

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka z 2,5 ml koncentratu zawiera 2,5 mg glofitamabu o stężeniu 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka z 10 ml koncentratu zawiera 10 mg glofitamabu o stężeniu 1 mg/ml.

Glofitamab jest humanizowanym, bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20/anty-CD3 wytwarzanym z użyciem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka z 2,5 ml produktu leczniczego Columvi zawiera 1,25 mg (0,5 mg/ml) polisorbatu 20.
Każda fiolka z 10 ml produktu leczniczego Columvi zawiera 5 mg (0,5 mg/ml) polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Bezbarwny, przejrzysty roztwór o pH 5,5 i osmolalności w zakresie 270-350 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Columvi w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Columvi musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz posiadającego odpowiednie wsparcie medyczne w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) i zespół

neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi w cyklach 1. i 2. musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia CRS. W ciągu 8 godzin od zastosowania poprzedniej dawki tocilizumabu należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu (patrz punkt 4.4).

Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu

W badaniu NP30179 wszyscy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę 1000 mg obinutuzumabu jako leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. (7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi) w celu zmniejszenia liczby limfocytów B krążących i znajdujących się w naczyniach limfatycznych (patrz tabela 2, punkt *Opóźnienie lub pominięcie dawek* i punkt 5.1).

Obinutuzumab podawano w infuzji dożylniej z szybkością 50 mg/godzinę. Szybkość infuzji zwiększano o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godzinę.

Pełne informacje dotyczące premedykacji, przygotowania, podawania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych obinutuzumabu znajdują się w drukach informacyjnych obinutuzumabu.

Premedykacja i profilaktyka

Profilaktyka zespołu uwalniania cytokin

Produkt leczniczy Columvi należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia na temat premedykacji dotyczącej CRS (patrz punkt 4.4).

Tabela 1. Premedykacja stosowana przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi

Cykl (dzień) leczenia	Pacjenci wymagający zastosowania premedykacji	Premedykacja	Sposób podania
Cykl 1. (dzień 8., dzień 15.); Cykl 2. (dzień 1.); Cykl 3. (dzień 1.)	Wszyscy pacjenci	Glikokortykosteroidy dożylnie ¹	Zakończone co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi
		Doustne leki przeciwbólowe / przeciwgorączkowe ²	Co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi
		Leki przeciwhistaminowe ³	
Wszystkie kolejne infuzje	Wszyscy pacjenci	Doustne leki przeciwbólowe / przeciwgorączkowe ²	Co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi
		Leki przeciwhistaminowe ³	
	Pacjenci, u których po podaniu poprzedniej dawki wystąpił CRS	Glikokortykosteroidy dożylnie ^{1, 4}	Zakończone co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi

¹ 20 mg deksametazonu lub 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 80 mg metyloprednizolonu

² Na przykład 1000 mg paracetamolu

³ Na przykład 50 mg difenhydraminy

⁴ Podawane dodatkowo do premedykacji wymaganej u wszystkich pacjentów

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Columvi rozpoczyna się od schematu stopniowego zwiększania dawki (co ma na celu zmniejszenie ryzyka CRS), prowadząc do zalecanej dawki 30 mg.

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi

Produkt leczniczy Columvi należy podawać w infuzji dożylniej zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, prowadzącym do zalecanej dawki 30 mg (jak przedstawiono w tabeli 2), po zakończeniu fazy leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu w dniu 1. cyklu 1. Każdy cykl trwa 21 dni.

Tabela 2. Schemat leczenia produktem leczniczym Columvi w monoterapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL

Cykl leczenia, dzień		Dawka produktu leczniczego Columvi	Czas trwania infuzji
Cykl 1. (faza leczenia wstępnego i stopniowego zwiększania dawki)	Dzień 1.	Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu ¹	
	Dzień 8.	2,5 mg	4 godziny ²
	Dzień 15.	10 mg	
Cykl 2.	Dzień 1.	30 mg	2 godziny ³
Cykle 3. do 12.	Dzień 1.	30 mg	

¹ Patrz *Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu* opisane powyżej.

² W przypadku pacjentów, którzy doświadczyli CRS po podaniu poprzedniej dawki produktu leczniczego Columvi, czas trwania infuzji może zostać wydłużony do 8 godzin (patrz punkt 4.4).

³ Według uznania lekarza prowadzącego, jeśli poprzednia infuzja była dobrze tolerowana. Jeśli po podaniu poprzedniej dawki u pacjenta wystąpił CRS, czas trwania infuzji powinien wynosić 4 godziny.

Monitorowanie pacjentów

- Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów potencjalnego CRS w czasie infuzji i przez co najmniej 10 godzin po zakończeniu infuzji pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi (2,5 mg w dniu 8. cyklu 1.) (patrz punkt 4.8).
- Pacjentów, u których wystąpił CRS stopnia ≥ 2 podczas poprzedniej infuzji, należy monitorować po zakończeniu infuzji (patrz tabela 3 w punkcie 4.2).

Po podaniu produktu leczniczego Columvi każdego pacjenta należy obserwować pod względem podmiotowych i przedmiotowych objawów zespołu CRS i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS).

Wszystkich pacjentów należy poinformować o ryzyku, objawach podmiotowych i przedmiotowych CRS i ICANS oraz zalecić im, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS i (lub) ICANS (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym Columvi jest zalecane przez maksymalnie 12 cykli lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się niemożliwej do opanowania toksyczności. Każdy cykl trwa 21 dni.

Opóźnienie lub pominięcie dawek

Podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (podawanie w schemacie tygodniowym):

- Jeśli po zakończeniu leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu podanie produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg jest opóźnione o ponad 1 tydzień, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu.
- Jeśli po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg lub 10 mg przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi wynosi od 2 do 6 tygodni, należy powtórzyć podanie produktu leczniczego Columvi w dawce, która ostatnim razem była tolerowana i wznowić podawanie według schematu obowiązującego w fazie stopniowego zwiększania dawki.
- Jeśli po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg lub 10 mg przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi jest dłuższa niż 6 tygodni, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu i fazę stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi (patrz cykl 1. w tabeli 2).

Po zakończeniu cyklu 2. (podawanie dawki 30 mg):

- Jeśli przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi pomiędzy cyklami jest dłuższa niż 6 tygodni, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu i fazę stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi (patrz cykl 1. w tabeli 2), a następnie wznowić dawkowanie zgodnie z zaplanowanym cyklem (podawanie dawki 30 mg).

Modyfikacje dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Columvi.

Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin

Zespół uwalniania cytokin należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy ocenić pacjentów pod kątem występowania innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego, takich jak zakażenia lub posocznica. W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) dotyczącymi postępowania w CRS przedstawionymi w tabeli 3.

Tabela 3. Wytyczne dotyczące klasyfikacji CRS zgodnie z ASTCT i postępowania w CRS

Stopień¹	Postępowanie w CRS	Dla kolejnej zaplanowanej dawki produktu leczniczego Columvi
Stopień 1. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jeśli CRS wystąpi w trakcie podawania infuzji: • Należy przerwać infuzję i leczyć objawy • Gdy objawy ustąpią, należy wznowić podawanie infuzji ze zmniejszoną szybkością • Gdy objawy powrócą, należy zakończyć podawanie infuzji Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: • Należy leczyć objawy Jeśli CRS utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po wdrożeniu leczenia objawowego: • Należy rozważyć podanie kortykosteroidów³ • Należy rozważyć podanie tocilizumabu⁴ Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4.	• Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji • Należy rozważyć podanie infuzji ze zmniejszoną szybkością²
Stopień 2. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie tętnicze niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim	Jeśli CRS wystąpi w trakcie podawania infuzji: • Należy zakończyć podawanie infuzji i leczyć objawy • Należy podać kortykosteroidy³ • Należy rozważyć podanie tocilizumabu⁴	• Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji • Należy rozważyć podanie infuzji ze zmniejszoną szybkością²

Stopień ¹	Postępowanie w CRS	Dla kolejnej zaplanowanej dawki produktu leczniczego Columvi
przepływie przez kaniulę nosową lub przedmuchiwanie	Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: - Należy leczyć objawy - Należy podać kortykosteroidy³ - Należy rozważyć podanie tocilizumabu⁴ Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4.	Należy monitorować pacjentów po podaniu infuzji^{5,6}
Dotyczy stopnia 2.: stosowanie tocilizumabu Nie należy przekraczać 3 dawek tocilizumabu w okresie 6 tygodni. Jeśli tocilizumab nie był wcześniej stosowany lub jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni zastosowano jedną dawkę tocilizumabu: - Należy podać pierwszą dawkę tocilizumabu⁴ - Jeśli w ciągu 8 godzin nie nastąpi poprawa, należy podać drugą dawkę tocilizumabu⁴ - Po podaniu 2 dawek tocilizumabu należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcytokinowego i (lub) alternatywnego leczenia immunosupresyjnego Jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni zastosowano 2 dawki tocilizumabu: - Należy podać tylko jedną dawkę tocilizumabu⁴ - Jeśli w ciągu 8 godzin nie nastąpi poprawa, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcytokinowego i (lub) alternatywnego leczenia immunosupresyjnego		
Stopień 3. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie tętnicze wymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wazopresyną lub bez niej) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie przez kaniulę nosową, maskę tlenową, maskę tlenową z rezerwuarem lub maskę Venturiego	Jeśli CRS wystąpi w trakcie podawania infuzji: - Należy zakończyć podawanie infuzji i leczyć objawy - Należy podać kortykosteroidy³ - Należy podać tocilizumab⁴ Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji: - Należy leczyć objawy - Należy podać kortykosteroidy³ - Należy podać tocilizumab⁴ Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4.	- Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji - Należy rozważyć podanie infuzji ze zmniejszoną szybkością² - Należy monitorować pacjentów po podaniu infuzji^{5,6} - Jeśli CRS stopnia ≥ 3. wystąpi ponownie przy podaniu kolejnej infuzji, należy natychmiast przerwać infuzję i trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Columvi
Stopień 4. Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i (lub) niedociśnienie tętnicze wymagające podania kilku leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyjątkiem wazopresyny) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu pod	Jeśli CRS wystąpi w trakcie podawania infuzji lub po podaniu infuzji: - Należy trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Columvi i leczyć objawy - Należy podać kortykosteroidy³ - Należy podać tocilizumab⁴	

