

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Columvi 2,5 mg koncentrát na infúzny roztok
Columvi 10 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Columvi 2,5 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s 2,5 ml koncentráta obsahuje 2,5 mg glofitamabu v koncentrácii 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrát na infúzny roztok

Každá injekčná liekovka s 10 ml koncentráta obsahuje 10 mg glofitamabu v koncentrácii 1 mg/ml.

Glofitamab je humanizovaná bišpecifická anti-CD20/anti-CD3 monoklonálna protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s 2,5 ml lieku Columvi obsahuje 1,25 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 20.
Každá injekčná liekovka s 10 ml lieku Columvi obsahuje 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 20.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Bezfarebný, číry roztok s pH 5,5 a osmolalitou 270 – 350 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym, inak nešpecifikovaným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (*Diffuse Large B-cell Lymphoma*, DLBCL), ktorí sú nevhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT).

Columvi v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Columvi musí byť podávaný iba pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s nádorovým ochorením a ktorý má prístup k vhodnému

medicínskemu vybaveniu na zvládnutie závažných reakcií súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a syndrómom neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Pred podaním infúzie lieku Columvi v 1. a 2. cykle musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS. Musí byť zaistený prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od použitia predchádzajúcej dávky tocilizumabu (pozri časť 4.4).

Predliečba obinutuzumabom

Všetci pacienti v štúdií NP30179 a štúdií GO41944 (STARGLO) dostali jednorazovú 1 000 mg dávku obinutuzumabu ako predliečbu na 1. deň 1. cyklu (7 dní pred začiatkom liečby liekom Columvi) na zníženie počtu cirkulujúcich a lymfoidných B-lymfocytov (pozri tabuľku 2, *Oneskorené alebo vynechané dávky*, a časť 5.1).

Obinutuzumab bol podávaný intravenóznou infúziou rýchlosťou 50 mg/h. Rýchlosť infúzie sa zvyšovala v prírastkoch o 50 mg/h každých 30 minút do maximálnej rýchlosti 400 mg/h.

Oboznámte sa s úplnými informáciami o premedikácii, príprave a podávaní obinutuzumabu a o zvládnutí nežiaducich reakcií na obinutuzumab uvedenými v informáciách o lieku s obsahom obinutuzumabu.

Premedikácia a profylaxia

Profylaxia syndrómu uvoľnenia cytokínov

Columvi má byť podávaný dostatočne hydratovaným pacientom. V tabuľke 1 je uvedená odporúčaná premedikácia pre CRS (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1. Premedikácia pred infúziou lieku Columvi

Cyklus liečby (deň)	Pacienti vyžadujúci premedikáciu	Premedikácia	Podanie
1. cyklus (8. deň, 15. deň); 2. cyklus (1. deň); 3. cyklus (1. deň)	Všetci pacienti	20 mg intravenózný dexametazón ¹	Ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou lieku Columvi
		Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou lieku Columvi
		Antihistaminikum ³	
Všetky nasledujúce infúzie	Všetci pacienti	Perorálne analgetikum/antipyretikum ²	Aspoň 30 minút pred infúziou lieku Columvi
		Antihistaminikum ³	
	Pacienti, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS	20 mg intravenózný dexametazón ^{1, 4}	Ukončené aspoň 1 hodinu pred infúziou lieku Columvi

¹ Ak pacient netoleruje dexametazón alebo dexametazón nie je dostupný, podajte 100 mg prednizónu/prednizolónu alebo 80 mg metylprednizolónu.

² Napríklad 1 000 mg paracetamolu.

³ Napríklad 50 mg difenhydramínu.

⁴ Má byť podaný navyše k premedikácii požadovanej u všetkých pacientov.

Profylaxia infekcií

Odporúča sa profylaxia na zníženie rizika infekcie (pozri časť 4.4).

U pacientov so zvýšeným rizikom zvážte profylaxiu cytomegalovírusových (CMV) infekcií, herpesvírusových infekcií, pneumónie spôsobenej *Pneumocystis jirovecii* a iných oportúnnych infekcií (pozri časť 4.8).

Dávkovanie

Dávkovanie lieku Columvi sa začína schémou s postupným zvýšením (*step-up*) dávky (ktorá je navrhnutá na zníženie rizika vzniku CRS), vedúcej k odporúčanej dávke 30 mg.

Schéma s postupným zvýšením dávky lieku Columvi v monoterapii

Columvi musí byť podávaný intravenóznou infúziou podľa schémy s postupným zvýšením dávky vedúcej k odporúčanej dávke 30 mg (ako je uvedené v tabuľke 2), a to po skončení predliečby obinutuzumabom na 1. deň 1. cyklu. Každý cyklus trvá 21 dní.

Tabuľka 2. Schéma s postupným zvýšením dávky lieku Columvi v monoterapii pre pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL

Cyklus liečby, deň		Dávka lieku Columvi	Dĺžka trvania infúzie
1. cyklus (predliečba a postupne zvýšená dávka)	1. deň	Predliečba obinutuzumabom 1 000 mg ¹	
	8. deň	2,5 mg	4 hodiny ²
	15. deň	10 mg	
2. cyklus	1. deň	30 mg	2 hodiny ³
3. až 12. cyklus	1. deň	30 mg	

¹ Prečítajte si odsek „Predliečba obinutuzumabom“ uvedený vyššie.

² U pacientov, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke lieku Columvi vyskytol CRS, môže byť trvanie infúzie predĺžené až na 8 hodín (pozri časť 4.4).

³ Podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára, ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná. Ak sa u pacienta pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS, dĺžka trvania infúzie má byť 4 hodiny.

Schéma s postupným zvýšením dávky v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou

Columvi musí byť podávaný intravenóznou infúziou podľa schémy s postupným zvýšením dávky vedúcej k odporúčanej dávke 30 mg (ako je uvedené v tabuľke 3), a to po skončení predliečby obinutuzumabom na 1. deň 1. cyklu.

Columvi sa podáva v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou v 1. – 8. cykle a ako monoterapia v 9. – 12. cykle. Každý cyklus trvá 21 dní.

Tabuľka 3. Schéma s postupným zvýšením dávky v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou pre pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL

Cyklus liečby, deň		Dávka Columvi (trvanie infúzie)	Dávka gemcitabínu	Dávka oxaliplatiny
1. cyklus (predliečba a postupne zvýšená dávka)	1. deň	Predliečba obinutuzumabom 1 000 mg ^a		
	2. deň	--	1 000 mg/m ² ^b	100 mg/m ² ^b
	8. deň	2,5 mg (4 hodiny) ^c	--	--
	15. deň	10 mg (4 hodiny) ^c		
2. cyklus	1. deň	30 mg (4 hodiny) ^{c,d}	1 000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
3. až 8. cyklus	1. deň	30 mg (2 hodiny) ^{d,e}	1 000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
9. až 12. cyklus	1. deň	30 mg (2 hodiny) ^e	--	--

^a Prečítajte si odsek „Predliečba obinutuzumabom“ uvedený vyššie.

^b 1.-8. cyklus: Podajte gemcitabín pred oxaliplatinou.

^c U pacientov, u ktorých sa pri predchádzajúcej dávke lieku Columvi vyskytol CRS, môže byť trvanie infúzie predĺžené až na 8 hodín (pozri časť 4.4).

^d 2. – 8. cyklus: Podajte Columvi pred gemcitabínom a oxaliplatinou. Gemcitabín a oxaliplatina sa môžu podávať v 1. alebo 2. deň.

^e Podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára sa trvanie infúzie môže skrátiť na 2 hodiny, ak bola predchádzajúca infúzia dobre tolerovaná. Ak sa u pacienta pri predchádzajúcej dávke vyskytol CRS, trvanie infúzie sa má udržať na 4 hodinách.

Sledovanie pacientov

- Keď sa Columvi podáva ako monoterapia, u pacientov sa musia sledovať prejavy a príznaky možného CRS počas podávania všetkých infúzií lieku Columvi a aspoň 10 hodín po skončení infúzie prvej dávky lieku Columvi (2,5 mg na 8. deň 1. cyklu) (pozri časť 4.8).
- Keď sa Columvi podáva v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou, u pacientov sa musia sledovať prejavy a príznaky možného CRS počas podávania všetkých infúzií lieku Columvi a 4 hodiny po skončení infúzie prvej dávky lieku Columvi (2,5 mg na 8. deň 1. cyklu) (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa pri predchádzajúcej infúzii vyskytol CRS $\geq$ 2. stupňa závažnosti, majú byť sledovaní po skončení infúzie (pozri tabuľku 4 v časti 4.2).

U všetkých pacientov sa musia sledovať prejavy a príznaky možného CRS a syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) po podaní lieku Columvi.

Všetci pacienti musia byť poučení o riziku, prejavoch a príznakoch CRS a ICANS a upozomení, aby okamžite kontaktovali lekára, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky CRS a/alebo ICANS (pozri časť 4.4).

Dĺžka trvania liečby

Liečba liekom Columvi v monoterapii je odporúčaná počas maximálne 12 cyklov alebo až do progresie ochorenia alebo vzniku nezvládnuteľnej toxicity podľa toho, čo nastane skôr. Každý cyklus trvá 21 dní.

Liečba liekom Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou sa odporúča počas 8 cyklov, po ktorých nasledujú 4 cykly monoterapie liekom Columvi, celkovo maximálne 12 cyklov liečby liekom Columvi, alebo až do progresie ochorenia alebo vzniku nezvládnuteľnej toxicity, podľa toho, čo nastane skôr. Každý cyklus trvá 21 dní.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Počas postupného zvýšenia dávky (dávka podávaná raz za týždeň):

- Ak sa po predliečbe obinutuzumabom podanie 2,5 mg dávky lieku Columvi oneskorí o viac ako 1 týždeň, zopakujte predliečbu obinutuzumabom.
- Ak je po podaní 2,5 mg dávky alebo 10 mg dávky lieku Columvi interval bez liečby liekom Columvi v rozmedzí od 2 týždňov do 6 týždňov, zopakujte podanie predchádzajúcej tolerovanej dávky lieku Columvi a potom pokračujte v plánovanom postupnom zvýšení dávky.
- Ak je po podaní 2,5 mg dávky alebo 10 mg dávky lieku Columvi interval bez liečby liekom Columvi dlhší ako 6 týždňov, zopakujte predliečbu obinutuzumabom a postupné zvýšenie dávky lieku Columvi (pozri 1. cyklus v tabuľke 2 a tabuľke 3).

Po 2. cykle (30 mg dávka):

- Ak je medzi cyklami interval bez liečby liekom Columvi dlhší ako 6 týždňov, zopakujte predliečbu obinutuzumabom a postupné zvýšenie dávky lieku Columvi (pozri 1. cyklus v tabuľke 2 a tabuľke 3) a potom pokračujte v plánovanom cykle liečby (30 mg dávka).

Úpravy dávky

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky lieku Columvi.

Liečba syndrómu uvoľnenia cytokínov

CRS má byť identifikovaný na základe klinického obrazu (pozri časti 4.4 a 4.8). Je potrebné zistiť, či u pacientov neexistujú iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie, akými sú napríklad infekcie alebo sepsa. Ak je podozrenie na CRS, má byť liečený v súlade s odporúčaniami na liečbu CRS založenými na skórovacom systéme Americkej spoločnosti pre transplantáciu a bunkovú liečbu (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Stupne závažnosti CRS podľa ASTCT a odporúčania na liečbu CRS

Stupeň závažnosti ¹	Liečba CRS	Ďalšia plánovaná infúzia lieku Columvi
1. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Prerušte podávanie infúzie a liečte príznaky • Infúziu znovu začnite podávať zníženou rýchlosťou, keď príznaky odznejú • Ak sa príznaky znovu vyskytnú, podávanie tejto infúzie ukončite Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Liečte príznaky Ak CRS trvá viac ako 48 hodín po symptomatickej liečbe: • Zvážte podávanie kortikosteroidov³ • Zvážte podávanie tocilizumabu⁴ Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 5.	• Uistite sa, že príznaky odzneli aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou • Zvážte zníženú rýchlosť podávania infúzie²
2. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia nevyžadujúca vazopresoriká a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s nízkym prietokom pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov) alebo voľným pridržaním aplikátora kyslíka pred nosom a ústami (<i>blow-by</i>)	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Prerušte podávanie tejto infúzie a liečte príznaky • Podávajte kortikosteroidy³ • Zvážte podávanie tocilizumabu⁴ Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Liečte príznaky • Podávajte kortikosteroidy³ • Zvážte podávanie tocilizumabu⁴ Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 5.	• Uistite sa, že príznaky odzneli aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou • Zvážte zníženú rýchlosť podávania infúzie² • Sledujte pacientov po podaní infúzie⁵
Pri 2. stupni: Použitie tocilizumabu Neprekročte 3 dávky tocilizumabu v období 6 týždňov. Ak tocilizumab predtým nebol použitý alebo ak bola použitá 1 dávka tocilizumabu v uplynulých 6 týždňoch: • Podajte prvú dávku tocilizumabu⁴ • Ak do 8 hodín nenastane žiadne zlepšenie, podajte druhú dávku tocilizumabu⁴ • Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívnu anticytokínovú liečbu a/alebo alternatívnu imunosupresívnu liečbu Ak boli použité 2 dávky tocilizumabu v uplynulých 6 týždňoch: • Podajte iba jednu dávku tocilizumabu⁴ • Ak do 8 hodín nenastane žiadne zlepšenie, zvážte alternatívnu anticytokínovú liečbu a/alebo alternatívnu imunosupresívnu liečbu		

Stupeň závažnosti ¹	Liečba CRS	Ďalšia plánovaná infúzia lieku Columvi
3. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca vazopresorikum (s vazopresínom alebo bez neho) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka s vysokým prietokom pomocou nosovej kanyly (tzv. kyslíkových okuliarov), tvárovej masky, masky bez spätného vdychovania alebo Venturiho masky	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie: • Prerušte podávanie tejto infúzie a liečte príznaky • Podávajte kortikosteroidy³ • Podávajte tocilizumab⁴ Ak sa CRS vyskytne po podaní infúzie: • Liečte príznaky • Podávajte kortikosteroidy³ • Podávajte tocilizumab⁴ Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 5.	• Uistite sa, že príznaky odznali aspoň 72 hodín pred ďalšou infúziou • Zvážte zníženú rýchlosť podávania infúzie² • Sledujte pacientov po podaní infúzie⁵ • Ak sa pri nasledujúcej infúzii znovu vyskytne CRS ≥ 3. stupňa, ihneď zastavte podávanie infúzie a natrvalo ukončite liečbu liekom Columvi
4. stupeň Horúčka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a/alebo hypotenzia vyžadujúca viaceré vazopresoriká (okrem vazopresínu) a/alebo hypoxia vyžadujúca podávanie kyslíka pomocou pretlakovej ventilácie (napr. ventilácia s kontinuálnym pretlakom v dýchacích cestách [<i>continuous positive airway pressure</i> , CPAP], ventilácia s dvojúrovňovým pretlakom v dýchacích cestách [<i>biphasic positive airway pressure</i> , BiPAP], intubácia a mechanická ventilácia)	Ak sa CRS vyskytne počas podávania infúzie alebo po podaní infúzie: • Natrvalo ukončite liečbu liekom Columvi a liečte príznaky • Podávajte kortikosteroidy³ • Podávajte tocilizumab⁴ Pri CRS so súbežným ICANS, pozri tabuľku 5.	

