyurethane (PUR), PVC, PE, polybutadiene (PBD), polyetherurethane (PEU), polycarbonate (PC), silicone, polytetrafluoroethylene (PTFE) jew acrylonitrile butadiene styrene (ABS), u membrani ta' filtri fil-pajp magħmula minn polyethersulfone (PES) jew polysulfone. L-użu ta' membrani ta' filtri fil-pajp mhux obligatorju.

Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni fil-vini

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għet murija għal massimu ta' 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u għal 24 siegħa f'temperatura ta' 30 °C segwiti minn hin massimu tal-infużjoni ta' 8 sigħat.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

Rimi

Il-kunjett ta' Columvi huwa għall-użu ta' darba waħda biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.