Stopień ¹	Postępowanie w CRS	Dla kolejnej zaplanowanej dawki produktu leczniczego Columvi
dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna)	Dane dotyczące CRS z jednoczesnym ICANS przedstawiono w tabeli 4.	
Dotyczy stopnia 3. i stopnia 4.: stosowanie tocilizumabu Nie należy przekraczać 3 dawek tocilizumabu w okresie 6 tygodni. Jeśli tocilizumab nie był wcześniej stosowany lub jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni zastosowano jedną dawkę tocilizumabu: - Należy podać pierwszą dawkę tocilizumabu⁴ - Jeśli w ciągu 8 godzin nie nastąpi poprawa lub objawy CRS będą szybko postępować, należy podać drugą dawkę tocilizumabu⁴ - Po podaniu 2 dawek tocilizumabu należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcytokinowego i (lub) alternatywnego leczenia immunosupresyjnego Jeśli w ciągu ostatnich 6 tygodni zastosowano 2 dawki tocilizumabu: - Należy podać tylko jedną dawkę tocilizumabu⁴ - Jeśli w ciągu 8 godzin nie nastąpi poprawa lub objawy CRS będą szybko postępować, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwcytokinowego i (lub) alternatywnego leczenia immunosupresyjnego		

¹ Uzgodnione kryteria klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ASTCT) (Lee 2019).

² Czas trwania infuzji można wydłużyć do 8 godzin w sposób właściwy dla cyklu (patrz tabela 2).

³ Kortykosteroidy (np. 10 mg deksametazonu podawanego dożylnie, 100 mg prednizolonu podawanego dożylnie, 1-2 mg/kg mc. metyloprednizolonu podawanego dożylnie na dobę lub dawka równoważna odpowiednika).

⁴ Tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawany dożylnie (nie przekraczając dawki 800 mg) zgodnie ze sposobem podawania stosowanym w badaniu NP30179.

⁵ W badaniu NP30179 po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1. CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u 5,2% pacjentów, mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 26,2 godziny od momentu rozpoczęcia infuzji (zakres od 6,7 do 144,2 godzin).

⁶ W badaniu NP30179 po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 30 mg w dniu 1. cyklu 2. CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u jednego pacjenta (0,8%), czas do wystąpienia objawów wynosił 15,0 godzin od momentu rozpoczęcia infuzji.

Postępowanie w przypadku zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)

Przy pierwszych objawach ICANS, w zależności od ich rodzaju i nasilenia, należy rozważyć leczenie wspomagające, ocenę neurologiczną i wstrzymanie podawania produktu leczniczego Columvi (patrz tabela 4). Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych. Jeśli podejrzewa się występowanie ICANS, należy postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabeli 4.

Tabela 4. Wytyczne dotyczące klasyfikacji i postępowania w przypadku ICANS

Stopień ¹	Występujące objawy ²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
Stopień 1.	Wynik ICE ³ 7-9 lub obniżony poziom świadomości ⁴ : budzi się spontanicznie	• Postępować z CRS zgodnie z tabelą 3. • Kontrolować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.	• Kontrolować objawy neurologiczne i rozważyć konsultację i ocenę neurologiczną, według uznania lekarza.
		Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom.	
Stopień 2.	Wynik ICE ³ 3-6 lub obniżony poziom świadomości ⁴ : budzi się na wydawany głos	• W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3. • Jeśli po rozpoczęciu stosowania tocilizumabu nie nastąpiła poprawa, podać deksametazon⁵ w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin, jeżeli nie stosowano jeszcze innych kortykosteroidów. Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, następnie stopniowo zmniejszać dawkę.	• Podawać deksametazon⁵ w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. • Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, następnie stopniowo zmniejszać dawkę.
		Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami w celu dalszej oceny.	
Stopień 3.	Wynik ICE ³ 0-2 lub obniżony poziom świadomości ⁴ : budzi się tylko na bodziec dotykowy lub drgawki ⁴ , albo: • dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje lub • napady	• W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3. • Dodatkowo podawać deksametazon⁵ w dawce 10 mg dożylnie z pierwszą dawką tocilizumabu i powtarzać dawkę co 6 godzin, jeżeli nie stosowano jeszcze innych kortykosteroidów.	• Podawać deksametazon⁵ w dawce 10 mg dożylnie co 6 godzin. • Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, następnie stopniowo zmniejszać dawkę.

Stopień ¹	Występujące objawy ²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
	bezdrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe: ogniskowy (miejscowy) obrzęk w badaniu neuroobrazowym ⁴	Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, następnie stopniowo zmniejszać dawkę.	
		Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Columvi do czasu ustąpienia objawów ICANS. W przypadku zdarzeń ICANS stopnia 3., które nie uległy poprawie w ciągu 7 dni, rozważyć trwałe przerwanie stosowania produktu leczniczego Columvi. Należy rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami w celu dalszej oceny.	

Stopień ¹	Występujące objawy ²	Postępowanie w przypadku ICANS	
		Z jednoczesnym CRS	Bez jednoczesnego CRS
Stopień 4.	Wynik ICE³ - 0 lub obniżony poziom świadomości⁴: • pacjent nie reaguje na pobudzenie lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia lub • osłupienie lub śpiączka, lub drgawki⁴, albo: • zagrażający życiu, przedłużający się napad (>5 minut) lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do stanu początkowego pomiędzy nimi lub zaburzenia ruchowe⁴: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny lub wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęk mózgu)⁴, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: • rozproszony obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych lub • postawa decerebralna lub dekortykarna lub • porażenie nerwu czaszkowego VI lub • obrzęk brodawkowy lub • triada Cushinga	• W przypadku leczenia CRS podawać tocilizumab zgodnie z tabelą 3. • Tak jak powyżej lub rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie wraz z pierwszą dawką tocilizumabu, a następnie kontynuować podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 2 lub więcej dni.	• Podawać deksametazon⁵ 10 mg dożylnie co 6 godzin. • Kontynuować stosowanie deksametazonu do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. lub niższego, następnie stopniowo zmniejszać dawkę. • Alternatywnie rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę dożylnie przez 3 dni; jeżeli objawy ulegną poprawie, postępować jak powyżej.
		Trwale odstawić produkt leczniczy Columvi. Rozważyć zastosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu zapobiegania drgawkom. W razie konieczności rozważyć konsultację neurologiczną oraz z innymi specjalistami w celu dalszej oceny. W przypadku wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (obrzęk mózgu) należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi postępowania obowiązującymi w danej instytucji.	

¹ ASTCT consensus grading criteria for ICANS (Lee 2019).

² Postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

³ Jeśli pacjent jest pobudzony i zdolny do wykonania **oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi (ang. Immune Effector Cell-associated Encephalopathy, ICE)**, należy ocenić:

Orientację: (orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala = 4 punkty);

Nazewnictwo: (potrafi nazwać 3 przedmioty, np. wskazać zegar, długopis, guzik = 3 punkty);

Wykonywanie poleceń: (np. „pokaż mi 2 palce” lub „zamknij oczy i wystaw język” = 1 punkt);

Umiejętność pisania: (umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt);

Uwaga: (liczy wstecz od 100 co dziesięć = 1 punkt).

Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (stopień 4. ICANS) = 0 punktów.

⁴ Nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

⁵ Wszystkie odniesienia do podawania deksametazonu dotyczą deksametazonu lub jego odpowiednika.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > górnej granicy normy (GGN) do $\leq 1,5 \times$ GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartości CrCL od 30 do < 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Columvi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Columvi jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy Columvi musi być rozcieńczony z użyciem techniki aseptycznej przez fachowy personel medyczny. Musi być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną.

Produktu leczniczego Columvi nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Columvi przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na obinutuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W celu uzyskania informacji na temat szczególnych przeciwwskazań do stosowania obinutuzumabu należy zapoznać się z drukami informacyjnymi obinutuzumabu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Chłoniak z negatywną ekspresją CD20

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z DLBCL z negatywną ekspresją CD20 leczonych produktem leczniczym Columvi i jest możliwe, że pacjenci z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Columvi pacjentów z DLBCL z negatywną ekspresją CD20.

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Columvi zgłaszano CRS, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8).

Najczęściej występującymi objawami CRS były: gorączka, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, dreszcze i niedotlenienie. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów CRS.

Większość przypadków CRS wystąpiło po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi. Po zastosowaniu produktu leczniczego Columvi zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i aminotransferazy alaninowej (AlAT) $> 3 \times$ GGN i (lub) stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN) występujące jednocześnie z CRS (patrz punkt 4.8).

W badaniu NP30179 na 7 dni przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Columvi pacjentów poddano leczeniu wstępnemu z zastosowaniem obinutuzumabu oraz premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Przed podaniem produktu leczniczego Columvi w cyklach 1. i 2. należy zapewnić dostępność co najmniej 1 dawki tocilizumabu na wypadek użycia w przypadku wystąpienia CRS. Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od zastosowania poprzedniej dawki tocilizumabu.