Stupeň závažnosti ¹	Liečba CRS	Ďalšia plánovaná infúzia lieku Columvi
Pri 3. stupni a 4. stupni: Použitie tocilizumabu Neprekročte 3 dávky tocilizumabu v období 6 týždňov. Ak tocilizumab predtým nebol použitý alebo ak bola použitá 1 dávka tocilizumabu v uplynulých 6 týždňoch: • Podajte prvú dávku tocilizumabu⁴ • Ak do 8 hodín nenastane žiadne zlepšenie alebo dôjde k rýchlej progresii CRS, podajte druhú dávku tocilizumabu⁴ • Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte alternatívnu anticytokínovú liečbu a/alebo alternatívnu imunosupresívnu liečbu Ak boli použité 2 dávky tocilizumabu v uplynulých 6 týždňoch: • Podajte iba jednu dávku tocilizumabu⁴ • Ak do 8 hodín nenastane žiadne zlepšenie alebo dôjde k rýchlej progresii CRS, zvážte alternatívnu anticytokínovú liečbu a/alebo alternatívnu imunosupresívnu liečbu		

¹ Kritériá skórovacieho systému ASTCT (Lee 2019).

² Trvanie infúzie môže byť predĺžené až na 8 hodín, ak je to vhodné pre daný cyklus (pozri tabuľku 2).

³ Kortikosteroidy (napr. 10 mg intravenózneho dexametazónu, 100 mg intravenózneho prednizolónu, 1 - 2 mg/kg intravenózneho metylprednizolónu denne alebo ekvivalentného lieku).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenózne (nemá sa prekročiť 800 mg), ako bol podávaný v štúdiu NP30179.

⁵ Pozri časť 4.8 ohľadom frekvencie a času do nástupu CRS $\geq$ 2. stupňa po podaní 10 mg a 30 mg dávok lieku Columvi.

Liečba syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS)

Pri prvom prejave ICANS zvážte podľa druhu a závažnosti podpornú liečbu, posúdenie neurológom a vysadenie lieku Columvi (pozri tabuľku 5). Vylúčte iné príčiny neurologických príznakov. Ak existuje podozrenie na ICANS, má sa liečiť podľa odporúčaní uvedených v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Stupne závažnosti ICANS a odporúčania na liečbu

Stupeň závažnosti ¹	Sprievodné príznaky ²	Liečba ICANS	
		Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
1. stupeň	Skóre ICE ³ 7 až 9 Alebo znížená úroveň vedomia ⁴ : spontánne prebudenie	• Liečte CRS podľa tabuľky 4. • Sledujte neurologické príznaky a zvažte konzultáciu a posúdenie neurológom, podľa uváženia lekára.	• Sledujte neurologické príznaky a zvažte konzultáciu a posúdenie neurológom, podľa uváženia lekára.
		Pozastavte liečbu liekom Columvi, kým ICANS neodznie. Zvažte nesesatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov.	
2. stupeň	Skóre ICE ³ 3 až 6 Alebo znížená úroveň vedomia ⁴ : prebudenie na hlas	• Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 na liečbu CRS. • Ak po začatí liečby tocilizumabom nedôjde k žiadnemu zlepšeniu, podajte dexametazón⁵ v dávke 10 mg intravenózne každých 6 hodín, ak sa už neužívajú iné kortikosteroidy. Pokračujte v podávaní dexametazónu dovtedy, kým prejavy zodpovedajú najviac 1. stupňu, potom dávku postupne znižujte.	• Podávajte dexametazón⁵ v dávke 10 mg intravenózne každých 6 hodín. • Pokračujte v podávaní dexametazónu dovtedy, kým prejavy zodpovedajú najviac 1. stupňu, potom dávku postupne znižujte.
		Pozastavte liečbu liekom Columvi, kým ICANS neodznie. Zvažte nesesatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvažte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie posúdenie.	

Stupeň závažnosti ¹	Sprievodné príznaky ²	Liečba ICANS	
		Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
3. stupeň	Skóre ICE ³ 0 až 2 Alebo znížená úroveň vedomia ⁴ : prebudenie len na hmatové podnety Alebo záchvaty ⁴ , buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo odznie alebo • nekonvulzívne záchvaty na elektroencefalograme (EEG), ktoré ustúpia po intervencii, Alebo zvýšený intrakraniálny tlak: fokálny/miestny edém na nervovom zobrazovaní ⁴	• Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 na liečbu CRS. • Okrem toho podávajte dexametazón⁵ 10 mg intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a opakovanú dávku každých 6 hodín, ak sa už nepodávali iné kortikosteroidy. Pokračujte v podávaní dexametazónu dovtedy, kým prejavy zodpovedajú najviac 1. stupňa, potom dávku postupne znižujte.	• Podávajte dexametazón⁵ v dávke 10 mg intravenózne každých 6 hodín. • Pokračujte v podávaní dexametazónu dovtedy, kým prejavy zodpovedajú najviac 1. stupňa, potom dávku postupne znižujte.
		Pozastavte liečbu liekom Columvi, kým ICANS neodznie. V prípade udalostí ICANS 3. stupňa, ktoré sa nezlepšia do 7 dní, zvážte trvalé prerušenie liečby liekom Columvi. Zvážte nesedatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie posúdenie.	

Stupeň závažnosti ¹	Sprievodné príznaky ²	Liečba ICANS	
		Súbežný CRS	Bez súbežného CRS
4. stupeň	Skóre ICE ³ 0 Alebo znížená úroveň vedomia ⁴ , buď: - pacienta nie je možné prebudiť alebo potrebuje silné alebo opakované hmatové podnety na prebudenie, alebo - stupor alebo kóma; Alebo záchvaty ⁴ , buď: - život ohrozujúci predĺžený záchvat (> 5 minút) alebo - opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez návratu k východiskového stavu medzi záchvatmi; Alebo motorické nálezy ⁴ : - hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza; Alebo zvýšený intrakraniálny tlak/cerebrálny edém ⁴ s prejavmi/príznakmi, ako je: - difúzny cerebrálny edém na neurozobrazovaní alebo - decerebračná alebo dekortikačná rigidita, alebo - paréza 6. kraniálneho nervu, alebo - papiloedém alebo - Cushingova triáda	- Podávajte tocilizumab podľa tabuľky 4 na liečbu CRS. - Ako je uvedené vyššie, alebo zvážte podanie metylprednizolónu v dávke 1 000 mg denne intravenózne s prvou dávkou tocilizumabu a pokračujte v podaní metylprednizolónu v dávke 1 000 mg denne intravenózne počas 2 alebo viac dní.	- Podávajte dexametazón⁵ v dávke 10 mg intravenózne každých 6 hodín. - Pokračujte v podávaní dexametazónu dovtedy, kým prejavy zodpovedajú najviac 1. stupňa, potom dávku postupne znižujte. - Alternatívne zvážte podávanie metylprednizolónu 1 000 mg denne intravenózne počas 3 dní; ak sa symptómy zlepšia, postupujte v liečbe tak, ako je uvedené vyššie.
		Liečbu liekom Columvi natrvalo ukončite. Zvážte nesesatívne lieky proti záchvatom (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Podľa potreby zvážte konzultáciu s neurológom a ďalšími špecialistami na ďalšie posúdenie. V prípade zvýšeného vnútrokraniálneho tlaku/cerebrálneho edému sa riadte zavedenými liečebnými usmerneniami.	

¹ Kritériá stupňov závažnosti ICANS podľa ASTCT (Lee 2019).

² Liečba sa určuje najzávažnejšou udalosťou, ktorá sa nedá pripísať žiadnej inej príčine.

³ Ak je možné pacienta prebrať a je schopný absolvovať **hodnotenie encefalopatie súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy, ICE)**, vyhodnoťte:

Orientáciu (orientovaný, pokiaľ ide o rok, mesiac, mesto, nemocnicu = 4 body);

Pomenovanie (dokáže pomenovať 3 predmety, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body);

Splnenie príkazov (napr. „ukážte mi 2 prsty“ alebo „zavrite si oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod);

Písanie (dokáže napísať štandardnú vetu = 1 bod);

Pozornosť (počítanie od 100 nadol po desiatich = 1 bod).

Ak pacienta nie je možné prebrať z bezvedomia a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE,
(4.stupeň ICANS) = 0 bodov

⁴ Nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

⁵ Všetky odkazy na podávanie dexametazónu sú dexametazón alebo jeho ekvivalent.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > horná hranica referenčného rozpätia [*upper limit of normal*, ULN] až ≤ 1,5-násobok ULN alebo hodnota aspartáttransaminázy [AST] > ULN) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Columvi nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] 30 až < 90 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Columvi nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Columvi u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Columvi je len na intravenózne použitie.

Pred intravenóznym podaním musí zdravotnícky pracovník Columvi zriediť za použitia aseptickej techniky. Musí sa podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku.

Columvi sa nesmie podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku Columvi pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, obinutuzumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Oboznámte sa, prosím, so špecifickými kontraindikáciami týkajúcimi sa obinutuzumabu uvedenými v informáciách o lieku s obsahom obinutuzumabu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

CD20 negatívne ochorenie

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce pacientov s CD20 negatívnym DLBCL liečených liekom Columvi a je možné, že pacienti s CD20 negatívnym DLBCL môžu mať menší prínos z tejto liečby v porovnaní s pacientmi s CD20 pozitívnym DLBCL. U pacientov s CD20 negatívnym DLBCL sa majú zvážiť možné rizika a prínosy súvisiace s liečbou liekom Columvi.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

U pacientov, ktorým bol podávaný Columvi, bol hlásený CRS vrátane život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.8).

Najčastejšie prejavy CRS boli pyrexia, tachykardia, hypotenzia, zimnica a hypoxia. Reakcie súvisiace s infúziou môžu byť klinicky nerozlíšiteľné od prejavov CRS.

Väčšina prípadov CRS sa vyskytla po prvej dávke lieku Columvi. Po použití lieku Columvi boli hlásené zvýšené hodnoty funkčných pečefových testov (hodnoty AST a alaníntransaminázy [ALT] > 3-násobok ULN a/alebo hodnota celkového bilirubínu > 2-násobok ULN) súbežne s CRS (pozri časť 4.8).

Pacienti v štúdiách NP30179 a GO41944 (STARGLO) boli predliečení obinutuzumabom na zníženie počtu cirkulujúcich a lymfoidných B-lymfocytov, a to 7 dní pred začiatkom liečby liekom Columvi. Všetkým pacientom má byť podávaná premedikácia antipyretikom, antihistaminikom a glukokortikoidom (pozri tabuľku 1).

Pred podaním infúzie lieku Columvi v 1. a 2. cykle musí byť k dispozícii aspoň 1 dávka tocilizumabu na použitie v prípade CRS. Musí byť zaistený prístup k ďalšej dávke tocilizumabu do 8 hodín od použitia predchádzajúcej dávky tocilizumabu.

Keď sa Columvi podáva ako monoterapia, pacienti musia byť sledovaní počas všetkých infúzií lieku Columvi a aspoň 10 hodín po skončení prvej infúzie.

Keď sa Columvi podáva v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou, pacienti musia byť sledovaní počas všetkých infúzií lieku Columvi a 4 hodiny po skončení prvej infúzie.

Úplné informácie týkajúce sa sledovania nájdete v časti 4.2. Pacienti musia byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS (pozri *Kartu pacienta* nižšie).

Je potrebné zistiť, či u pacientov neexistujú iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie, akými sú napríklad infekcie alebo sepsa. CRS má byť liečený na základe klinického obrazu pacienta a v súlade s odporúčaniami na liečbu CRS uvedenými v tabuľke 4 (pozri časť 4.2).

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami

Po liečbe liekom Columvi sa vyskytli závažné, potenciálne život ohrozujúce alebo smrteľné prípady syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS), (pozri časť 4.8).

Nástup ICANS môže byť súbežný s CRS, po ústupe CRS alebo bez CRS. Klinické prejavy a príznaky ICANS môžu okrem iného zahŕňať zmätenosť, zníženú úroveň vedomia, dezorientáciu, záchvat, afáziu a dysgrafiú.