Należy monitorować pacjentów podczas wszystkich infuzji produktu leczniczego Columvi i przez co najmniej 10 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W celu poznania kompletnych informacji dotyczących monitorowania, patrz punkt 4.2. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS w dowolnym momencie (patrz poniżej *Karta pacjenta*).

Należy zbadać pacjentów pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego, takich jak zakażenia lub posocznica. CRS należy leczyć na podstawie objawów klinicznych występujących u pacjenta i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w CRS przedstawionymi w tabeli 3 (punkt 4.2).

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

Po podaniu produktu leczniczego Columvi występowały ciężkie przypadki zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8).

Początek ICANS może przebiegać jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Objawami klinicznymi ICANS mogą być między innymi: splątanie, obniżony poziom świadomości, dezorientacja, drgawki, afazja i dysgrafia.

Po podaniu produktu leczniczego Columvi należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ICANS, a leczenie należy podejmować niezwłocznie. Należy pouczyć, aby pacjent natychmiast zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego objawy przedmiotowe lub podmiotowe w dowolnym momencie (patrz *Karta pacjenta* poniżej).

W pierwszych objawach przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ICANS przedstawionymi w tabeli 4. Zgodnie z zaleceniami stosowanie produktu leczniczego Columvi należy wstrzymać lub trwale przerwać.

Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt leczniczy musi poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia CRS i ICANS oraz o podmiotowych i przedmiotowych objawach CRS i ICANS. Należy poinstruować pacjenta o konieczności zasięgnięcia niezwłocznej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS i ICANS. Należy przekazać pacjentowi kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. W tej karcie opisano objawy CRS i ICANS, których wystąpienie powinno skłonić pacjenta do poszukiwania natychmiastowej pomocy medycznej.

Interakcje z substratami CYP450

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Columvi może hamować aktywność enzymów CYP450 i prowadzić do zmian stężenia jednocześnie stosowanych leków. Podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Columvi należy monitorować pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ zmiany stężeń jednocześnie stosowanych leków mogą prowadzić do toksyczności, utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi wystąpiły ciężkie zakażenia (takie jak posocznica i zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Nie należy podawać produktu leczniczego Columvi pacjentom z aktywnym zakażeniem. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Columvi u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia, z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu stosowano leczenie immunosupresyjne. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Columvi należy monitorować pacjentów pod kątem pojawienia się ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, nowych lub nawracających zakażeń wirusowych i odpowiednio leczyć.

W przypadku wystąpienia objawów aktywnego zakażenia leczenie produktem leczniczym Columvi należy tymczasowo wstrzymać do czasu ustąpienia zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów sugerujących zakażenie zwrócili się po pomoc medyczną.

Podczas leczenia produktem leczniczym Columvi zgłaszano przypadki gorączki neutropenicznej. Pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, należy zbadać pod kątem zakażenia i niezwłocznie podjąć leczenie.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) (patrz punkt 4.8). Objawy obejmowały miejscowy ból i obrzęk.

Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Columvi, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Columvi, co może pozorować postęp choroby. Zaostrzenie objawów nowotworu nie jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia ani nie stanowi objawu progresji choroby.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych oraz postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W celu leczenia zaostrzenia objawów nowotworu należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów i leków przeciwbólowych.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (TLS) (patrz punkt 4.8). Pacjenci z dużą masą guza, z guzami o szybkiej proliferacji, z osłabioną czynnością nerek lub odwodnieni są narażeni na większe ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Pacjentów z grupy ryzyka należy ściśle monitorować poprzez wykonywanie odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej i klinicznej w zakresie stężenia elektrolitów, nawodnienia i czynności nerek. Przed leczeniem wstępnym z zastosowaniem obinutuzumabu i przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leczenia przeciw hiperurykემii (np. allopuryngolu, rasburiakazy) i właściwe nawodnienie.

Postępowanie w przypadku wystąpienia TLS może obejmować intensywne nawadnianie, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie przeciw hiperurykემii oraz leczenie podtrzymujące.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji z zastosowaniem żywych szczepionek podczas leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Columvi. Podczas leczenia produktem leczniczym Columvi nie zaleca się przeprowadzania immunizacji z zastosowaniem żywych szczepionek.

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 1,25 mg polisorbatu 20 w każdej 2,5 ml fiołce oraz 5 mg polisorbatu 20 w każdej 10 ml fiołce, co odpowiada 0,5 mg/ml.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie przewiduje się wystąpienia interakcji z produktem leczniczym Columvi za pośrednictwem enzymów cytochromu P450, innych enzymów metabolizujących lub transporterów.

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi może hamować enzymy CYP450. Największe ryzyko interakcji lekowych występuje w czasie jednego tygodnia następującego po podaniu pierwszych dwóch dawek produktu leczniczego Columvi (tzn. w dniu 8. i 15. cyklu 1.) u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki o wąskim indeksie terapeutycznym stanowiące substraty CYP450 (np. warfarynę, cyklosporynę). Podczas rozpoczynania terapii produktem leczniczym Columvi należy monitorować pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Columvi i przez co najmniej 2 miesiące po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Columvi.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Columvi u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Glofitamab jest immunoglobuliną G (IgG). Wiadomo, że IgG przenika przez łożysko. Na podstawie mechanizmu działania, glofitamab podawany kobiecie w ciąży może powodować zmniejszenie liczby limfocytów B u płodu.

Podawanie produktu leczniczego Columvi nie jest zalecane w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji. Pacjentki otrzymujące produkt leczniczy Columvi należy poinformować o potencjalnym szkodliwym wpływie leku na płód. Należy poinformować pacjentki o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku zajścia w ciążę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy glofitamab przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ glofitamabu na wytwarzanie mleka lub jego obecność w mleku ludzkim. Wiadomo, że ludzka IgG przenika do mleka ludzkiego. Potencjalne wchłanianie glofitamabu i możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią niemowlęcia jest nieznane. Należy poinformować pacjentki, aby przerwały karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Columvi oraz przez 2 miesiące po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Columvi.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące płodności z badań przeprowadzonych z udziałem ludzi. W celu określenia wpływu glofitamabu na płodność nie przeprowadzono oceny płodności u zwierząt (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Columvi wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Columvi są narażeni na ryzyko wystąpienia obniżonego poziomu świadomości (patrz punkt 4.4). Pacjentom należy zalecić, aby unikali prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez 48 godzin po każdej z pierwszych dwóch dawek w fazie wstępnej oraz w razie wystąpienia nowych objawów ICANS (splątanie, dezorientacja, obniżony poziom świadomości) i (lub) CRS (gorączka, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, dreszcze, niedotlenienie) do czasu ich ustąpienia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz wysypka.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 2\%$ pacjentów były: zespół uwalniania cytokin (22,1%), posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%), zaostrzenie objawów nowotworu (3,4%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,1%), neutropenia (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).

Trwałe zakończenie leczenia produktem leczniczym Columvi z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 5,5% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zakończenia leczenia produktem leczniczym Columvi były: COVID-19 (1,4%) i neutropenia (1,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 5 zestawiono działania niepożądane występujące u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych produktem leczniczym Columvi w monoterapii w badaniu NP30179 (n=145). Mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Columvi, które otrzymali pacjenci, wynosiła 5 (zakres: od 1 do 13 cykli).

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL leczonych produktem leczniczym Columvi w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe ¹	Bardzo często	Często*
	Zakażenia bakteryjne ²	Często	Często
	Zakażenia górnych dróg oddechowych ³	Często	Bardzo rzadko**
	Posocznica ⁴	Często	Często*
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych ⁵	Często	Bardzo rzadko**
	Zapalenie płuc	Często	Niezbyt często
	Zakażenie dróg moczowych ⁶	Często	Niezbyt często
	Zakażenia grzybicze ⁷	Często	Bardzo rzadko**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
	Niedokrwistość	Bardzo często	Często
	Trombocytopenia	Bardzo często	Często
	Limfopenia	Często	Często
	Gorączka neutropeniczna ⁸	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin ⁹	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	Bardzo często	Często
	Hipomagnezemia	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Hipokalcemia	Bardzo często	Bardzo rzadko**
	Hipokaliemia	Bardzo często	Niezbyt często
	Hiponatremia	Często	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie	Stopień 3.-4.
	Zespół rozpadu guza	Często	Często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Często	Bardzo rzadko **
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Bardzo rzadko **
	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego ¹⁰	Często	Niezbyt często
	Senność	Często	Niezbyt często
	Drżenie	Często	Bardzo rzadko **
	Zapalenie rdzenia kręgowego ¹¹	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Bardzo często	Bardzo rzadko **
	Biegunka	Bardzo często	Bardzo rzadko **
	Nudności	Bardzo często	Bardzo rzadko **
	Krwotok żołądkowo-jelitowy ¹²	Często	Często
	Wymioty	Często	Bardzo rzadko **
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ¹³	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Bardzo rzadko **
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często	Często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często
	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Często	Często
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Często	Często
	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Często	Niezbyt często
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Często	Często

* Zgłoszone działania stopnia 5. Patrz ciężkie zakażenia w punkcie *Opis wybranych działań niepożądanych*.

** Nie zgłoszono żadnych zdarzeń stopnia 3.-4.

¹ W tym COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19, półpasiec, grypa i półpasiec oczny.