Po podaní lieku Columvi majú byť pacienti starostlivo sledovaní kvôli prejavom a príznakom ICANS a majú byť okamžite liečení. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc hneď, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky ICANS (pozri nižšie *kartu pacienta*).

Pri prvých prejavoch alebo príznakoch ICANS postupujte podľa usmernenia pre ICANS v tabuľke 5. Liečba liekom Columvi sa má pozastaviť alebo ukončiť natrvalo, podľa príslušného odporúčania.

Karta pacienta

Predpisujúci lekár musí informovať pacienta o riziku vzniku CRS a ICANS a prejavoch a príznakoch CRS a ICANS. Pacienti musia byť poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky CRS a ICANS. Pacientom má byť poskytnutá karta pacienta a majú byť poučení, aby túto kartu nosili vždy so sebou. Táto karta opisuje príznaky CRS a ICANS, ktorých výskyt vyžaduje, aby pacient vyhľadal okamžitú lekársku pomoc.

Interakcia so substrátmi CYP450

Počiatkové uvoľnenie cytokínov súvisiace so začiatkom liečby liekom Columvi by mohlo potlačiť aktivitu enzýmov CYP450 a viesť k výkyvom v koncentrácii súbežne podávaných liekov. Pacienti, ktorí sú liečení substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, majú byť po začatí liečby liekom Columvi sledovaní, pretože výkyvy v koncentrácii súbežne podávaných liekov môžu viesť k toxicite, k strate účinku alebo k nežiaducim udalostiam (pozri časť 4.5).

Závažné infekcie

U pacientov liečených liekom Columvi sa vyskytli závažné infekcie vrátane oportúnnych infekcií (pozri časť 4.8).

Columvi nesmie byť podávaný pacientom s aktívnou infekciou. Je potrebná obozretnosť, keď sa uvažuje o použití lieku Columvi u pacientov s chronickou alebo opakujúcou sa infekciou v anamnéze, u pacientov so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekcie, alebo u pacientov, ktorí sú po predchádzajúcej intenzívnej imunosupresívnej liečbe. Podávajte profylaktické antimikrobiálne látky tak, ako je to vhodné. Pred začiatkom liečby liekom Columvi a počas nej sa má u pacientov sledovať možný výskyt bakteriálnych, mykotických a nových alebo reaktivovaných vírusových infekcií a majú sa náležite liečiť.

Ak je prítomná aktívna infekcia, liečba liekom Columvi sa má dočasne prerušiť, kým infekcia neodznie. Pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu.

Počas liečby liekom Columvi bola hlásená febrilná neutropénia. U pacientov s febrilnou neutropéniou je potrebné zistiť, či u nich nie je prítomná infekcia, a majú sa promptne liečiť.

Vzplanutie nádoru

U pacientov liečených liekom Columvi bolo hlásené vzplanutie nádoru (*tumour flare*) (pozri časť 4.8). Prejavy zahŕňali lokalizovanú bolesť a opuch.

V zhode s mechanizmom účinku lieku Columvi je vzplanutie nádoru pravdepodobne spôsobené influxom (vstupom) T-lymfocytov do miest výskytu nádoru po podaní lieku Columvi a môže imitovať progresiu ochorenia. Vzplanutie nádoru neznamena zlyhanie liečby ani nepredstavuje progresiu nádoru.

Neboli identifikované žiadne špecifické rizikové faktory pre vzplanutie nádoru, avšak existuje zvýšené riziko poškodenia a morbidita v dôsledku tzv. *mass* efektu (t. j. vplyvu nádorovej masy na okolité štruktúry), ktorý je sekundárne spôsobený vzplanutím nádoru u pacientov s veľkou nádorovou (*bulky*) masou lokalizovanou v tesnej blízkosti dýchacích ciest a/alebo vitálneho orgánu. Odporúča sa, aby boli pacienti liečení liekom Columvi sledovaní a vyšetrovaní z dôvodu možného vzplanutia nádoru v kritických anatomických lokalitách a liečení tak, ako je to klinicky vhodné. Na liečbu vzplanutia nádoru sa môže zväziť použitie kortikosteroidov a analgetík.

Syndróm z rozpadu nádoru

U pacientov, ktorým bol podávaný Columvi, bol hlásený syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS) (pozri časť 4.8). Pacienti s vysokou nádorovou záťažou, s rýchlo proliferujúcimi nádormi, s poruchou funkcie obličiek alebo trpiaci dehydratáciou sú vystavení vyššiemu riziku vzniku syndrómu z rozpadu nádoru.

U rizikových pacientov sa má pomocou vhodných laboratórných a klinických vyšetrení pozorne sledovať stav elektrolytov, hydratácia a funkcia obličiek. Pred predliečbou obinituzumabom a pred podaním infúzie lieku Columvi sa majú zväziť vhodné profylaktické opatrenia spočívajúce v podaní antihyperurikémik (napr. alopurinolu alebo rasburikázy) a dostatočnej hydratácii.

Liečba TLS môže zahŕňať agresívnu hydratáciu, úpravu abnormalít elektrolytov, antihyperurikémickú liečbu a podpornú starostlivosť.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými očkovacími látkami počas liečby liekom Columvi alebo po nej nebola skúmaná. Imunizácia živými očkovacími látkami sa neodporúča počas liečby liekom Columvi.

Polysorbáty

Tento liek obsahuje 1,25 mg polysorbátu 20 v jednej injekčnej liekovke s 2,5 ml lieku a 5 mg polysorbátu 20 v jednej injekčnej liekovke s 10 ml lieku, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nepredpokladajú sa žiadne interakcie s liekom Columvi sprostredkované enzýmami cytochrómu P450, inými enzýmami metabolizujúcimi lieky alebo transportérmi.

Počiatkové uvoľnenie cytokínov súvisiace so začiatkom liečby liekom Columvi by mohlo potlačiť aktivitu enzýmov CYP450. Najvyššie riziko liekových interakcií je počas obdobia jedného týždňa po každej z prvých 2 dávok lieku Columvi (t. j. 8. deň a 15. deň 1. cyklu) u pacientov, ktorým sú súbežne podávané substráty CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarín, cyklosporín). Pacienti, ktorí sú liečení substrátmi CYP450 s úzkym terapeutickým indexom, majú byť po začatí liečby liekom Columvi sledovaní.

Súbežné podávanie gemcitabínu alebo oxaliplatiny neovplyvňuje farmakokinetiku (FK) glofitamabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Pacientky vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné metódy antikoncepcie počas liečby liekom Columvi a počas aspoň 2 mesiacov po poslednej dávke lieku Columvi.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití lieku Columvi u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili (pozri časť 5.3).

Glofitamab je imunoglobulín G (IgG). Je známe, že IgG prechádza placentou. Vychádzajúc z mechanizmu účinku je pravdepodobné, že glofitamab spôsobí depléciu B-lymfocytov u plodu, keď je podávaný gravidnej žene.

Columvi sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pacientky, ktorým je podávaný Columvi, majú byť informované o možnom poškodení plodu. Pacientky majú byť upozornené, aby kontaktovali ošetrojúceho lekára, ak otehotnejú.

Dojčenie

Nie je známe, či sa glofitamab vylučuje do ľudského mlieka. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace vplyv glofitamabu na tvorbu mlieka alebo jeho prítomnosť v materskom mlieku. Je známe, že ľudský IgG je prítomný v ľudskom mlieku. Možnosť absorpcie glofitamabu a možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa nie sú známe. Ženám sa má odporučiť, aby nedojčili počas liečby liekom Columvi a počas 2 mesiacov po poslednej dávke lieku Columvi.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa fertility u ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv glofitamabu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Columvi má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možný výskyt ICANS sa u pacientov, ktorí dostávajú liek Columvi, môže vyskytnúť znížená úroveň vedomia (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť poučení, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, počas 48 hodín po každej z prvých dvoch dávok v rámci fázy postupného zvyšovania dávky alebo v prípade nového nástupu akýchkoľvek príznakov ICANS (zmätenosť, dezorientácia, znížená úroveň vedomia) a/alebo CRS (pyrexia, tachykardia, hypotenzia, zimnica, hypoxia), kým príznaky neodznajú (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Monoterapia liekom Columvi

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 20\%$) boli syndróm uvoľnenia cytokínov, neutropénia, anémia, trombocytopenia a vyrážka.

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u $\geq 2\%$ pacientov boli syndróm uvoľnenia cytokínov (22,1 %), sepsa (4,1 %), ochorenie COVID-19 (3,4 %), vzplanutie nádoru (3,4 %), pneumónia spojená s ochorením COVID-19 (2,8 %), febrilná neutropénia (2,1 %), neutropénia (2,1 %) a pleurálny výpotok (2,1 %).

K trvalému ukončeniu liečby liekom Columvi z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 5,5 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby liekom Columvi boli ochorenie COVID-19 (1,4 %) a neutropénia (1,4 %).

Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou

Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 20 %) boli trombocytopenia, syndróm uvoľnenia cytokínov, neutropénia, anémia, nauzea, periférna neuropatia, hnačka, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, vyrážka, lymfopénia, pyrexia a vracanie.

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 2 % pacientov boli syndróm uvoľnenia cytokínov (20,3 %), pyrexia (6,4 %), pneumónia (5,8 %), ochorenie COVID-19 (5,8 %), trombocytopenia (4,7 %), infekcia dýchacích ciest (3,5 %), sepsa (2,3 %), febrilná neutropénia (2,3 %) a hnačka (2,3 %).

K trvalému ukončeniu liečby liekom Columvi z dôvodu nežiaducej reakcie došlo u 20,9 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby liekom Columvi boli ochorenie COVID-19 (11,6 %), sepsa (1,2 %) a pneumonitída (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL liečených liekom Columvi v monoterapii (n = 145) v štúdií NP30179 sú uvedené v tabuľke 6. Medián počtu cyklov liečby liekom Columvi, ktoré pacienti dostali, bol 5 (rozmedzie: 1 až 13 cyklov).

Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL liečených liekom Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou (n = 172) v štúdií GO41944 (STARGLO) sú uvedené v tabuľke 7. Medián počtu cyklov liečby liekom Columvi, ktoré pacienti dostali, bol 11 (rozmedzie: 1 až 13 cyklov).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Použité boli nasledujúce kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL liečených liekom Columvi v monoterapii

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti	3. – 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy	Vírusové infekcie ¹	Veľmi časté	Časté*
	Bakteriálne infekcie ²	Časté	Časté
	Infekcie horných dýchacích ciest ³	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Sepsa ⁴	Časté	Časté*
	Infekcie dolných dýchacích ciest ⁵	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Pneumónia	Časté	Menej časté
	Infekcia močových ciest ⁶	Časté	Menej časté
	Mykotické infekcie ⁷	Časté	Veľmi zriedkavé**
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Vzplanutie nádoru	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté	Časté
	Trombocytopenia	Veľmi časté	Časté
	Lymfopénia	Časté	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne závažnosti	3. – 4. stupeň závažnosti
	Febrilná neutropénia ⁸	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľnenia cytokínov ⁹	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypofosfatémia	Veľmi časté	Časté
	Hypomagneziémia	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Hypokalcémia	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Hypokaliémia	Veľmi časté	Menej časté
	Hyponatriémia	Časté	Časté
	Syndróm z rozpadu nádoru	Časté	Časté
Psychické poruchy	Stav zmätenosti	Časté	Veľmi zriedkavé**
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami ¹⁰	Časté	Menej časté*
	Somnolencia	Časté	Menej časté
	Tremor	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Myelitída ¹¹	Menej časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Hnačka	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Nauzea	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Gastrointestinálne krvácanie ¹²	Časté	Časté
	Vracanie	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Kolitída	Menej časté	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ¹³	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Časté	Časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Časté	Časté
	Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi	Časté	Časté
	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Časté	Časté
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Časté	Menej časté
	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Časté

* Hlásené boli reakcie 5. stupňa závažnosti. Pozri *Opis vybraných nežiaducich reakcií*.

** Hlásené neboli žiadne udalosti 3. – 4. stupňa.

¹ Zahŕňa ochorenie COVID-19, pneumóniu spojenú s ochorením COVID-19, herpes zoster (pásový opar), chrípku a zosterovú chorobu oka.

² Zahŕňa infekciu zapríčinenú cievnu pomôckou, bakteriálnu infekciu, infekciu zapríčinenú kamylobakterom, bakteriálnu infekciu žlčových ciest, bakteriálnu infekciu močových ciest, infekciu zapríčinenú *Clostridium difficile*, infekciu zapríčinenú *Escherichia coli* a peritonitídu.

³ Zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, sinusitídu, nazofaryngitídu, chronickú sinusitídu a rinitídu.

⁴ Zahŕňa sepsu a septický šok.

⁵ Zahŕňa infekciu dolných dýchacích ciest a bronchitídu.

⁶ Zahŕňa infekciu močových ciest a infekciu močových ciest zapríčinenú *Escherichia coli*.

⁷ Zahŕňa ezofágovú kandidózu a orálnu kandidózu.

⁸ Zahŕňa febrilnú neutropéniu a neutropenickú infekciu.

⁹ Na základe skórovacieho systému ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ ICANS na základe výsledkov Lee 2019 a zahŕňa somnolenciu, kognitívnu poruchu, stav zmätenosti, delírium a dezorientáciu.

¹¹ Myelitída sa vyskytla súbežne s CRS.

¹² Zahŕňa gastrointestinálne krvácanie, krvácanie z hrubého čreva a krvácanie zo žalúdka.

¹³ Zahŕňa vyrážku, pruritickú vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, exfoliatívnu dermatitídu, erytém, palmárny erytém, pruritus a erytematóznu vyrážku.

Tabuľka 7. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL liečených liekom Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň závažnosti
Infekcie a nákazy	Ochorenie COVID-19 ¹	Veľmi časté	Časté*
	Infekcie dýchacích ciest ²	Veľmi časté	Časté*
	Pneumónia ³	Veľmi časté	Časté*
	Cytomegalovírusové infekcie ⁴	Časté	Menej časté
	Herpesové vírusové infekcie ⁵	Časté	Menej časté
	Infekcia močových ciest ⁶	Časté	Časté
	Sepsa ⁷	Časté	Časté*
	Kandidózy ⁸	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Pneumónia spôsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Menej časté	Menej časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Vzplanutie nádoru ⁹	Časté	Veľmi zriedkavé**
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Lymfopénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Febrilná neutropénia	Časté	Časté
Poruchy imunitného systému	Syndróm uvoľnenia cytokínov ¹⁰	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté
	Hyponatriémia	Veľmi časté	Menej časté
	Hypomagneziémia	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Hypokalciémia	Časté	Menej časté
	Hypofosfatémia	Časté	Časté
	Syndróm z rozpadu nádoru	Časté	Časté
Poruchy nervového systému	Periféra neuropatia ¹¹	Veľmi časté	Časté
	Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami ¹²	Časté	Menej časté
	Bolesť hlavy	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Tremor	Menej časté	Veľmi zriedkavé**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	3. – 4. stupeň závažnosti
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Pneumonitída	Časté	Veľmi zriedkavé *,**
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Veľmi časté	Menej časté
	Hnačka	Veľmi časté	Časté
	Vracanie	Veľmi časté	Menej časté
	Bolesť brucha ¹³	Veľmi časté	Časté
	Zápcha	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Kolitída ¹⁴	Časté	Časté
	Pankreatitída ¹⁵	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ¹⁶	Veľmi časté	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť svalov a kostí ¹⁷	Veľmi časté	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi	Veľmi časté	Menej časté
	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Veľmi časté	Časté
	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Veľmi časté	Veľmi zriedkavé**
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi ¹⁸	Časté	Veľmi zriedkavé**
	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Menej časté	Veľmi zriedkavé**

* Hlásené boli reakcie 5. stupňa závažnosti. Pozri *Opis vybraných nežiaducich reakcií*.

** Hlásené neboli žiadne udalosti 3. – 4. stupňa.

¹ Zahŕňa ochorenie COVID-19, pneumóniu spojenú s ochorením COVID-19 a test SARS-CoV-2 s pozitívnym výsledkom.

² Zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, infekciu dolných dýchacích ciest, infekciu dýchacích ciest a bakteriálnu infekciu dýchacích ciest.

³ Zahŕňa pneumóniu, bakteriálnu pneumóniu a pneumokokovú pneumóniu.

⁴ Nový nástup alebo reaktivácia. Zahŕňa cytomegalovírusovú infekciu, cytomegalovírusový test s pozitívnym výsledkom, reaktiváciu cytomegalovírusovej infekcie a cytomegalovírusovú virémiu.

⁵ Nový nástup alebo reaktivácia. Zahŕňa herpes zoster a vírusovú herpesovú infekciu.

⁶ Zahŕňa infekciu močových ciest a urosepsu.

⁷ Zahŕňa sepsu, streptokokovú sepsu, septický šok a enterokokovú sepsu.

⁸ Zahŕňa orálnu kandidózu a kandidovú infekciu.

⁹ Zahŕňa vzplanutie nádoru a nádorovú bolesť.

¹⁰ Na základe skórovacieho systému ASTCT (Lee 2019).

¹¹ Zahŕňa periférnu neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu, dyzestéziu, parestéziu, hypestéziu, periférnu motorickú neuropatiu a polyneuropatiu.

¹² Zahŕňa stav zmätenosti, delírium a ICANS.

¹³ Zahŕňa bolesť brucha, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha a gastrointestinálnu bolesť.

¹⁴ Zahŕňa kolitídu, ischemickú kolitídu a enterokolitídu.

¹⁵ Zahŕňa pankreatitídu a akútnu pankreatitídu.

¹⁶ Zahŕňa vyrážku, pruritickú vyrážku, makulopapulóznu vyrážku, erytém, pruritus, erytematóznu vyrážku, urtikáriu a multiformný erytém.

¹⁷ Zahŕňa artralgiu, bolesť svalov a kostí, bolesť chrbta, bolesť kostí, myalgiu, bolesť šije, bolesť končatín, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku a nekardiálnu bolesť na hrudníku.

¹⁸ Zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi a hyperbilirubinémiu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nižšie uvedené opisy odzrkadľujú informácie o významných nežiaducich reakciách pre Columvi v monoterapii a/alebo v kombinovanej liečbe. Podrobnosti o významných nežiaducich reakciách pre Columvi podávané v kombinácii sú uvedené samostatne, ak boli pozorované klinicky významné rozdiely v porovnaní s monoterapiou liekom Columvi.

Syndróm uvoľnenia cytokínov

Monoterapia liekom Columvi

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti (podľa kritérií ASTCT) sa vyskytol u 67,6 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi, pričom CRS 1. stupňa bol hlásený u 50,3 % pacientov, CRS 2. stupňa u 13,1 % pacientov, CRS 3. stupňa u 2,8 % pacientov a CRS 4. stupňa u 1,4 % pacientov. CRS sa vyskytol viac ako jedenkrát u 32,4 % (47/145) pacientov; u 36/47 pacientov sa viackrát vyskytol iba CRS 1. stupňa. Nevyskytli sa žiadne fatálne prípady CRS. CRS odznel u všetkých pacientov s výnimkou jedného pacienta. Jeden pacient ukončil liečbu z dôvodu CRS.

U pacientov s CRS zahŕňali najčastejšie prejavy CRS pyrexiu (99,0 %), tachykardiu (25,5 %), hypotenziu (23,5 %), zimnicu (14,3 %) a hypoxiu (12,2 %). Udalosti 3. alebo vyššieho stupňa súvisiace s CRS zahŕňali hypotenziu (3,1 %), hypoxiu (3,1 %), pyrexiu (2,0 %) a tachykardiu (2,0 %).

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 54,5 % pacientov po prvej 2,5 mg dávke lieku Columvi podanej na 8. deň 1. cyklu s mediánom času do nástupu (od začiatku infúzie) 12,6 hodiny (rozmedzie: 5,2 až 50,8 hodiny) a mediánom trvania 31,8 hodiny (rozmedzie: 0,5 až 316,7 hodiny); u 33,3 % pacientov po 10 mg dávke podanej na 15. deň 1. cyklu s mediánom času do nástupu 26,8 hodiny (rozmedzie: 6,7 až 125,0 hodín) a mediánom trvania 16,5 hodiny (rozmedzie: 0,3 až 109,2 hodiny); a u 26,8 % pacientov po 30 mg dávke podanej v 2. cykle s mediánom času do nástupu 28,2 hodiny (rozmedzie: 15,0 až 44,2 hodiny) a mediánom trvania 18,9 hodiny (rozmedzie: 1,0 až 180,5 hodiny). CRS bol hlásený u 0,9 % pacientov v 3. cykle a u 2 % pacientov po 3. cykle.

CRS $\geq$ 2. stupňa sa vyskytol u 12,4 % pacientov po prvej dávke lieku Columvi (2,5 mg) s mediánom času do nástupu 9,7 hodiny (rozmedzie: 5,2 až 19,1 hodiny) a mediánom trvania 50,4 hodiny (rozmedzie: 6,5 až 316,7 hodiny). Po 10 mg dávke lieku Columvi podanej na 15. deň 1. cyklu sa výskyt CRS $\geq$ 2. stupňa znížil na 5,2 % pacientov s mediánom času do nástupu 26,2 hodiny (rozmedzie: 6,7 až 144,2 hodiny) a mediánom trvania 30,9 hodiny (rozmedzie: 3,7 až 227,2 hodiny). CRS $\geq$ 2. stupňa po 30 mg dávke lieku Columvi podanej na 1. deň 2. cyklu sa vyskytol u jedného pacienta (0,8 %) s časom do nástupu 15,0 hodín a trvaním 44,8 hodiny. CRS $\geq$ 2. stupňa nebol hlásený po 2. cykle.

U 7 pacientov (4,8 %) zo 145 sa vyskytli zvýšené hodnoty funkčných pečňových testov (hodnoty AST a ALT $>$ 3-násobok ULN a/alebo hodnota celkového bilirubínu $>$ 2-násobok ULN) hlásené súbežne s CRS (n = 6) alebo s progresiou ochorenia (n = 1).

Z 25 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS $\geq$ 2. stupňa po podaní lieku Columvi, 22 (88,0 %) pacientov dostalo tocilizumab, 15 (60,0 %) pacientov dostalo kortikosteroidy

a 14 (56,0 %) pacientov dostalo tocilizumab aj kortikosteroidy. Desať pacientov (40,0 %) dostalo kyslík. Všetci 6 pacienti (24,0 %), u ktorých sa vyskytol CRS 3. alebo 4. stupňa, dostali jedno vazopresorikum.

K hospitalizáciám pacientov z dôvodu výskytu CRS po podaní lieku Columvi došlo u 22,1 % pacientov a hlásený medián trvania hospitalizácie bol 4 dni (rozmedzie: 2 až 15 dní).

Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou

Akýkoľvek stupeň závažnosti CRS (podľa kritérií ASTCT) sa vyskytol u 44,2 % pacientov, ktorí dostávali Columvi s gemcitabínom a oxaliplatinou, u 31,4 % pacientov CRS 1. stupňa, u 10,5 % pacientov CRS 2. stupňa a u 2,3 % pacientov CRS 3. stupňa. CRS sa vyskytol viac ako jedenkrát u 21,5 % (37/172) pacientov; u 30/37 pacientov sa viackrát vyskytol iba CRS 1. stupňa. Nevyskytol sa žiadny CRS 4. stupňa ani smrteľné prípady CRS. CRS odznel u všetkých pacientov s výnimkou jedného pacienta. Jeden pacient ukončil liečbu z dôvodu CRS.

U pacientov s CRS zahŕňali najčastejšie prejavy CRS pyrexiu (98,7 %), hypotenziu (22,4 %), zimnicu (17,1 %) a hypoxiu (14,5 %). Udalosti 3. alebo vyššieho stupňa súvisiace s CRS zahŕňali hypotenziu (6,6 %), hypoxiu (5,3 %), pyrexiu (3,9 %), zimnicu (1,3 %) a hnačku (1,3 %).

CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti sa vyskytol u 34,9 % pacientov po prvej 2,5 mg dávke lieku Columvi podanej na 8. deň 1. cyklu s mediánom času do nástupu (od začiatku infúzie) 12,6 hodiny (rozmedzie: 4,4 až 54,7 hodiny) a mediánom trvania 19,8 hodiny (rozmedzie: 2,0 až 168,0 hodiny); u 14,4 % pacientov po 10 mg dávke podanej na 15. deň 1. cyklu s mediánom času do nástupu 22,8 hodiny (rozmedzie: 7,4 až 81,2 hodiny) a mediánom trvania 10,6 hodiny (rozmedzie: 1,0 až 248,5 hodiny); a u 9,3 % pacientov po 30 mg dávke podanej v 2. cykle s mediánom času do nástupu 23,5 hodiny (rozmedzie: 14,7 až 33,4 hodiny) a mediánom trvania 18,4 hodiny (rozmedzie: 8,3 až 137,0 hodiny). CRS bol hlásený u 6,7 % pacientov v 3. cykle a u 11,0 % pacientov po 3. cykle.

CRS $\geq$ 2. stupňa sa vyskytol u 10,5 % pacientov po prvej dávke lieku Columvi (2,5 mg) s mediánom času do nástupu 12,0 hodín (rozmedzie: 4,4 až 30,5 hodiny) a mediánom trvania 42,3 hodiny (rozmedzie: 3,5 až 143,7 hodiny). U väčšiny (14/18) pacientov, u ktorých sa vyskytol $\geq$ 2. stupeň, bol nástup CRS do 8 hodín od začiatku prvej dávky lieku Columvi (2,5 mg) alebo sa prejavil horúčkou $\geq$ 1,5 hodiny pred nástupom iných príznakov CRS $\geq$ 2. stupňa. Po 10 mg dávke lieku Columvi podanej na 15. deň 1. cyklu sa výskyt CRS $\geq$ 2. stupňa znížil na 1,8 % pacientov s mediánom času do nástupu 22,3 hodiny (rozmedzie: 7,4 až 22,8 hodiny) a mediánom trvania 37,0 hodiny (rozmedzie: 34,8 až 248,5 hodiny). Nevyskytli sa žiadne udalosti CRS $\geq$ 2. stupňa po 30 mg dávke lieku Columvi na 1. deň 2. cyklu. U 3 pacientov (2,0 %) sa po 2. cykle vyskytol CRS $\geq$ 2. stupňa (všetky udalosti 2. stupňa).

U 2 pacientov (1,2 %) zo 172 pacientov sa vyskytli zvýšené hodnoty funkčných pečenných testov (hodnoty AST a ALT $>$ 3-násobok ULN) hlásené súbežne s CRS.

Zo 76 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS akéhokoľvek stupňa závažnosti, bolo 28 pacientov (36,8 %) liečených tocilizumabom, 39 pacientov (51,3 %) bolo liečených kortikosteroidmi a 18 pacientov (23,7 %) dostávalo tocilizumab aj kortikosteroidy.

Z 22 pacientov, u ktorých sa vyskytol CRS $\geq$ 2. stupňa po podaní lieku Columvi dostalo 16 (72,7 %) tocilizumab, 15 (68,2 %) dostalo kortikosteroidy a 12 (54,5 %) dostalo tocilizumab aj kortikosteroidy. Jedenásť pacientov (50,0 %) dostalo kyslík. Všetci 4 pacienti (18,2 %), u ktorých sa vyskytol CRS 3. stupňa, dostali jedno vazopresorikum.

K hospitalizáciám u pacientov z dôvodu výskytu CRS po podaní lieku Columvi došlo u 19,8 % pacientov a hlásený medián trvania hospitalizácie bol 5 dní (rozmedzie: 2 až 85 dní).

Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami

ICANS 3. a vyššieho stupňa závažnosti bol hlásený v klinických skúšaníach a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh. Najčastejšími klinickými prejavmi ICANS boli zmätenosť, znížená úroveň vedomia, dezorientácia, záchvaty, afázia a dysgrafia. Na základe dostupných údajov bol vo väčšine prípadov nástup neurologickej toxicity súbežný s CRS.

Pozorovaný čas do nástupu väčšiny prípadov ICANS bol 1 – 7 dní, pričom medián bol 2 dni po poslednej dávke. Bolo hlásených len niekoľko udalostí, ktoré sa vyskytli viac ako jeden mesiac po začatí liečby liekom Columvi.

Závažné infekcie

Závažné infekcie boli hlásené u 15,9 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi. Najčastejšie závažné infekcie hlásené u ≥ 2 % pacientov boli sepsa (4,1 %), ochorenie COVID-19 (3,4 %) a pneumónia spojená s ochorením COVID-19 (2,8 %). Úmrtia súvisiace s infekciou boli hlásené u 4,8 % pacientov (z dôvodu sepsy, pneumónie spojenej s ochorením COVID-19 a ochorenia COVID-19). U štyroch pacientov (2,8 %) sa vyskytli závažné infekcie súbežne s neutropéniou 3. alebo 4. stupňa.

Závažné infekcie boli hlásené u 22,7 % pacientov, ktorí dostávali Columvi s gemcitabínom a oxaliplatinou. Najčastejšie závažné infekcie hlásené u ≥ 2 % pacientov boli pneumónia (5,8 %), ochorenie COVID-19 (4,7 %) a infekcia dolných dýchacích ciest (2,9 %). Úmrtia súvisiace s infekciou boli hlásené u 3,5 % pacientov (z dôvodu ochorenia COVID-19, pneumónie, infekcie dýchacích ciest a septického šoku). U jedného pacienta (0,6 %) sa vyskytla závažná infekcia (pneumónia) súbežne s neutropéniou 3. stupňa.

Pneumonitída

Udalosti pneumonitídy (okrem pneumónie infekčnej etiológie) boli hlásené u 2 pacientov (1,2 %), ktorí dostávali Columvi s gemcitabínom a oxaliplatinou, pričom obidve tieto udalosti boli smrteľné. Medián času do nástupu pneumonitídy od prvej dávky Columvi bol 168 dní (rozmedzie: 102 až 255 dní).

Kolitída

Kolitída (4. stupňa) bola hlásená u 1 pacienta (0,7 %), ktorý dostával monoterapiu liekom Columvi, pričom čas do jej nástupu od prvej dávky lieku Columvi bol 104 dní.

Udalosti kolitídy (okrem infekčnej etiológie) boli hlásené u 4/172 pacientov (2,3 %), ktorí dostávali Columvi s gemcitabínom a oxaliplatinou. U 2 pacientov (1,2 %) sa vyskytli udalosti 3. stupňa. Medián času do nástupu kolitídy od prvej dávky Columvi bol 154 dní (rozmedzie: 115 až 187 dní).

Oportúnne infekcie

CMV udalosti boli hlásené u 6/467 pacientov (1,3 %), ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi, pričom u 1 pacienta (0,2 %) sa vyskytla CMV chorioretinitída 3. stupňa. Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* bola hlásená u 4/467 pacientov (0,9 %), u 3 z nich (0,6 %) sa vyskytli udalosti 3. stupňa.

CMV udalosti boli hlásené u 11 pacientov (6,4 %), ktorí dostávali Columvi s gemcitabínom a oxaliplatinou, pričom u 1 pacienta (0,6 %) sa vyskytla CMV virémia 3. stupňa. Orálna kandidóza bola hlásená u 3 pacientov (1,7 %), u ktorých boli všetky udalosti 1. – 2. stupňa. Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (3. stupeň) bola hlásená u 1 pacienta (0,6 %), a to u rovnakého pacienta ako CMV virémia 3. stupňa. Meningitída spôsobená boréliou (2. stupeň) bola hlásená u 1 pacienta (0,6 %).

Neutropénia

Neutropénia (zahŕňajúca znížený počet neutrofilov) bola hlásená u 40,0 % pacientov a závažná neutropénia (3. alebo 4. stupňa) bola hlásená u 29,0 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi. Medián času nástupu do prvého prípadu neutropénie bol 29 dní (rozmedzie: 1 až 203 dní). Prolongovaná neutropénia (trvajúca dlhšie ako 30 dní) sa vyskytla u 11,7 % pacientov. Väčšina pacientov s neutropéniou (79,3 %) bola liečená G-CSF (faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov). Febrilná neutropénia bola hlásená u 3,4 % pacientov.

Vzplanutie nádoru

Vzplanutie nádoru bolo hlásené u 11,7 % pacientov, ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi, vrátane vzplanutia nádoru 2. stupňa u 4,8 % pacientov a vzplanutia nádoru 3. stupňa u 2,8 % pacientov. Hlásené bolo vzplanutie nádoru, ktoré postihovalo lymfatické uzliny v hlave a v krku a prejavovalo sa bolesťou, a ktoré postihovalo lymfatické uzliny v hrudníku s príznakmi dýchavičnosti v dôsledku vzniku pleurálneho výpotku. Väčšina prípadov vzplanutia nádoru (16/17) sa vyskytla počas 1. cyklu a neboli hlásené žiadne prípady vzplanutia nádoru po 2. cykle. Medián času do nástupu vzplanutia nádoru akéhokoľvek stupňa závažnosti bol 2 dni (rozmedzie: 1 až 16 dní) a medián trvania bol 3,5 dňa (rozmedzie: 1 až 35 dní).

Z 11 pacientov, u ktorých sa vyskytlo vzplanutie nádoru $\geq$ 2. stupňa, 2 pacienti (18,2 %) dostali analgetikum, 6 pacientov (54,5 %) dostalo kortikosteroidy a analgetikum vrátane derivátov morfinu, 1 pacient (9,1 %) dostal kortikosteroidy a antiemetikum a 2 pacienti (18,2 %) nevyžadovali liečbu. Všetky prípady vzplanutia nádoru odznali s výnimkou jedného pacienta so vzplanutím nádoru $\geq$ 2. stupňa. Žiadny pacient neukončil liečbu z dôvodu vzplanutia nádoru.

Syndróm z rozpadu nádoru

TLS bol hlásený u 2 pacientov (1,4 %), ktorí dostávali monoterapiu liekom Columvi, a v oboch prípadoch mal závažnosť 3. stupňa. Medián času do nástupu TLS bol 2 dni a medián trvania bol 4 dni (rozmedzie: 3 až 5 dní).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.](#)

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú skúsenosti s predávkovaním v klinických skúšaníach. V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; iné monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX28

Mechanizmus účinku

Glofitamab je bišpecifická monoklonálna protilátka, ktorá sa bivalentne viaže na CD20 exprimovaný na povrchu B-lymfocytov a monovalentne sa viaže na CD3 v komplexe T-bunkového receptora exprimovaného na povrchu T-lymfocytov. Pomocou simultánnej väzby na CD20 na B-lymfocyte a CD3 na T-lymfocyte sprostredkuje glofitamab vytvorenie imunologickej synapsy s následnou aktiváciou a proliferáciou T-lymfocytov, sekréciou cytokínov a uvoľnením cytolytických proteínov, čo vedie k lýze B-lymfocytov exprimujúcich CD20.

Farmakodynamické účinky

V štúdií NP30179 malo 84 % (84/100) pacientov znížený počet B-lymfocytov (< 70 buniek/ μ l) už pred predliečbou obinutuzumabom. Podiel pacientov so zníženým počtom B-lymfocytov sa zvýšil na 100 % (94/94) pacientov po predliečbe obinutuzumabom pred začiatkom liečby liekom Columvi a počet B-lymfocytov zostal nízky počas liečby liekom Columvi.

Počas 1. cyklu (schéma s postupným zvýšením dávky) bolo pozorované prechodné zvýšenie hladiny IL-6 v plazme po 6 hodinách od podania infúzie lieku Columvi, pričom táto hladina zostala zvýšená aj po 20 hodinách od podania infúzie a vrátila sa na východiskovú (*baseline*) hodnotu (t. j. pred podaním prvej dávky lieku Columvi) pred ďalšou infúziou.

V štúdií GO41944 (STARGLO) malo 63,9 % (115/180) pacientov znížený počet B-lymfocytov (< 70 buniek/ μ l) už pred predliečbou obinutuzumabom. Podiel pacientov so zníženým počtom B-lymfocytov sa zvýšil na 79,4 % (143/180) po predliečbe obinutuzumabom pred začatím liečby liekom Columvi a počet B-lymfocytov zostal nízky počas liečby liekom Columvi.

Elektrofyziológia srdca

V štúdií NP30179 malo 16/145 pacientov, ktorí boli liečení liekom Columvi, hodnotu intervalu QTc počas skúšanej liečby (*post-baseline*) > 450 ms. V jednom z týchto prípadov to skúšajúci lekár vyhodnotil ako klinicky významné. Žiadny pacient neukončil liečbu z dôvodu predĺženia intervalu QTc.

V štúdií GO41944 (STARGLO) malo 16/172 pacientov, ktorí boli liečení liekom Columvi, hodnotu intervalu QTc počas skúšanej liečby (*post-baseline*) > 450 ms. Žiadny pacient neukončil liečbu z dôvodu predĺženia intervalu QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Relabujúci alebo refraktérny DLBCL

Monoterapia liekom Columvi

Uskutočnilo sa otvorené, multicentrické, multikohortové klinické skúšanie (NP30179) hodnotiace Columvi u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek. V kohorte s DLBCL tvorenej jednou liečebnou skupinou, ktorej sa Columvi podával v monoterapii (n = 108), sa vyžadovalo, aby pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL dostali aspoň dve predchádzajúce línie systémovej liečby zahŕňajúce anti-CD20 monoklonálnu protilátku a antracyklín. Pacienti s FL stupňa 3B a pacienti s Richterovou transformáciou neboli vhodní na zaradenie do štúdie. Očakávalo sa, že pacienti budú mať CD20 pozitívny DLBCL, ale na zaradenie sa potvrdenie na prítomnosť biomarkera nevyžadovalo (pozri časť 4.4).

Zo štúdie boli vylúčení pacienti s výkonnostným stavom podľa ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 2 , so závažným kardiovaskulárnym ochorením (napríklad srdcové ochorenie triedy III alebo IV podľa klasifikácie NYHA [*New York Heart Association*], infarkt myokardu v uplynulých 6 mesiacoch, nestabilné arytmie alebo nestabilná angina pectoris), so závažným aktívnym pľúcnym ochorením, s poruchou funkcie obličiek (CrCl < 50 ml/min so zvýšenou hladinou kreatinínu v sére), s aktívnym autoimunitným ochorením vyžadujúcim imunosupresívnu liečbu, s aktívnymi infekciami (t. j. chronická aktívna infekcia vírusom Epsteina-Barrovej [EBV], akútna alebo chronická hepatitída C, hepatitída B, infekcia vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti [HIV]), s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou, s lymfómom centrálnej nervovej sústavy (CNS) alebo ochorením CNS v súčasnosti alebo v minulosti, so syndrómom aktivácie makrofágov/hemofagocytovou lymfohistiocytózou v anamnéze, po predchádzajúcej alogénnej transplantácii kmeňových buniek, po predchádzajúcej transplantácii orgánov alebo s hodnotami pečeňových transamináz ≥ 3 -násobok ULN.

Všetci pacienti dostali predliečbu obinutuzumabom na 1. deň 1. cyklu. Pacienti dostali 2,5 mg lieku Columvi na 8. deň 1. cyklu, 10 mg lieku Columvi na 15. deň 1. cyklu a 30 mg lieku Columvi na 1. deň 2. cyklu podľa schémy s postupným zvýšením dávky. Pacienti následne dostávali 30 mg lieku Columvi na 1. deň 3. až 12. cyklu. Každý cyklus trval 21 dní. Medián počtu podaných cyklov liečby liekom Columvi bol 5 (rozmedzie: 1 až 13 cyklov); 34,7 % pacientov dostalo 8 alebo viac cyklov a 25,7 % pacientov dostalo 12 cyklov liečby liekom Columvi.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli: medián veku bol 66 rokov (rozmedzie: 21 až 90 rokov), pričom 53,7 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 15,7 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších; 69,4 % bolo mužov; 74,1 % bolo beloškého pôvodu, 5,6 % bolo ázijského pôvodu a 0,9 % bolo černoškého alebo afroamerického pôvodu; 5,6 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (46,3 %) alebo 1 (52,8 %). Väčšina pacientov (71,3 %) mala bližšie nešpecifikovaný DLBCL, 7,4 % malo DLBCL transformovaný z folikulového lymfómu, 8,3 % malo vysokomaligný lymfóm z B-buniek (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) alebo iný histologický podtyp lymfómu transformovaný z folikulového lymfómu, 7,4 % malo HGBCL a 5,6 % malo primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL). Medián počtu predchádzajúcich línií liečby bol 3 (rozmedzie: 2 až 7); 39,8 % pacientov dostalo 2 predchádzajúce línie a 60,2 % pacientov dostalo 3 alebo viaceré predchádzajúce línie liečby. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu chemoterapiu (všetci pacienti dostali liečbu alkylačnou látkou a 98,1 % pacientov dostalo liečbu antracyklínom) a všetci pacienti dostali predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou; 35,2 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu CAR-T (geneticky upravenými T-lymfocytmí exprimujúcimi chimérický antigénny receptor) a 16,7 % pacientov podstúpilo autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Väčšina pacientov (89,8 %) mala refraktérne ochorenie, 60,2 % pacientov malo primárne refraktérne ochorenie a 83,3 % pacientov bolo refraktérnych na ich poslednú predchádzajúcu liečbu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola kompletná remisia (*complete response*, CR) hodnotená nezávislou hodnotiacou komisiou (*independent review committee*, IRC) pomocou kritérií Luganskej klasifikácie (*Lugano classification*) z roku 2014. Medián celkového trvania obdobia sledovania (*follow-up*) bol 15 mesiacov (rozmedzie: 0 až 21 mesiacov). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali mieru celkovej odpovede na liečbu (*overall response rate*, ORR), trvanie odpovede na liečbu (*duration of response*, DOR), trvanie kompletnej remisie (*duration of complete response*, DOCR) a čas do prvej kompletnej remisie (*time to first complete response*, TFCR) hodnotené IRC.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Súhrn účinnosti u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL

Cieľové ukazovatele účinnosti	Columvi N = 108
Kompletná remisia	
Pacienti s CR, n (%)	38 (35,2)
95 % IS	[26,24; 44,96]
Miera celkovej odpovede na liečbu	
Pacienti s CR alebo s PR, n (%)	54 (50,0)
95 % IS	[40,22; 59,78]
Trvanie kompletnej remisie¹	
Medián DOCR, mesiace [95 % IS]	NE [18,4; NE]
Rozmedzie, mesiace	0 ² – 20 ²
12-mesačné DOCR, % [95 % IS] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Trvanie odpovede na liečbu⁴	
Medián trvania, mesiace [95 % IS]	14,4 [8,6; NE]
Rozmedzie, mesiace	0 ² – 20 ²
Čas do prvej kompletnej remisie	
Medián TFCR, dni [95 % IS]	42 [41; 47]
Rozmedzie, dni	31 – 308

IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť (*not estimable*); PR = parciálna remisia (*partial response*).