² W tym zakażenie narzędy wprowadzanych do naczyń, zakażenie bakteryjne, zakażenie bakterią z rodzaju *Campylobacter*, bakteryjne zakażenie dróg żółciowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie *Clostridium difficile*, zakażenie bakterią z rodzaju *Escherichia* i zapalenie otrzewnej.

³ W tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie nosogardzieli, przewlekłe zapalenie zatok i zapalenie błony śluzowej nosa.

⁴ W tym posocznica i wstrząs septyczny.

⁵ W tym zakażenia dolnych dróg oddechowych i zapalenie oskrzeli.

⁶ W tym zakażenie dróg moczowych i zakażenie dróg moczowych wywołane bakterią z rodzaju *Escherichia*.

⁷ W tym grzybicze zakażenie przełyku i grzybicze zapalenie jamy ustnej.

⁸ W tym gorączka neutropeniczna i zakażenie z neutropenią.

⁹ Na podstawie uzgodnionych kryteriów klasyfikacji ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS na podstawie Lee 2019, obejmuje: senność, zaburzenia poznawcze, stan splątania, majaczenie i dezorientację.

¹¹ Zapalenie rdzenia kręgowego występowało jednocześnie z CRS.

¹² W tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z jelita grubego i krwotok z żołądka.

¹³ W tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, rumień, rumień dłoni, świąd i wysypka rumieniowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół uwalniania cytokin

W badaniu NP30179 CRS jakiegokolwiek stopnia (według kryteriów ASTCT) wystąpił u 67,6% pacjentów, CRS stopnia 1. zgłaszano u 50,3% pacjentów, CRS stopnia 2. u 13,1% pacjentów, CRS stopnia 3. u 2,8% pacjentów i CRS stopnia 4. u 1,4% pacjentów. CRS wystąpił więcej niż raz u 32,4% (47/145) pacjentów; u 36/47 pacjentów wystąpiło kilka zdarzeń CRS tylko stopnia 1. Nie odnotowano żadnego przypadku CRS zakończonego zgonem. U wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego objawy CRS ustąpiły. U jednego pacjenta CRS był powodem zakończenia leczenia.

U pacjentów z CRS najczęstszymi jego objawami była: gorączka (99,0%), tachykardia (25,5%), niedociśnienie tętnicze (23,5%), dreszcze (14,3%) i niedotlenienie (12,2%). Zdarzenia stopnia 3. lub wyższego związane z CRS obejmowały niedociśnienie tętnicze (3,1%), niedotlenienie (3,1%), gorączkę (2,0%) i tachykardię (2,0%).

Po podaniu pierwszej dawki 2,5 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 8. cyklu 1. CRS jakiegokolwiek stopnia wystąpił u 54,5% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 12,6 godzin (zakres: od 5,2 do 50,8 godzin) (od rozpoczęcia infuzji) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 31,8 godzin (zakres: od 0,5 do 316,7 godzin); u 33,3% pacjentów po podaniu dawki 10 mg w dniu 15. cyklu 1. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 26,8 godzin (zakres: od 6,7 do 125,0 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 16,5 godzin (zakres: od 0,3 do 109,2 godzin); u 26,8% pacjentów po podaniu dawki 30 mg w cyklu 2. mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 28,2 godzin (zakres: od 15,0 do 44,2 godzin) i mediana czasu trwania objawów wynosiła 18,9 godzin (zakres: od 1,0 do 180,5 godzin). W cyklu 3. CRS zgłaszano u 0,9% pacjentów, a po zakończeniu cyklu 3. u 2% pacjentów.

Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi (2,5 mg) CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u 12,4% pacjentów z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 9,7 godzin (zakres: od 5,2 do 19,1 godzin) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 50,4 godzin (zakres: od 6,5 do 316,7 godzin). Po podaniu dawki 10 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 15. cyklu 1. częstość występowania CRS stopnia ≥ 2 . u pacjentów zmniejszyła się do 5,2% z medianą czasu do wystąpienia objawów wynoszącą 26,2 godzin (zakres: od 6,7 do 144,2 godzin) i medianą czasu trwania objawów wynoszącą 30,9 godzin (zakres: od 3,7 do 227,2 godzin). Po podaniu dawki 30 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 1. cyklu 2. CRS stopnia ≥ 2 . wystąpił u jednego pacjenta (0,8%) z czasem do wystąpienia objawów wynoszącym 15,0 godzin i czasem trwania objawów wynoszącym 44,8 godzin. Po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono CRS stopnia ≥ 2 .

Spośród 145 pacjentów, u 7 (4,8%) pacjentów zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT $> 3 \times$ GGN i (lub) stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN) zgłoszone jednocześnie ze zdarzeniem CRS (n=6) lub występujące jednocześnie z progresją choroby (n=1).

Spośród 25 pacjentów, u których po podaniu produktu leczniczego Columvi wystąpił CRS stopnia ≥ 2 , 22 (88,0%) otrzymało tocilizumab, 15 (60,0%) otrzymało kortykosteroidy i 14 (56,0%) otrzymało

zarówno tocilizumab, jak i kortykosteroidy. Dziesięciu pacjentów (40,0%) otrzymywało tlen. Wszystkim 6 pacjentom (24,0%), u których wystąpił CRS stopnia 3. i 4., podano jeden lek wywołujący skurcz naczyń krwionośnych.

Po podaniu produktu leczniczego Columvi CRS był przyczyną hospitalizacji u 22,1% pacjentów i zgłoszona mediana czasu trwania hospitalizacji wynosiła 4 dni (zakres: 2 do 15 dni).

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ICANS, w tym stopnia 3. i wyższego. Najczęściej występującymi objawami klinicznymi ICANS były: splątanie, obniżony poziom świadomości, dezorientacja, drgawki, afazja i dysgrafia. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że w większości przypadków początek toksyczności neurologicznej występował równolegle z CRS.

Zaobserwowany czas do wystąpienia większości objawów ICANS wynosił 1–7 dni, przy czym mediana wynosiła 2 dni po podaniu ostatniej dawki. Zgłoszono tylko kilka zdarzeń, które wystąpiły ponad miesiąc po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Columvi.

Ciężkie zakażenia

W badaniu NP30179 ciężkie zakażenia zgłaszano u 15,9% pacjentów. Najczęściej występującymi ciężkimi zakażeniami zgłaszanymi u $\geq 2\%$ pacjentów były: posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%) oraz zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%). Zgony związane z zakażeniami zgłaszano u 4,8% pacjentów (z powodu posocznicy, zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19 oraz COVID-19). U czterech pacjentów (2,8%) ciężkie zakażenia wystąpiły jednocześnie z neutropenią stopnia 3. lub 4.

Neutropenia

Neutropenię (w tym zmniejszenie liczby neutrofilii) zgłaszano u 40,0% pacjentów, natomiast ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) zgłaszano u 29,0% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia objawów pierwszego zdarzenia neutropenii wynosiła 29 dni (zakres: od 1 do 203 dni). Przedłużająca się neutropenia (trwająca dłużej niż 30 dni) wystąpiła u 11,7% pacjentów. Większość pacjentów, u których wystąpiła neutropenia (79,3%), była leczona czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,4% pacjentów.

Zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumour flare)

Zaostrzenie objawów nowotworu zgłaszano u 11,7% pacjentów, w tym u 4,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 2. i u 2,8% pacjentów zaostrzenie objawów nowotworu stopnia 3. Zgłaszano zaostrzenie objawów nowotworu obejmujące węzły chłonne w okolicy głowy i szyi, objawiające się bólem oraz obejmujące węzły chłonne w okolicy klatki piersiowej, objawiające się dusznością z powodu rozwoju wysięku opłucnowego. Większość przypadków zaostrzenia objawów nowotworu (16/17) wystąpiła podczas cyklu 1., natomiast po zakończeniu cyklu 2. nie zgłoszono przypadku zaostrzenia objawów nowotworu. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu jakiegokolwiek stopnia wynosiła 2 dni (zakres: od 1 do 16 dni), a mediana czasu trwania wynosiła 3,5 dnia (zakres: od 1 do 35 dni).

Spośród 11 pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie objawów nowotworu stopnia ≥ 2 ., 2 (18,2%) pacjentów otrzymało leki przeciwbólowe, 6 (54,5%) pacjentów otrzymało kortykosteroidy i leki przeciwbólowe, w tym pochodne morfiny, 1 (9,1%) pacjent otrzymał kortykosteroidy i leki przeciwwymiotne, a 2 (18,2%) pacjentów nie wymagało leczenia. Wszystkie przypadki zaostrzenia objawów nowotworu ustąpiły, z wyjątkiem zdarzenia stopnia ≥ 2 . występującego u jednego pacjenta. U żadnego z pacjentów nie zakończono leczenia z powodu zaostrzenia objawów nowotworu.

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza zgłoszono u 2 (1,4%) pacjentów i w obu przypadkach były to zdarzenia stopnia 3. Mediana czasu do wystąpienia objawów zespołu rozpadu guza wynosiła 2 dni, a mediana czasu trwania objawów 4 dni (zakres: od 3 do 5 dni).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania w toku badań klinicznych. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami przeciwnowotworowymi, kod ATC: L01FX28

Mechanizm działania

Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu NP30179 u 84% (84/100) pacjentów liczba limfocytów B była zmniejszona (< 70 komórek/ μ l) przed rozpoczęciem leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu. Po leczeniu wstępnym z zastosowaniem obinutuzumabu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi zmniejszenie liczby limfocytów B objęło 100% (94/94) pacjentów i liczba limfocytów B pozostała mała podczas leczenia produktem leczniczym Columvi.