Testovanie hypotézy sa uskutočnilo na primárnom cieľovom ukazovateľovi, ktorým bola miera CR hodnotená IRC.

¹ DOCR je definované ako čas od prvej kompletnej remisie do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

² Cenzerované pozorovania.

³ Počet pacientov bez udalosti je založený na odhadoch podľa Kaplan-Meiera.

⁴ DOR je definované ako čas od prvej odpovede na liečbu (PR alebo CR) do progresie ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Medián obdobia sledovania zameraného na DOR bol 12,8 mesiaca (rozmedzie: 0 až 20 mesiacov).

Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou

Účinnosť lieku Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou (Columvi+GemOx) sa hodnotila v štúdi GO41944 (STARGLO), otvorenom, multicentrickom, randomizovanom klinickom skúšaní u 274 pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL, inak nešpecifikovaným (DLBCL NOS).

Do štúdie boli zaradení pacienti s DLBCL NOS, ktorí dostali iba jednu predchádzajúcu liečbu a neboli kandidátmi na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT) alebo ktorí predtým dostali ≥ 2 liečby. U pacientov sa vyžadovalo aby mali výkonnostný stav podľa ECOG ≤ 2 , CrCL ≥ 30 ml/min, hladiny pečeňových transamináz $\leq 2,5 \times$ ULN, boli bez závažného kardiovaskulárneho ochorenia (napríklad srdcové ochorenie triedy III alebo IV podľa klasifikácie NYHA [New York Heart Association], infarkt myokardu v uplynulých 3 mesiacoch, nestabilné arytmie alebo nestabilná angina pectoris) a bez lymfómu CNS alebo ochorenia CNS v súčasnosti alebo

v minulosti, bez aktívnych autoimunitných ochorení vyžadujúcich imunosupresívnu liečbu, bez aktívnych infekcií (t. j. chronická aktívna infekcia vírusom EBV, aktívna hepatitída B, hepatitída C) a bez anamnézy čohokoľvek z nasledujúcich: HIV, progresívna multifokálna leukoencefalopatia, hemofagocytová lymfohistiocytóza, predchádzajúca alogénna transplantácia kmeňových buniek alebo predchádzajúca transplantácia orgánov. Pacienti s HGBCL, PMBCL alebo s anamnézou transformácie indolentného ochorenia na DLBCL boli vylúčení.

Pacienti, ktorí dostali len jednu predchádzajúcu líniu liečby, neboli považovaní za kandidátov na transplantáciu ak splnili aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: vek ≥ 70 rokov, ECOG výkonnostný stav 2, ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 40 %, nedostatočná odpoveď na záchrannú liečbu predchádzajúcu ASCT, CrCl ≤ 45 ml/min, iné komorbidity alebo kritériá, ktoré vylučujú použitie transplantátu na základe noriem miestnej praxe alebo podľa názoru skúšajúceho lekára, alebo odmietnutie chemoterapie vo vysokých dávkach a/alebo transplantácie pacientom.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu liekom Columvi+GemOx (N = 183) alebo rituximabom v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou (R-GemOx; N = 91) v 8 cykloch, po ktorých nasledovali 4 ďalšie cykly monoterapie liekom Columvi pre pacientov v skupine Columvi+GemOx. Randomizácia bola stratifikovaná počtom predchádzajúcich línií systémovej liečby DLBCL (1 oproti ≥ 2) a výsledkom poslednej systémovej liečby (relabujúci vs. refraktérny).

V skupine Columvi+GemOx dostávali pacienti predliečbu obinutuzumabom na 1. deň 1. cyklu, po ktorej nasledovalo 2,5 mg lieku Columvi na 8. deň 1. cyklu, 10 mg lieku Columvi na 15. deň 1. cyklu a 30 mg Columvi na 1. deň 2. cyklu podľa schémy s postupným zvýšením dávky. Pacienti následne dostávali 30 mg lieku Columvi na 1. deň 3. až 12. cyklu. Gemcitabín ($1\,000\text{ mg/m}^2$) a oxaliplatina (100 mg/m^2) boli podané intravenózne na 2. deň 1. cyklu a potom na 1. deň nasledujúcich cyklov až do 8. cyklu. Každý cyklus trval 21 dní v oboch skupinách. Medián počtu podaných cyklov liečby liekom Columvi bol 11 (rozmedzie: 1 až 13 cyklov), 64,5 % pacientov dostalo 8 alebo viac cyklov a 44,8 % pacientov dostalo 12 cyklov liečby liekom Columvi.

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli: medián veku bol 68 rokov (rozmedzie: 20 až 88 rokov), pričom 62,8 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 23,7 % pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších; 57,7 % bolo mužov; 42 % bolo beloškého pôvodu, 50 % bolo ázijského pôvodu a 1,1 % bolo černoškého alebo afroamerického pôvodu; 5,8 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu; a výkonnostný stav podľa ECOG bol 0 (43,3 %), 1 (46,6 %) alebo 2 (10,1 %). Väčšina pacientov (62,8 %) dostala 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby; 37,2 % pacientov dostalo 2 alebo viac predchádzajúcich línií. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu chemoterapiu a väčšina (98,5 %) dostala predchádzajúcu liečbu anti-CD20 monoklonálnou protilátkou; 7,7 % pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu CAR-T a 4,0 % pacientov podstúpilo autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Väčšina pacientov (66,8 %) mala refraktérne ochorenie, 55,8 % pacientov malo primárne refraktérne ochorenie a 60,6 % pacientov bolo refraktérnych na svoju poslednú predchádzajúcu liečbu. Najčastejšími dôvodmi, prečo pacienti neboli považovaní za kandidátov na transplantáciu, bol vek (42,3 %), pacient odmietol vysokodávkovú chemoterapiu a/alebo transplantáciu (34,7 %) a nedostatočná odpoveď na záchrannú liečbu (9,9 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). V čase vopred definovanej primárnej analýzy sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie OS u pacientov randomizovaných do skupiny Columvi+GemOx v porovnaní s pacientmi randomizovanými na liečbu R-GemOx. (HR 0,59, 95 % IS: 0,40; 0,89; hodnota $p = 0,011$). Medián OS v skupine R-GemOx bol 9,0 mesiaca (95 % IS: 7,3; 14,4) a v skupine Columvi+GemOx nebol dosiahnutý (95 % IS: 13,8; NE). Pre Columvi+GemOx sa pozorovali aj štatisticky významné zlepšenia miery prežívania bez progresie ochorenia (PFS) a CR hodnotené IRC v porovnaní s R-GemOx. Medián PFS bol 12,1 mesiaca (95 % IS: 6,8; 18,3) v skupine Columvi+GemOx oproti 3,3 mesiacom (95 % IS: 2,5; 5,6) v skupine R-GemOx (HR 0,37; 95 % IS: 0,25; 0,55; hodnota $p < 0,001$). Miera kompletnej odpovede bola 50,3 % s Columvi+GemOx oproti 22,0 % s R-GemOx, čo je rozdiel 28,3 % (hodnota $p < 0,001$).

Výsledky celkového prežívania, PFS a CR z aktualizovanej analýzy vykonanej po ďalších 10,5 mesiacoch následného sledovania naďalej preukazujú prínos Columvi+GemOx oproti R-GemOx.

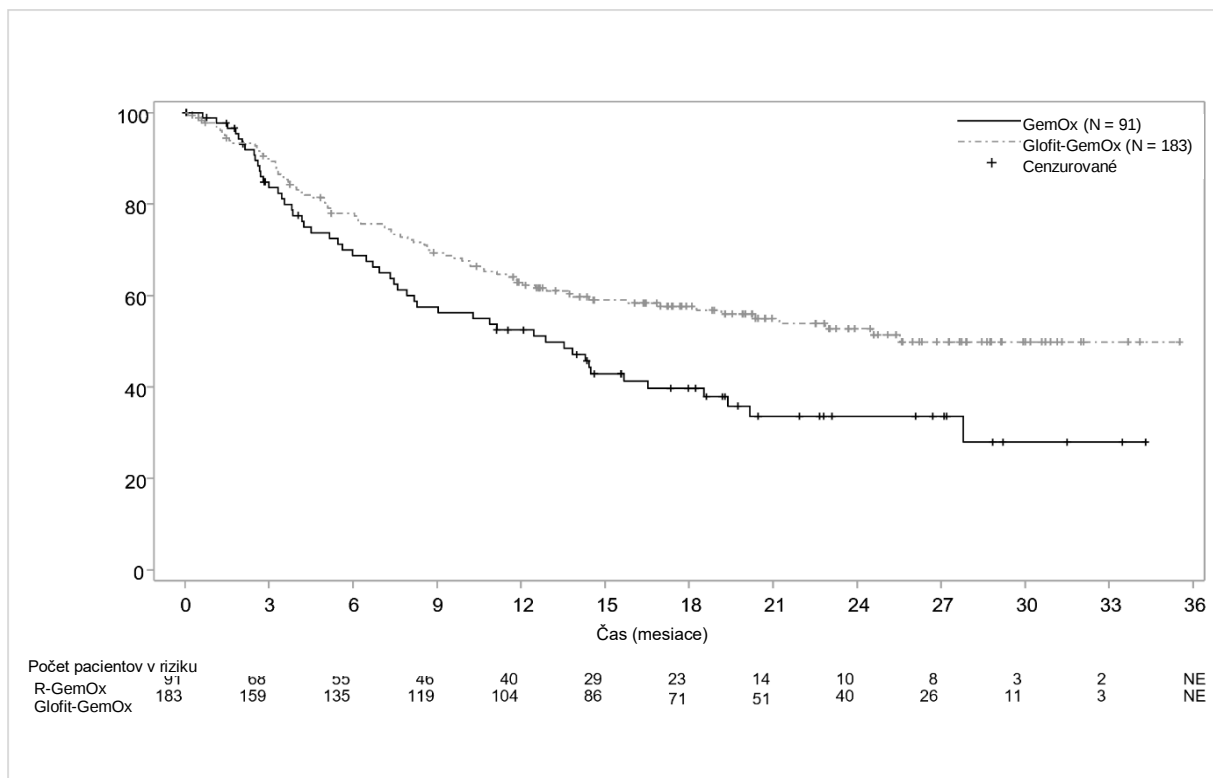
Kľúčové výsledky sú zhrnuté v tabuľke 9. Kaplanove-Meierove krivky pre OS a PFS z aktualizovanej analýzy sú zobrazené na obrázku 1 a na obrázku 2, v uvedenom poradí. Exploratívna analýza podskupín v čase aktualizovanej analýzy ukázala pomer rizika OS 1,09 (95 % IS: 0,54, 2,18) a pomer rizika PFS 0,84 (95 % IS: 0,44, 1,59) pre pacientov zaradených v Európe.