Podczas cyklu 1. (w fazie zwiększania dawki) obserwowano przemijające zwiększenie stężenia IL-6 w osoczu 6 godzin po infuzji produktu leczniczego Columvi, które pozostawało podwyższone 20 godzin po infuzji i powracało do wartości początkowych przed kolejną infuzją.

Elektrofizjologia serca

W badaniu NP30179 u 16/145 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie glofitamabu, wartość QTc wynosiła > 450 ms. Jeden z tych przypadków został oceniony przez badacza jako mający znaczenie kliniczne. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wydłużenia QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nawrotowy lub oporny DLBCL

W celu oceny skuteczności produktu leczniczego Columvi u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie NP30179. W jednoramiennej kohorcie pacjentów z DLBCL (n=108), których leczono w monoterapii, wymagano, aby pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w tym leczenie przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 i antracykliną. Do badania nie włączono

pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 3b i transformacją Richtera. Oczekiwano, że pacjenci będą mieli DLBCL wykazującego ekspresję CD20, ale kwalifikacja biomarkerów nie była warunkiem włączenia do badania (patrz punkt 4.4).

Z badania wykluczono pacjentów ze stanem sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ocenionym ≥ 2 , istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego [ang. New York Heart Association], zawałem mięśnia sercowego przeżytym w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilnymi zaburzeniami rytmu serca lub niestabilną dławicą piersiową), istotną aktywną chorobą płuc, zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 50 ml/min z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi), aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia immunosupresyjnego, aktywnymi zakażeniami (tj. przewlekłym aktywnym zakażeniem wirusem Epsteina-Barr, ostrym lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, zakażeniem HIV), postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, występującym obecnie lub w przeszłości chłoniakiem OUN lub chorobą OUN, zespołem aktywacji makrofagów lub limfohistiocytozą hemofagocytarną w wywiadzie, po przeżytym allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych lub wcześniejszym przeszczepieniu narządu lub z aktywnością aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN.

Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu w dniu 1. cyklu 1. Zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki pacjenci otrzymali 2,5 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 8. cyklu 1., 10 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 15. cyklu 1. oraz 30 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 1. cyklu 2. U pacjentów kontynuowano podawanie dawki 30 mg produktu leczniczego Columvi w dniu 1. cykli od 3. do 12. Czas trwania każdego cyklu wynosił 21 dni. Mediana liczby cykli leczenia produktem leczniczym Columvi, które otrzymali pacjenci, wynosiła 5 (zakres: od 1 do 13), z czego 34,7% otrzymało 8 lub więcej cykli, a 25,7% otrzymało 12 cykli leczenia produktem leczniczym Columvi.

Początkowa charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby była następująca: mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 21 do 90 lat), z czego 53,7% pacjentów było w wieku > 65 lat, a 15,7% w wieku > 75 lat; 69,4% stanowili mężczyźni; 74,1% było przedstawicielami rasy białej, 5,6% przedstawicielami rasy azjatyckiej, 0,9% przedstawicielami rasy afrykańskiej lub afro-amerykańskiej, 5,6% stanowili Latynosi; stopień sprawności oceniany według ECOG wynosił 0 (46,3%) lub 1 (52,8%). U większości pacjentów (71,3%) występował DLBCL bliżej nieokreślony, u 7,4% DLBCL przekształcony z chłoniaka grudkowego, u 8,3% chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) lub o innym typie histologicznym przekształcony z chłoniaka grudkowego, u 7,4% chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), u 5,6% chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. primary mediastinal B cell lymphoma, PMBCL). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: od 2 do 7), z czego 39,8% pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie, a 60,2% otrzymało 3 lub więcej wcześniejszych terapii. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej chemioterapię (wszyscy pacjenci otrzymali leki alkilujące, 98,1% otrzymało leczenie antracyklinami) i wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20; 35,2% pacjentów było poddanych terapii CAR-T, 16,7% pacjentów otrzymało autologiczny przeszczep komórek macierzystych. U większości pacjentów (89,8%) choroba miała charakter oporny, u 60,2% charakter pierwotnie oporny, a u 83,3% pacjentów charakter oporny na ostatnie wcześniejsze leczenie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek odpowiedzi całkowitych (ang. complete response, CR) oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC) na podstawie kryteriów Lugano 2014. Ogólna mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 15 miesięcy (zakres: od 0 do 21 miesięcy). Drugorzędowe wskaźniki skuteczności obejmowały ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), czas trwania odpowiedzi (ang. duration of the response, DOR), czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. duration of the complete response, DOCR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi całkowitej (ang. time to the first complete response, TFCR) oceniony przez IRC.

Wyniki skuteczności podsumowano w tabeli 6.

Tabela 6: Podsumowanie wyników skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL

Punkty końcowe oceny skuteczności	Produkt leczniczy Columvi N=108
Odpowiedź całkowita	
Pacjenci, u których wystąpiła CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24; 44,96]
Ogólny odsetek odpowiedzi	
Pacjenci, u których wystąpiła CR lub PR, n (%)	54 (50,0)
95% CI	[40,22; 59,78]
Czas trwania odpowiedzi całkowitej¹	
Mediana DOCR, miesiące [95% CI]	NE [18,4; NE]
Zakres, miesiące	0 ² -20 ²
12-miesięczny DOCR, % [95% CI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Czas trwania odpowiedzi⁴	
Mediana czasu trwania, miesiące [95% CI]	14,4 [8,6; NE]
Zakres, miesiące	0 ² -20 ²
Czas do pierwszej odpowiedzi całkowitej	
Mediana TFCR, dni [95% CI]	42 [41; 47]
Zakres, dni	31-308
CI=przedział ufności (ang. confidence interval); NE=niemożliwe do oceny; PR=odpowiedź częściowa (ang. partial response). Testowanie hipotezy przeprowadzono na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim był wskaźnik CR oceniany przez IRC. ¹ DORC zdefiniowany jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi całkowitej do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. ² Obserwacje ocenzone. ³ Współczynniki wolne od zdarzeń oparte na szacunkach Kaplana-Meiera. ⁴ DOR zdefiniowany jako czas od wystąpienia pierwszej odpowiedzi (PR lub CR) do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	

Mediana czasu obserwacji dla DOR wynosiła 12,8 miesięcy (zakres: od 0 do 20 miesięcy).

Immunogenność

Spośród 418 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu NP30179, jedynie u dwóch (0,5%) wystąpiły wyniki negatywne na obecność przeciwciał przeciw głoftamabowi w stanie początkowym, a wyniki pozytywne po zakończeniu leczenia. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z przeciwciałami przeciwko głoftamabowi, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących potencjalnego wpływu immunogenności na skuteczność lub bezpieczeństwo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Columvi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Analizy niekompartментowe wskazują, że stężenie głoŧitamabu w surowicy osiąga maksymalną wartość (C_{max}) pod koniec czasu trwania infuzji i zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy. W zakresie badanych dawek (od 0,005 do 30 mg) głoŧitamab wykazuje farmakokinetykę liniową, proporcjonalną do dawki i niezależną od czasu.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Columvi jest podawany w postaci infuzji dożylną. Największe stężenie głoŧitamabu (C_{max}) osiągnięto pod koniec czasu trwania infuzji.

Dystrybucja

Po podaniu dożylną objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosiła 3,33 l, co stanowi wartość zbliżoną do całkowitej objętości surowicy. Objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wynosiła 2,18 l.

Metabolizm

Nie badano metabolizmu głoŧitamabu. Przeciwciała ulegają eliminacji głównie na drodze katabolizmu.

Eliminacja

Dane dotyczące czasu stężenia głoŧitamabu w surowicy opisano za pomocą populacyjnego modelu farmakokinetycznego z dwoma kompartmentami oraz klirensiem niezależnym od czasu i klirensiem zmiennym w czasie.

Szlak klirensu niezależnego od czasu został oszacowany jako 0,602 l/dobę, a początkowy szlak klirensu zmiennego w czasie jako 0,396 l/dobę, z wykładniczym rozkładem w czasie ($K_{des} \sim 0,445/\text{dobę}$). Szacowany okres półtrwania od początkowej wartości klirensu całkowitego tylko do wartości klirensu niezależnego od czasu oszacowano na 1,56 dnia.

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji efektywny okres półtrwania w fazie liniowej (tj. po tym, jak wkład klirensu zmiennego w czasie zmniejszył się do nieznaczącej wartości) wynosi 6,54 dnia (95% CI: 3,74; 9,41).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie odnotowano różnic w narażeniu na głoŧitamab u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej głoŧitamabu wykazano, że klirens kreatyniny nie ma wpływu na farmakokinetykę głoŧitamabu. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCL od 30 do < 90 ml/min) farmakokinetyka głoŧitamabu była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej wykazano, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę głoŧitamabu. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od > GGN do $\leq 1,5 \times$ GGN lub AspAT > GGN) farmakokinetyka głoŧitamabu była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością

wątroby. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Wpływ wieku, płci i masy ciała

Nie zaobserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce glofitamabu w zależności od wieku (w grupie wiekowej od 21 lat do 90 lat), płci i masy ciała (w zakresie od 31 kg do 148 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze i mutagenne glofitamabu.

Płodność

W celu określenia działania glofitamabu nie przeprowadzono oceny na modelach zwierzęcych.

Toksyczność reprodukcyjna

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej na zwierzętach, mających ocenić wpływ glofitamabu. Biorąc pod uwagę niski stopień przenoszenia przeciwciał przez łożysko podczas pierwszego trymestru, mechanizm działania glofitamabu (zmniejszenie ilości limfocytów B, aktywacja limfocytów T zależna od połączenia z ligandem receptora i uwalnianie cytokin), dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania glofitamabu oraz dane dotyczące innych przeciwciał anty-CD20, ryzyko teratogenności jest małe. Długotrwałe zmniejszenie liczby limfocytów B może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych, co może spowodować utratę płodu. Przemijający CRS związany z podawaniem produktu leczniczego Columvi może być również szkodliwy dla płodu (patrz punkt 4.6).

Toksyczność układowa

W badaniu u małp cynomolgus, u zwierząt, u których wystąpił ciężki CRS po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki glofitamabu (0,1 mg/kg mc.) bez leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu, występowały nadżerki w przewodzie pokarmowym, jak również nacieki komórek zapalnych w śledzionie i zatokach wątroby oraz sporadycznie w niektórych innych narządach. Te nacieki komórek zapalnych były prawdopodobnie wtórne do indukowanej cytokinami aktywacji komórek odpornościowych. Wstępne leczenie z zastosowaniem obinutuzumabu spowodowało osłabienie indukowanego przez glofitamab uwalniania cytokin i związanych z tym działań niepożądanych poprzez zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej i tkance limfatycznej. Pozwoliło to na co najmniej 10-krotne zwiększenie dawki glofitamabu (1 mg/kg) u małp cynomolgus, co skutkowało wartością C_{max} wynoszącą do 3,74-krotności wartości C_{max} osiąganych u ludzi przy zalecanej dawce 30 mg.

Wszystkie wyniki badań z glofitamabem uznano za działania farmakologiczne i odwracalne. Nie prowadzono badań trwających dłużej niż 4 tygodnie, ponieważ glofitamab był wysoce immunogeny u małp cynomolgus, co prowadziło do utraty narażenia i utraty działania farmakologicznego.

Z uwagi na fakt, że wszyscy pacjenci z nawrotowym lub opornym DLBCL, u których miało być zastosowane leczenie, byli wcześniej poddani terapii anty-CD20, u większości z nich przed leczeniem z zastosowaniem obinutuzumabu liczba krążących limfocytów B była mała z powodu efektów resztkowych wcześniejszego leczenia anty-CD20. Wobec tego model zwierzęcy, w którym nie stosowano wcześniejszego leczenia z zastosowaniem rytuksymabu (lub jakiegokolwiek innego leczenia anty-CD20), może nie w pełni odzwierciedlać kontekst kliniczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Sacharoza
Polisorbat 20 (E432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

30 miesięcy.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres maksymalnie 72 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i 24 godzin w temperaturze 30°C, po czym maksymalny czas trwania infuzji wynosi 8 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w miejscu użycia odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o pojemności 6 ml (wykonana z bezbarwnego szkła typu I) z korkiem (wykonanym z gumy butylowej) zawierająca 2,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka o pojemności 15 ml (wykonana z bezbarwnego szkła typu I) z korkiem (wykonanym z gumy butylowej) zawierająca 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Columvi można podawać z użyciem worka infuzyjnego lub strzykawki do infuzji dożylniej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

- Produkt leczniczy Columvi nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy Columvi musi być rozcieńczony z użyciem techniki aseptycznej przez fachowy personel medyczny.
- Przed podaniem należy obejrzeć fiolkę z produktem leczniczym Columvi, czy nie zawiera cząstek stałych lub przebarwień. Produkt leczniczy Columvi jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem. Jeśli roztwór jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki, należy wyrzucić fiolkę.
- Przy użyciu sterylnej igły i strzykawki pobrać i usunąć z worka infuzyjnego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), jak opisano w tabeli 7.
- Za pomocą sterylnej igły i strzykawki pobrać z fiolki wymaganą objętość koncentratu produktu leczniczego Columvi potrzebną do przygotowania zamierzonej dawki i rozcieńczyć w worku infuzyjnym (patrz tabela 7). Wyrzucić niewykorzystaną część leku, która pozostała w fiołce.
- Końcowe stężenie głofigamabu po rozcieńczeniu powinno wynosić od 0,1 mg/ml do 0,6 mg/ml.
- Delikatnie odwracać worek infuzyjny w celu wymieszania roztworu, aby uniknąć nadmiernego wytworzenia piany. Nie wstrząsać.
- Obejrzeć worek infuzyjny, czy nie zawiera cząstek stałych i wyrzucić go, jeśli zawiera cząstki.
- Przed rozpoczęciem infuzji dożylniej zawartość worka infuzyjnego należy przechowywać w temperaturze pokojowej (25°C).
- Podczas podawania produktu leczniczego Columvi przy użyciu strzykawki do infuzji należy pobrać całą zawartość worka infuzyjnego do strzykawki. Do przygotowania dawki do infuzji z użyciem pompy strzykawkowej można również zastosować metodę dwóch strzykawek z użyciem łącznika.

Tabela 7: Rozcieńczanie produktu leczniczego Columvi do infuzji

Dawka produktu leczniczego Columvi przeznaczona do podania	Wielkość worka infuzyjnego	Objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), którą należy pobrać i usunąć	Objętość produktu leczniczego Columvi, którą należy dodać
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

Podanie

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylniej.

Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy należy podawać w postaci infuzji dożyłnej przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną za pomocą worka infuzyjnego lub strzykawki do infuzji dożyłnej, w obu przypadkach z użyciem pompy, przez maksymalnie 8 godzin.

Worek infuzyjny lub strzykawka z produktem leczniczym Columvi mogą zostać opróżnione przed osiągnięciem zalecanego czasu trwania infuzji. Aby zapewnić podanie całej dawki produktu leczniczego Columvi, należy przepłukać linię infuzyjną, zastępując opróżniony worek infuzyjny lub strzykawkę z produktem leczniczym Columvi workiem infuzyjnym lub strzykawką zawierającymi roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), podłączonych do tej samej linii infuzyjnej. Infuzję należy kontynuować z tą samą szybkością, aż do osiągnięcia zalecanego czasu trwania infuzji, zgodnie z tabelą 2.

Niezgodności farmaceutyczne

Do rozcieńczania produktu leczniczego Columvi należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), ponieważ nie badano innych rozpuszczalników.

Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy Columvi zachowuje zgodność z workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE), polipropylenu (PP) i poliolefin innych niż PVC. Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy Columvi zachowuje zgodność z workami infuzyjnymi wykonanymi z PVC.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9) lub 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy Columvi wykazuje zgodność ze strzykawkami wykonanymi z PP.

Nie zaobserwowano niezgodności z zestawami infuzyjnymi, których powierzchnie kontaktu z lekiem są wykonane z poliuretanu (PUR), PVC, PE, polibutadienu (PBD), polieterouretanu (PEU), poliwęglanu (PC), silikonu, politetrafluoroetylenu (PTFE) lub styrenu akrylonitrylo-butadienowego (ABS) oraz membranami zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem wykonanymi z polieterosulfonu (PES) lub polisulfonu. Zastosowanie zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem jest opcjonalne.

Usuwanie

Fiolka zawierająca produkt leczniczy Columvi jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lipca 2023

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 maja 2024

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w Artykule 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka:**

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Columvi podmiot odpowiedzialny w każdym kraju członkowskim musi uzgodnić z właściwym organem treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Celem programu edukacyjnego jest:

- Informowanie lekarzy o konieczności przekazywania każdemu pacjentowi Karty pacjenta oraz pouczenia pacjenta o treściach zawartych w karcie, które obejmują listę objawów CRS i ICANS, w celu skłonienia pacjenta do podjęcia działań, w tym niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku ich wystąpienia.
- Skłonienie pacjenta do podjęcia działań, w tym niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów CRS i (lub) ICANS.
- Informowanie lekarzy o ryzyku wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) i jego oznakach.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Columvi jest wprowadzony do obrotu, wszyscy fachowi pracownicy ochrony zdrowia, którzy będą uprawnieni do przepisywania, wydawania lub stosowania produktu leczniczego Columvi, będą mieli dostęp lub zostaną wyposażeni w broszurę dla fachowych pracowników ochrony zdrowia, która zawiera:

- Opis zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) oraz informacje dotyczące wczesnego rozpoznania, właściwej diagnostyki i monitorowania przebiegu zaostrzenia objawów nowotworu.
- Przypomnienie o konieczności przekazywania każdemu pacjentowi Karty pacjenta, w której zawarto listę objawów CRS i ICANS, w celu skłonienia pacjenta do podjęcia działań, w tym niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną, w przypadku jego wystąpienia.

Wszyscy pacjenci, którym będzie podawany produkt leczniczy Columvi, powinni otrzymać Kartę pacjenta, zawierającą następujące kluczowe elementy:

- Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy Columvi.
- Listę objawów CRS i ICANS w celu skłonienia pacjenta do podjęcia działań, w tym niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku jego wystąpienia.
- Instrukcję informującą o konieczności posiadania karty pacjenta zawsze przy sobie oraz udostępniania jej fachowym pracownikom ochrony zdrowia zaangażowanym w opiekę nad pacjentem (tj. pracownikom ochrony zdrowia udzielającym pomocy medycznej w nagłych przypadkach itd.).
- Informację dla fachowych pracowników ochrony zdrowia zaangażowanych w leczenie pacjenta na temat ryzyka CRS i ICANS wynikającego z leczenia produktem leczniczym Columvi.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny przedstawi zaktualizowany raport z badania klinicznego z okresu obserwacji trwającego co najmniej 2 lata od czasu zakończenia leczenia przez ostatniego pacjenta włączonego do pierwotnej populacji bezpieczeństwa w badaniu NP30179 w ramach procedury EMEA/H/C/005751/0000.	IV kwartał 2024
W celu przedstawienia dalszych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania głofitamabu w leczeniu DLBCL podmiot odpowiedzialny przekaże wyniki badania GO41944, otwartego, wieloośrodkowego badania III fazy z randomizacją, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania głofitamabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną w porównaniu ze stosowaniem rytuksymabu w skojarzeniu z gemcytabiną i oksaliplatyną u pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL.	III kwartał 2024

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
glofitamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 2,5 mg glofitamabu w postaci roztworu o stężeniu 1 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
2,5 mg/2,5 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1742/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Columvi 2,5 mg jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
glofitamab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

iv. po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 mg/2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
glofitamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka o pojemności 10 ml zawiera 10 mg glofitamabu w postaci roztworu o stężeniu 1 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
10 mg/10 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1742/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Columvi 10 mg jałowy koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
glofitamab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

iv. po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/10 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji glofitamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
 - Lekarz przekaze pacjentowi Kartę Pacjenta. Należy przeczytać ją uważnie i stosować się do instrukcji w niej zawartych. Należy posiadać Kartę Pacjenta zawsze przy sobie.
 - Należy zawsze okazać Kartę Pacjenta lekarzowi lub pielęgniarce podczas wizyty lub podczas pobytu w szpitalu.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Columvi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Columvi
3. Jak stosować lek Columvi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Columvi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Columvi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Columvi

Lek Columvi jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną glofitamab.

W jakim celu stosuje się lek Columvi

Lek Columvi stosuje się w leczeniu dorosłych z nowotworem zwanym „chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B” (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). Jest stosowany, gdy nowotwór:

- powrócił (nawrócił) lub
- nie odpowiadał na poprzednio stosowane leczenie.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest nowotworem części układu odpornościowego (obrony organizmu).

- Dotyczy pewnego rodzaju białych krwinek zwanych „limfocytami B”.
- W przypadku DLBCL, limfocyty B namnażają się w sposób niekontrolowany i gromadzą w tkankach.

Jak działa lek Columvi

Glofitamab, substancja czynna zawarta w leku Columvi, jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, rodzajem białka, które przyłącza się do dwóch określonych miejsc docelowych w organizmie. Ten lek przyłącza się do określonego białka na powierzchni limfocytów B, w tym nowotworowych limfocytów B, a także do innego białka na powierzchni limfocytów T (innego rodzaju białych krwinek). Aktywuje to limfocyty T i prowadzi do ich namnażania. To w rezultacie powoduje zniszczenie limfocytów B, w tym nowotworowych limfocytów B.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Columvi

Kiedy nie stosować leku Columvi

- jeśli pacjent ma uczulenie na glofitamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma uczulenie na obinutuzumab, który jest innym lekiem podawanym przed rozpoczęciem leczenia lekiem Columvi (patrz również punkt 3 „Jak stosować lek Columvi”) lub jakiegokolwiek inny składnik tego leku

W przypadku wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Columvi należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Columvi należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- u pacjenta występuje zakażenie
- u pacjenta występuje długotrwałe (przewlekłe) zakażenie lub zakażenie, które powraca (nawracające)
- u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami, wątrobą lub sercem
- pacjent planuje szczepienie w najbliższej przyszłości

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy porozmawiać o tym z lekarzem przed zastosowaniem leku Columvi.

Należy zwrócić uwagę na ciężkie działania niepożądane.

Niektóre działania niepożądane leku Columvi są ciężkie i mogą zagrażać życiu. Mogą one wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia lekiem Columvi.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli podczas stosowania leku Columvi u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych. Objawy każdego z działań niepożądanych wymieniono w punkcie 4.

- **Zespół uwalniania cytokin:** stan nadmiernej reakcji zapalnej związany ze stosowaniem leków pobudzających limfocyty T, charakteryzujący się występowaniem gorączki i zaburzeniem czynności wielu narządów organizmu. Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu uwalniania cytokin po podaniu leku Columvi w trakcie cyklu 1. (patrzy punkt 3 „Jak stosować lek Columvi”). Konieczne jest ścisłe monitorowanie pacjenta. Przed każdą infuzją pacjent może otrzymać leki, które pomogą zmniejszyć możliwe objawy niepożądane zespołu uwalniania cytokin.
- **Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego:** wpływ na układ nerwowy. Objawami są: uczucie splątania, dezorientacji, mniejsza czujność, drgawki lub trudności w pisaniu i (lub) mówieniu. Konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta.

- **Zespół rozpadu guza:** u niektórych osób może wystąpić nietypowe stężenie niektórych soli we krwi (takich jak potas i kwas moczowy) – spowodowane szybkim rozpadem komórek nowotworowych w trakcie leczenia. Lekarz lub pielęgniarka wykonają badania krwi, aby sprawdzić pacjenta pod kątem tego schorzenia. Przed każdą infuzją pacjent powinien być właściwie nawodniony i może otrzymać leki, które pomogą zmniejszyć duże stężenie kwasu moczowego. Może to pomóc w zmniejszeniu możliwych objawów niepożądanych zespołu rozpadu guza.
- **Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*):** reakcja na określone leki, które oddziałują na układ odpornościowy, której objawy są podobne do pogorszenia przebiegu nowotworu.
- **Zakażenia:** mogą wystąpić objawy zakażenia, które mogą być różne w zależności od miejsca występowania zakażenia w organizmie.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia lub podejrzenia któregośkolwiek z powyższych objawów.

Lekarz może:

- podać pacjentowi inne leki w celu zmniejszenia objawów i zapobiegania powikłaniom,
- przerwać leczenie na krótki okres lub
- trwale przerwać leczenie.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, że leku Columvi nie badano w tej grupie wiekowej.

Lek Columvi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych.

Ciąża i antykoncepcja

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie należy podawać leku Columvi pacjentce w ciąży. Jest to spowodowane faktem, że lek Columvi może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Columvi i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Columvi, powinna niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Columvi i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Jest to spowodowane faktem, iż nie wiadomo czy ten lek może przenikać do mleka kobiecego i być szkodliwy dla dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Columvi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie jakichkolwiek urządzeń lub maszyn.

Nie należy prowadzić pojazdów ani posługiwać się narzędziami lub obsługiwać maszyn przez co najmniej 48 godzin po przyjęciu każdej z pierwszych dwóch dawek leku Columvi lub jeśli wystąpią objawy zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (takie jak uczucie splątania, dezorientacji, mniejsza czujność, drgawki lub trudności w pisaniu i (lub)

mówieniu) i (lub) objawy zespołu uwalniania cytokin (takie jak gorączka, szybkie bicie serca, zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, dreszcze lub duszność). Jeśli u pacjenta obecnie występują powyższe objawy, należy unikać takich czynności i skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. Więcej informacji na temat działań niepożądanych zamieszczono w punkcie 4.

Lek Columvi zawiera polisorbaty

Ten lek zawiera 1,25 mg polisorbatu 20 w każdej 2,5 ml fiolce oraz 5 mg polisorbatu 20 w każdej 10 ml fiolce, co odpowiada 0,5 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Columvi

Lek Columvi jest podawany w szpitalu lub poradni lekarskiej pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Leki podawane przed leczeniem lekiem Columvi

- **Na siedem dni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Columvi** pacjentowi zostanie podany obinutuzumab, inny lek stosowany w celu zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi.
- **Na 30 do 60 minut przed podaniem leku Columvi** pacjentowi mogą być podane inne leki pomagające zmniejszyć reakcje związane z wystąpieniem zespołu uwalniania cytokin (premedykacja). Tymi lekami mogą być:
 - Kortykosteroid, taki jak deksametazon
 - Lek zmniejszający gorączkę, taki jak paracetamol
 - Lek przeciwhistaminowy, taki jak difenhydramina

Jaka dawka leku Columvi i jak często będzie podawana

Pacjent może otrzymać do 12 cykli leczenia lekiem Columvi. Każdy cykl trwa 21 dni. W trakcie pierwszych dwóch cykli lekarz rozpocznie leczenie lekiem Columvi od małej dawki i będzie ją stopniowo zwiększał do pełnej dawki.

Typowy schemat dawkowania przedstawiono poniżej.

Cykl 1: obejmuje leczenie wstępne i 2 małe dawki leku Columvi podawane w ciągu 21 dni:

- Dzień 1. – leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu
- Dzień 8. – początkowa dawka leku Columvi wynosząca 2,5 mg
- Dzień 15. – średnia dawka leku Columvi wynosząca 10 mg

Cykl 2. do cyklu 12.: obejmuje tylko jedną dawkę podawaną w ciągu 21 dni:

- Dzień 1. – pełna dawka leku Columvi wynosząca 30 mg

W jaki sposób jest podawany lek Columvi i jak monitorować leczenie

Lek Columvi jest podawany w postaci kroplówki do żyły (infuzji dożylniej). Lekarz dostosuje czas trwania infuzji do odpowiedzi pacjenta na leczenie.

- Pierwsza infuzja będzie podawana przez 4 godziny. Podczas pierwszej infuzji i do 10 godzin po jej zakończeniu lekarz będzie dokładnie monitorował pacjenta. Ma to na celu obserwację jakichkolwiek objawów podmiotowych i przedmiotowych zespołu uwalniania cytokin.
- Podczas kolejnych infuzji lekarz może wymagać obserwacji pacjenta po zakończeniu infuzji. Będzie to konieczne, jeśli przy podaniu poprzedniej dawki u pacjenta wystąpiły umiarkowane lub ciężkie objawy zespołu uwalniania cytokin.
- Jeśli po podaniu 3 dawek u pacjenta nie wystąpiły żadne objawy zespołu uwalniania cytokin, lekarz może podawać kolejne infuzje w ciągu 2 godzin.

Pominięcie zastosowania leku Columvi

Jeśli pacjent opuści wizytę z podaniem dawki leku, należy natychmiast udać się na kolejną wizytę. Aby leczenie było w pełni skuteczne bardzo ważne jest, by nie pomijać dawki leku.

Przed przerywaniem stosowania leku Columvi

Należy porozmawiać z lekarzem przed przerywaniem leczenia. Przerwanie leczenia może pogorszyć stan pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych – pacjent może wymagać pilnej interwencji medycznej.

- **Zespół uwalniania cytokin (bardzo często):** objawy mogą obejmować, lecz nie ograniczają się do gorączki, szybkiego bicia serca, zawrotów głowy lub uczucia oszołomienia, nudności, bólu głowy, wysypki, dezorientacji, dreszczy, duszności
- **Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (często):** objawami mogą być m.in. splątanie, dezorientacja, mniejsza czujność, drgawki lub trudności w pisaniu i (lub) mówieniu
- **Zakażenia (bardzo często):** objawy mogą obejmować, lecz nie ograniczają się do gorączki, dreszczy, trudności w oddychaniu, piekącego bólu podczas oddawania moczu
- **Reakcja typu *tumour flare* (bardzo często):** objawy mogą obejmować, lecz nie ograniczają się do tkliwości i opuchnięcia węzłów chłonnych, bólu w klatce piersiowej, niemożności swobodnego oddychania, bólu w miejscu występowania guza
- **Zespół rozpadu guza (często):** objawy mogą obejmować, lecz nie ograniczają się do osłabienia, duszności, uczucia splątania, nieregularnego bicia serca, skurczów mięśni

Inne działania niepożądane

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli wystąpią lub nasilą się którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- widoczne w wynikach badań krwi zmniejszenie liczby:
 - neutrofili (rodzaj białych krwinek; neutropenia), co może powodować gorączkę lub jakiekolwiek objawy zakażenia
 - czerwonych krwinek (niedokrwistość), co może powodować zmęczenie, złe samopoczucie i bladość skóry
 - płytek krwi (rodzaju krwinek; trombocytopenia), co może powodować zasinienia lub krwawienie
- gorączka
- widoczne w wynikach badań krwi małe stężenie fosforanów, magnezu, wapnia lub potasu
- wysypka
- zaparcie
- biegunka
- nudności

- zakażenia wirusowe, takie jak zakażenie płuc, półpasiec
- ból głowy

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- widoczne w badaniach krwi małe stężenie sodu, co może powodować zmęczenie, drżenie mięśni lub skurcze
- widoczne w badaniach krwi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny (żółta substancja we krwi), co może powodować zażółcenie skóry lub oczu i ciemne zabarwienie moczu
- zakażenia bakteryjne, takie jak zakażenie dróg moczowych, zakażenie żołądka lub jego okolic
- zakażenie grzybicze
- zakażenia nosa i gardła (zakażenia górnych dróg oddechowych)
- zakażenia płuc, takie jak zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc (zakażenia dolnych dróg oddechowych), które mogą powodować gorączkę, kaszel i trudności w oddychaniu
- zatrucie krwi (sepsa), które może powodować gorączkę, dreszcze i dezorientację
- widoczne w badaniach krwi zmniejszenie liczby limfocytów (rodzaju białych krwinek; limfopenia)
- gorączka z towarzyszącą jej zmniejszoną liczbą neutrofilów (gorączka neutropeniczna)
- wymioty
- krwawienie z żołądka lub jelita (krwotok żołądkowo-jelitowy), które może powodować smoliste stolce lub krwawe wymioty
- dezorientacja
- drżenie
- senność

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- obrzęk rdzenia kręgowego (zapalenie rdzenia kręgowego), co może powodować słabość mięśni i drętwienie

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią lub nasilą się którekolwiek z wymienionych wyżej działań niepożądanych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Columvi

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i właściwe usuwanie jakichkolwiek niewykorzystanych pozostałości. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Nie podawać leku, jeśli roztwór jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Columvi

- Substancją czynną leku jest glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: każda fiolka zawiera 2,5 miligrama glofitamabu (w 2,5 ml koncentratu) w postaci roztworu o stężeniu 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: każda fiolka zawiera 10 miligramów glofitamabu (w 10 ml koncentratu) w postaci roztworu o stężeniu 1 mg/ml.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, sacharoza, polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Columvi zawiera polisorbaty”).

Jak wygląda lek Columvi i co zawiera opakowanie

Lek Columvi koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem w szklanej fiolce.

Każde opakowanie leku Columvi zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Columvi można podawać z użyciem worka infuzyjnego lub strzykawki do infuzji dożylniej.

Produkt leczniczy Columvi musi być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną. Produktu leczniczego Columvi nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Columvi przed podaniem, patrz poniżej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

- Produkt leczniczy Columvi nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.
- Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy Columvi musi być rozcieńczony z użyciem techniki aseptycznej przez fachowy personel medyczny.
- Nie wstrząsać fiolką. Przed podaniem należy obejrzeć fiolkę z produktem leczniczym Columvi, czy nie zawiera cząstek stałych lub przebarwień. Produkt leczniczy Columvi jest bezbarwnym, przejrzystym roztworem. Jeśli roztwór jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki, należy wyrzucić fiolkę.
- Przy użyciu sterylnej igły i strzykawki pobrać i usunąć z worka infuzyjnego odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), jak opisano w tabeli 1.
- Za pomocą sterylnej igły i strzykawki pobrać z fiolki wymaganą objętość koncentratu produktu leczniczego Columvi potrzebną do przygotowania zamierzonej dawki i rozcieńczyć w worku infuzyjnym (patrz tabela 1). Wyrzucić niewykorzystaną część leku, która pozostała w fiolce.
- Końcowe stężenie głofitamabu po rozcieńczeniu powinno wynosić od 0,1 mg/ml do 0,6 mg/ml.
- Delikatnie odwracać worek infuzyjny w celu wymieszania roztworu, aby uniknąć nadmiernego wytworzenia piany. Nie wstrząsać.
- Obejrzeć worek infuzyjny, czy nie zawiera cząstek stałych i wyrzucić go, jeśli zawiera cząstki.
- Przed rozpoczęciem infuzji dożylniej zawartość worka infuzyjnego należy przechowywać w temperaturze pokojowej (25°C).
- Podczas podawania produktu leczniczego Columvi przy użyciu strzykawki do infuzji należy pobrać całą zawartość worka infuzyjnego do strzykawki. Do przygotowania dawki do infuzji z użyciem pompy strzykawkowej można również zastosować metodę dwóch strzykawek z użyciem łącznika.

Tabela 1: Rozcieńczanie produktu leczniczego Columvi do infuzji

Dawka produktu leczniczego Columvi przeznaczona do podania	Wielkość worka infuzyjnego	Objętość roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), którą należy pobrać i usunąć	Objętość produktu leczniczego Columvi, którą należy dodać
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

Podanie

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylniej.

Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Produkt leczniczy należy podawać w postaci infuzji dożylnej przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną za pomocą worka infuzyjnego lub strzykawki do infuzji dożylnej, w obu przypadkach z użyciem pompy, przez maksymalnie 8 godzin.

Worek infuzyjny lub strzykawka z produktem leczniczym Columvi mogą zostać opróżnione przed osiągnięciem zalecanego czasu trwania infuzji. Aby zapewnić podanie całej dawki produktu leczniczego Columvi, należy przepłukać linię infuzyjną, zastępując opróżniony worek infuzyjny lub strzykawkę z produktem leczniczym Columvi workiem infuzyjnym lub strzykawką zawierającymi roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), podłączonych do tej samej linii infuzyjnej. Infuzję należy kontynuować z tą samą szybkością aż do osiągnięcia zalecanego czasu trwania infuzji.

Niezgodności farmaceutyczne

Do rozcieńczania produktu leczniczego Columvi należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%), ponieważ nie badano innych rozpuszczalników.

Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) produkt leczniczy Columvi zachowuje zgodność z workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE), polipropylenu (PP) i poliolefin innych niż PVC. Po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy Columvi zachowuje zgodność z workami infuzyjnymi wykonanymi z PVC.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 4,5 mg/ml (0,45%) produkt leczniczy Columvi wykazuje zgodność ze strzykawkami wykonanymi z PP.

Nie zaobserwowano niezgodności z zestawami infuzyjnymi, których powierzchnie kontaktu z lekiem są wykonane z poliuretanu (PUR), PVC, PE, polibutadienu (PBD), polieterouretanu (PEU), poliwęglanu (PC), silikonu, politetrafluoroetylenu (PTFE) lub styrenu akrylonitrylo-butadienowego (ABS) oraz membranami zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem wykonanymi z polieterosulfonu (PES) lub polisulfonu. Zastosowanie zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem jest opcjonalne.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylnej

Wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres maksymalnie 72 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C i 24 godzin w temperaturze 30°C, po czym maksymalny czas infuzji wynosi 8 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w miejscu użycia odpowiada użytkownik i zwykle nie powinno trwać to dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Usuwanie

Fiolka zawierająca produkt leczniczy Columvi jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane leki lub ich pozostałości powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi wymogami.