Tabuľka 9. Účinnosť u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL liečených liekom Columvi v kombinácii s gemcitabínom a oxaliplatinou (ITT)

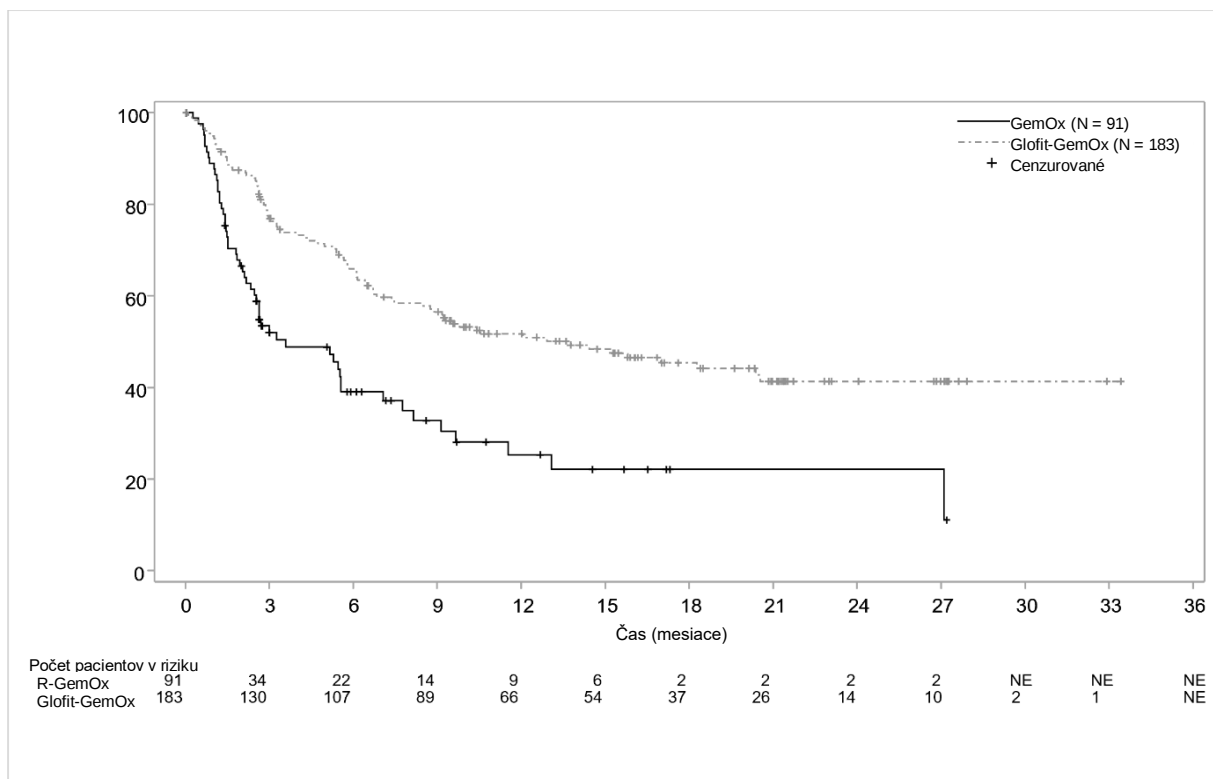
Cieľové ukazovatele účinnosti	Aktualizovaná analýza (medián času sledovania = 20,7 mesiaca)	
	Columvi + GemOx N = 183	GemOx N = 91
Celkové prežívanie		
Počet (%) úmrtí	80 (43,7)	52 (57,1)
Medián (95 % IS), mesiace	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (95 % IS)	0,62 (0,43; 0,88)	
Prežívanie bez progresie ochorenia – hodnotené IRC		
Počet (%) pacientov s udalosťami	90 (49,2)	54 (59,3)
Medián (95 % IS), mesiace	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (95 % IS)	0,40 (0,28; 0,57)	
Miera kompletnej odpovede – hodnotená IRC		
Pacienti s odpoveďou (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Rozdiel v miere odpovede (95 % IS), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Miera objektívnej odpovede – hodnotená IRC		
Pacienti s odpoveďou (%) (CR, PR)	125 (68,3)	37 (40,7)
Rozdiel v miere odpovede (95 % IS) %	27,7 (14,7; 40,6)	

IS = interval spoľahlivosti, HR = pomer rizík (*hazard ratio*), NE = nedá sa odhadnúť (*not estimable*).

Obrázok 1. Kaplanov-Meierov graf celkového prežívania v štúdi GO41944 (STARGLO, aktualizovaná analýza; ITT)



Obrázok 2. Kaplanov-Meierov graf prežívania bez progresie hodnoteného IRC v štúdi GO41944 (STARGLO, aktualizovaná analýza; ITT)



Imunogenicitá

Vo všetkých štúdiách sa iba u 4 (0,7 %) zo 608 pacientov, u ktorých neboli prítomné protilátky proti glofitamabu pred začiatkom liečby, ich prítomnosť zistila po liečbe. Vzhľadom na obmedzený počet pacientov s protilátkami proti glofitamabu nie je možné vyvodiť závery týkajúce sa možného vplyvu imunogenicity na účinnosť alebo bezpečnosť.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Columvi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe nádorov zo zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nonkompartmentové analýzy ukazujú, že koncentrácia glofitamabu v sére dosahuje maximálnu hodnotu (C_{max}) na konci infúzie a klesá biexponenciálne. Glofitamab vykazuje lineárnu a dávkovo úmernú farmakokinetiku v skúmanom rozmedzí dávok (0,005 až 30 mg), ktorá je nezávislá od času.

Absorpcia

Columvi sa podáva intravenóznou infúziou. Maximálna koncentrácia glofitamabu (C_{max}) sa dosiahla na konci infúzie.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem v centrálnom kompartmente 3,34 l, čo sa približuje celkovému objemu v sére. Distribučný objem v periférnom kompartmente bol 2,35 l.

Biotransformácia

Metabolizmus glofitamabu nebol skúmaný. Protilátky podliehajú hlavne katabolizmu.

Eliminácia

Časový profil koncentrácie glofitamabu v sére je opísaný pomocou populačného farmakokinetického modelu s dvomi kompartmentmi a s klírensom nezávislým od času aj klírensom meniacim sa v priebehu času.

Cesta klírensu nezávislého od času bola odhadnutá na 0,633 l/deň a cesta počiatočného časovo premenlivého klírensu na 0,814 l/deň, s exponenciálnym poklesom v priebehu času ($K_{des} \sim 1,5/\text{deň}$). Odhadovaný polčas poklesu z hodnoty počiatočného celkového klírensu na hodnotu samotného časovo nezávislého klírensu bol odhadnutý na 0,471 dňa.

Efektívny polčas v lineárnej fáze (t. j. po tom, ako sa miera prispenia časovo premenlivého klírensu stala zanedbateľnou) je 7,92 dňa (geometrický priemer, 95 % IS: 4,69; 11,90) na základe populačnej farmakokinetickej analýzy.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy neboli pozorované žiadne rozdiely v expozícii glofitamabu medzi pacientmi vo veku 65 rokov a staršími a pacientmi mladšími ako 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza glofitamabu ukázala, že klírens kreatinínu neovplyvňuje farmakokinetiku glofitamabu. Farmakokinetika glofitamabu u pacientov s miernou alebo stredne

závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30 až < 90 ml/min) bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Columvi nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že mierna porucha funkcie pečene neovplyvňuje farmakokinetiku glofitamabu. Farmakokinetika glofitamabu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > ULN až ≤ 1,5-násobok ULN alebo hodnota AST > ULN) bola podobná farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou pečene. Columvi nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene.

Vplyv veku, pohlavia a telesnej hmotnosti

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike glofitamabu na základe veku (21 rokov až 90 rokov), pohlavia a telesnej hmotnosti (31 kg až 148 kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie stanovujúce karcinogénny potenciál a mutagénny potenciál glofitamabu.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv glofitamabu.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity na zvieratách hodnotiace vplyv glofitamabu. Vzhľadom na nízky prechod protilátok placentou počas prvého trimestra, mechanizmus účinku glofitamabu (deplécia B-lymfocytov, aktivácia T-lymfocytov závislá od prítomnosti cieľových buniek a uvoľnenie cytokínov), dostupné údaje o bezpečnosti glofitamabu a údaje o iných anti-CD20 protilátkach, je riziko teratogenity nízke. Dlhotrvajúca deplécia B-lymfocytov môže viesť k zvýšenému riziku oportúnnej infekcie, ktorá môže spôsobiť stratu plodu. Prechodný CRS súvisiaci s podávaním lieku Columvi môže byť tiež škodlivý pre plod (pozri časť 4.6).

Systémová toxicita

V štúdiu na opiciach rodu *Cynomolgus* sa u zvierat, u ktorých sa vyskytol závažný CRS po jednorazovej intravenózne dávke glofitamabu (0,1 mg/kg) bez predliečby obinutuzumabom, zistili erózie v gastrointestinálnom trakte a zápalové bunkové infiltráty v slezine a sinusoidách pečene a ojedinele v niektorých ďalších orgánoch. Tieto zápalové bunkové infiltráty boli pravdepodobne dôsledkom aktivácie imunitných buniek navodenej cytokínmi. Predliečba obinutuzumabom mala za následok zmiernenie uvoľnenia cytokínov navodeného glofitamabom a súvisiacich nežiaducich účinkov prostredníctvom deplécie (zníženia počtu) B-lymfocytov v periférnej krvi a lymfoidnom tkanive. To umožnilo podanie minimálne 10-násobne vyšších dávok glofitamabu (1 mg/kg) opiciam rodu *Cynomolgus*, výsledkom čoho bola až 3,74-násobne vyššia hodnota C_{max} v porovnaní s C_{max} dosiahnutou u ľudí po podaní odporúčanej 30 mg dávky.

Všetky nálezy súvisiace s glofitamabom sa považovali za farmakologicky sprostredkované účinky a boli reverzibilné. Neuskutočnili sa štúdie trvajúce dlhšie ako 4 týždne, pretože glofitamab bol vysoko imunogénny u opíc rodu *Cynomolgus* a viedol k strate expozície a k strate farmakologického účinku.

Keďže glofitamabom majú byť liečení pacienti s relabujúcim alebo refraktérnym DLBCL, ktorí už boli vystavení liečbe anti-CD20 monoklonálnou protilátkou, je pravdepodobné, že väčšina z nich bude mať pred liečbou obinutuzumabom nízky počet cirkulujúcich B-lymfocytov v dôsledku reziduálnych účinkov predchádzajúcej anti-CD20 liečby. Z tohto dôvodu zvierací model bez predliečby rituximabom (alebo inou anti-CD20 monoklonálnou protilátkou) nemusí úplne reflektovať klinický kontext.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Metionín
Sacharóza
Polysorbát 20 (E432)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

30 mesiacov.

Zriedený roztok na intravenóznú infúziu

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas maximálne 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 24 hodín pri teplote 30 °C, po ktorých nasleduje maximálne 8-hodinová doba podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Columvi 2,5 mg koncentrát na infúzny roztok

2,5 ml koncentráta na infúzny roztok v injekčnej liekovke (bezfarebné sklo typu I) s objemom 6 ml so zátkou (butylkaučuk).

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Columvi 10 mg koncentrát na infúzny roztok

10 ml koncentráta na infúzny roztok v injekčnej liekovke (bezfarebné sklo typu I) s objemom 15 ml so zátkou (butylkaučuk).

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zriedený roztok Columvi sa môže podávať prostredníctvom intravenózneho infúzneho vaku (všetky dávky) alebo intravenózneho infúzneho striekačky (iba 2,5 mg dávka).

Pokyny na riedenie

- Columvi neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie.
- Pred intravenóznym podaním musí zdravotnícky pracovník Columvi zriediť za použitia aseptickú techniku.
- Pred podaním lieku Columvi zrakom skontrolujte, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Columvi je bezfarebný, číry roztok. Zlikvidujte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Príprava intravenózneho infúzneho vaku

- Odoberte príslušný objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), ako je uvedené v tabuľke 10, z infúzneho vaku pomocou sterilnej injekčnej ihly a injekčnej striekačky a zlikvidujte ho.
- Odoberte potrebný objem koncentráta lieku Columvi na zamýšľanú dávku z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej ihly a injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku (pozri tabuľku 10). Zlikvidujte všetko nepoužitú množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Konečná koncentrácia glofitamabu po zriedení musí byť 0,1 mg/ml až 0,6 mg/ml.
- Jemne prevráťte infúzny vak, aby sa roztok premiešal a aby sa vyhlo nadmernému speneniu. Netraste ním.
- Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
- Pred začiatkom podávania intravenózneho infúzie má obsah infúzneho vaku dosiahnuť izbovú teplotu (25 °C).

Tabuľka 10. Riedenie lieku Columvi v intravenóznom infúznom vaku

Dávka lieku Columvi, ktorá sa má podať	Veľkosť infúzneho vaku	Objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa má odobrať a zlikvidovať	Objem koncentráta lieku Columvi, ktorý sa má pridať
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

Príprava intravenózneho infúzneho striekačky (iba 2,5 mg dávka)

Na prípravu dávky použite metódu dvoch striekačiek prepojených konektorom. Konečný objem zriedeného roztoku je 25 ml.

- Odoberte 22,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) z infúzneho vaku do striekačky vhodnej veľkosti (napr. 30 ml).

- Odoberte 2,5 ml koncentrátu lieku Columvi z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej ihly do druhej striekačky. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Pripojte konektor k dvom striekačkám a preneste koncentrát lieku Columvi do striekačky obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). Konečná koncentrácia glofitamabu po zriedení má byť 0,1 mg/ml.
- Odpojte striekačky. Natiahnite vzduch do striekačky obsahujúcej zriedený roztok lieku Columvi a uzatvorte ju.
- Jemne prevráťte striekačku, aby sa roztok premiešal a aby sa nadmerne nespensil. Netraste ňou.
- Pred podaním odstráňte vzduchové bublinky zo striekačky.

Podávanie

Podávajú len intravenóznou infúziou.

Nepodávajú formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Podávajú ako intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku za použitia infúznej pumpy alebo injekčnej (striekačkovej) pumpy počas maximálne 8 hodín.

Keď bude infúzny vak alebo striekačka s liekom Columvi prázdna, zaistite, aby bola podaná celá dávka lieku Columvi tak, že vyčistíte infúznu hadičku za použitia infúzneho vaku alebo striekačky obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %). Pokračujte v infúzii rovnakou rýchlosťou podľa tabuľky 2.

Inkompatibility

Na riedenie lieku Columvi sa má použiť iba injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), pretože iné rozpúšťadla neboli testované.

Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), je kompatibilný s infúznymi vakmi zloženými z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE), polypropylénu (PP) alebo z polyolefínu. Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), je kompatibilný s infúznymi vakmi zloženými z PVC.

Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 0,9% alebo 0,45%, je kompatibilný s injekčnými striekačkami zloženými z PP.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami s kontaktnými povrchmi z polyuretánu (PUR), PVC, PE, polybutadiénu (PBD), polyéteruretánu (PEU), polykarbonátu (PC), silikónu, polytetrafluóroetylénu (PTFE) alebo akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS) a s membránami zabudovaných (*in-line*) filtrov zloženými z polyétersulfónu (PES) alebo polysulfónu. Použitie membrán zabudovaných (*in-line*) filtrov je voliteľné.

Likvidácia

Injekčná liekovka s liekom Columvi je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. júla 2023
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. mája 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemecko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím lieku Columvi v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a na akýchkoľvek ďalších aspektoch programu.

Cieľom edukačného programu je:

- Informovať lekárov, aby každému pacientovi poskytli kartu pacienta a poučili pacienta o jej obsahu, ktorý zahŕňa zoznam príznakov CRS a ICANS a vyzýva pacienta, aby urýchlene konal vrátane vyhľadania okamžitej lekárskej pomoci v prípade ich výskytu.
- Vyzvať pacientov, aby urýchlene konali vrátane vyhľadania okamžitej lekárskej pomoci v prípade výskytu príznakov CRS a/alebo ICANS.
- Informovať lekárov o riziku vzplanutia nádoru a jeho prejavoch.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Columvi na trhu, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať, vydávať alebo používať Columvi, sprístupnená/poskytnutá príručka pre zdravotníckych pracovníkov, ktorá bude obsahovať:

- Opis vzplanutia nádoru a informácie týkajúce sa včasného rozpoznania, náležitého diagnostikovania a sledovania vzplanutia nádoru.
- Pripomenutie, aby každému pacientovi poskytli kartu pacienta, ktorá zahŕňa zoznam príznakov CRS a ICANS a vyzýva pacienta, aby vyhľadal okamžitú lekársku pomoc v prípade ich výskytu.

Všetkým pacientom, ktorí majú byť liečení liekom Columvi, má byť poskytnutá karta pacienta, ktorá bude obsahovať nasledujúce kľúčové časti:

- Kontaktné údaje lekára, ktorý predpisuje Columvi.
- Zoznam príznakov CRS a ICANS a výzvu, aby pacient urýchlene konal vrátane vyhľadania okamžitej lekárskej pomoci v prípade ich výskytu.
- Pokyny, aby pacient nosil kartu pacienta vždy so sebou a aby ju ukázal zdravotníckym pracovníkom, ktorí mu poskytujú zdravotnú starostlivosť (napr. zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti atď.)
- Informáciu pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, že liečba liekom Columvi je spájaná s rizikom vzniku CRS a ICANS.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Columvi 2,5 mg koncentrát na infúzny roztok
glofitamab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka s 2,5 ml koncentrátu obsahuje 2,5 mg glofitamabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín; histidínium-chlorid, monohydrát; metionín; sacharóza; polysorbát 20; voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

2,5 mg/2,5 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení

Na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Netriast'

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Neuchovávať v mrazničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1742/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Columvi 2,5 mg sterilný koncentrát na infúzny roztok
glofitamab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. po riedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,5 mg/2,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Columvi 10 mg koncentrát na infúzny roztok
glofitamab

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka s 10 ml koncentrátu obsahuje 10 mg glofitamabu v koncentrácii 1 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín; histidínium-chlorid, monohydrát; metionín; sacharóza; polysorbát 20; voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

10 mg/10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení

Na jednorazové použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Netriast'

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke
Neuchovávať v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1742/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Columvi 10 mg sterilný koncentrát na infúzny roztok
glofitamab
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

i.v. po riedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Columvi 2,5 mg koncentrát na infúzny roztok Columvi 10 mg koncentrát na infúzny roztok glofitamab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
 - Váš lekár vám poskytne kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a riad'te sa pokynmi, ktoré sú v nej uvedené. Kartu pacienta noste vždy so sebou.
 - Vždy ukážte kartu pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre pri návšteve ambulancie alebo pri prijatí do nemocnice.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Columvi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Columvi
3. Ako sa Columvi podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Columvi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Columvi a na čo sa používa

Čo je Columvi

Columvi je liek proti nádorovému ochoreniu, ktorý obsahuje liečivo glofitamab.

Na čo sa Columvi používa

Columvi sa používa na liečbu dospelých, ktorí majú nádorové ochorenie nazývané „difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek“ (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Columvi sa môže podávať samostatne (monoterapia) alebo s inými liekmi nazývanými chemoterapia.

- Columvi sa podáva samostatne keď sa nádorové ochorenie znovu objavilo (relabovalo) alebo keď nereagovalo na predchádzajúce liečby (je refraktérne) a dostali ste dve alebo viacej predchádzajúcich liečob.
- Columvi sa podáva s liekmi gemcitabínom a oxaliplatinou, keď sa nádorové ochorenie znovu objavilo (relabovalo) alebo keď nereagovalo na predchádzajúce liečby (refraktérne) a keď u vás nie je možná transplantácia kmeňových buniek.

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek je zhubné nádorové ochorenie časti imunitného systému (obránného systému tela).

- Postihuje typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“.
- Pri DLBCL sa B-lymfocyty nekontrolovateľne rozmnožujú a hromadia sa v tkanivách.

Ako Columvi účinkuje

- Liečivo v lieku Columvi, glofitamab, je bišpecifická monoklonálna protilátka, čo je typ bielkoviny, ktorá sa naviaže na dve špecifické cieľové látky v tele. Naviaže sa na špecifickú bielkovinu na povrchu B-lymfocytov vrátane nádorových B-lymfocytov a tiež na ďalšiu bielkovinu na povrchu T-lymfocytov (čo je ďalší typ bielych krviniek). To aktivuje T-lymfocyty a zapríčiní, že sa začnú rozmnožovať. To zasa vedie k zničeniu B-lymfocytov vrátane nádorových buniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Columvi

Columvi vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na glofitamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak ste alergický na obinutuzumab, čo je ďalší liek podaný pred začiatkom liečby liekom Columvi (pozri aj časť 3 „Ako sa Columvi podáva“), alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku

Ak si nie ste istý, či sa vás niečo z uvedeného týka, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný Columvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako vám začnú podávať Columvi, obráťte sa na svojho lekára, ak

- máte infekciu
- ste mali dlhotrvajúcu (chronickú) infekciu alebo infekciu, ktorá sa vám vracia (recidivuje)
- máte alebo ste mali problémy s obličkami, s pečeňou alebo so srdcom
- plánujete podstúpiť očkovanie v blízkej budúcnosti

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný Columvi.

Venujte pozornosť závažným vedľajším účinkom

Niektoré vedľajšie účinky lieku Columvi sú závažné a môžu byť život ohrozujúce. Môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby liekom Columvi.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov počas liečby liekom Columvi, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Príznaky každého vedľajšieho účinku sú uvedené v časti 4.

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov:** prehnáný zápalový stav súvisiaci s liekmi, ktoré stimulujú aktivitu T-lymfocytov, charakterizovaný horúčkou a poruchou viacerých orgánov v tele. Pravdepodobnejší výskyt syndrómu uvoľnenia cytokínov je po podaní Columvi počas 1. cyklu (pozri časť 3 „Ako sa Columvi podáva“). Vyžaduje sa pozorné sledovanie. Pred každou infúziou vám môžu byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov.
- **Syndróm neurotoxicity spojený s imunitnými efektorovými bunkami:** Účinky na nervovú sústavu. Medzi príznaky patrí pocit zmätenosti, dezorientácia, pocit zníženej pozornosti, záchvaty alebo ťažkosti s písaním a/alebo rečou. Pacienta je potrebné pozorne sledovať.
- **Syndróm z rozpadu nádoru:** niektorí ľudia môžu mať nezvyčajné hladiny niektorých solí v krvi (napríklad draslíka a kyseliny močovej) – čo je spôsobené rýchlym rozpadom nádorových buniek počas liečby. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám budú robiť krvné vyšetrenia na odhalenie tohto stavu. Pred každou infúziou musíte byť dostatočne hydratovaný (zavodnený) a môžu vám byť podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť vysokú hladinu kyseliny močovej. Tieto

opatrenia pomôžu znížiť výskyt možných príznakov súvisiacich so syndrómom z rozpadu nádoru.

- **Vzplanutie nádoru:** je reakcia na určité lieky pôsobiace na imunitný systém, ktorá je/zdá sa, že je podobná zhoršeniu nádorového ochorenia.
- **Infekcie:** môžu sa u vás vyskytnúť prejavy infekcie, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od toho, kde v tele je infekcia prítomná.

Ak máte alebo ak si myslíte, že máte ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Váš lekár:

- vám môže podať ďalšie lieky na zmiernenie príznakov a predchádzanie komplikáciám,
- môže prerušiť vašu liečbu na krátky čas, alebo
- môže vašu liečbu natrvalo ukončiť.

Deti a dospelávajúci

Tento liek sa nemá podávať deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Dôvodom je, že Columvi nebol skúmaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Columvi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, a liekov rastlinného pôvodu.

Tehotenstvo a antikoncepcia

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- Columvi vám nesmie byť podaný, ak ste tehotná. Dôvodom je, že Columvi môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak môžete otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Columvi a počas 2 mesiacov po poslednej dávke.
- Ak otehotníte počas liečby liekom Columvi, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Nedojte počas liečby liekom Columvi a počas aspoň 2 mesiacov po poslednej dávke. Dôvodom je, že nie je známe, či tento liek môže prejsť do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Columvi môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa, používať nástroje alebo obsluhovať stroje.

Nevedzte vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje najmenej 48 hodín po každej z prvých, dvoch dávok lieku Columvi alebo ak sa u vás objavia príznaky ICANS (napríklad pocit zmätenosti, dezorientácia, pocit zníženej pozornosti, záchvaty alebo problémy s písaním a/alebo rečou) a/alebo príznaky syndrómu uvoľnenia cytokínov (napríklad horúčka, rýchly tep srdca, pocit závratu alebo závraty, zimnica alebo dýchavičnosť). Ak máte takéto príznaky, vyhnite sa takýmto činnostiam a obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. Pozri časť 4 pre viac informácií o vedľajších účinkoch.

Columvi obsahuje polysorbáty

Tento liek obsahuje 1,25 mg polysorbátu 20 v jednej injekčnej liekovke s 2,5 ml lieku a 5 mg polysorbátu 20 v jednej injekčnej liekovke s 10 ml lieku, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Columvi podáva

Columvi vám bude podávaný v nemocnici alebo na klinike pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou nádorového ochorenia.

Lieky podané pred infúziou lieku Columvi

- **Sedem dní pred začiatkom liečby liekom Columvi** vám bude podaný ďalší liek, obinutuzumab, na zníženie počtu B-lymfocytov v krvi.
- **30 až 60 minút predtým, ako vám podajú Columvi**, vám môžu byť podané ďalšie lieky (premedikácia), ktoré pomáhajú znížiť výskyt reakcií súvisiacich so syndrómom uvoľnenia cytokínov. Tieto lieky môžu zahŕňať:
 - kortikosteroid, napríklad dexametazón
 - liek znižujúci horúčku, napríklad paracetamol
 - antihistaminikum (liek proti alergii), napríklad difenhydramín

Aké množstvo lieku Columvi vám bude podané a ako často

Môžete dostať najviac 12 cyklov liečby liekom Columvi. Každý cyklus trvá 21 dní. Počas prvých dvoch cyklov váš lekár začne liečbu liekom Columvi nízkou dávkou a postupne ju zvýši na plnú dávku.

Typická schéma je uvedená nižšie.

1. cyklus: Bude zahŕňať predliečbu a podanie 2 nízkych dávok lieku Columvi počas 21 dní:

- 1. deň – predliečba obinutuzumabom
- 8. deň – 2,5 mg začiatková dávka lieku Columvi
- 15. deň – 10 mg stredne veľká dávka lieku Columvi

2. cyklus až 12. cyklus: Bude zahŕňať podanie iba jednej dávky v priebehu 21 dní:

- 1. deň – 30 mg plná dávka lieku Columvi

Ako sa Columvi podáva a sledovanie

Columvi sa podáva po kvapkách do žily (intravenóznou infúziou). Váš lekár vás bude sledovať počas podávania všetkých infúzií lieku Columvi a upraví čas potrebný na podanie infúzie v závislosti od toho, ako budete reagovať na liečbu.

- Vaša prvá infúzia bude podávaná počas 4 hodín. Keď sa Columvi podáva samostatne, váš lekár vás bude pozorne sledovať počas podávania prvej infúzie a počas 10 hodín po skončení infúzie. Keď sa Columvi podáva s liekmi gemcitabínom a oxaliplatinou, váš lekár vás bude pozorne sledovať počas podávania prvej infúzie a počas 4 hodín po skončení infúzie. Dôvodom je sledovanie prípadných prejavov alebo príznakov syndrómu uvoľnenia cytokínov.
- Pri nasledujúcich infúziách môže byť potrebné, aby vás váš lekár sledoval po skončení infúzie. Bude to potrebné, ak sa u vás pri predchádzajúcej dávke vyskytol stredne závažný alebo závažný syndróm uvoľnenia cytokínov.
- Ak sa u vás nevyskytne žiadny syndróm uvoľnenia cytokínov po 3 dávkach, váš lekár vám môže podávať nasledujúce infúzie počas 2 hodín.

Ak vynecháte dávku lieku Columvi

Ak vynecháte dohodnutú návštevu ambulancie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu. Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku.

Predtým ako ukončíte liečbu liekom Columvi

Porozprávajte sa so svojím lekárom predtým, ako ukončíte liečbu. Dôvodom je, že po ukončení liečby sa váš stav môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených nižšie, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi** – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť.

- **Syndróm uvoľnenia cytokínov (veľmi časté):** príznaky môžu zahŕňať, ale neobmedzujú sa len na horúčku, rýchly tlkot srdca, pocit závratu alebo točenia hlavy, nevoľnosť, bolesť hlavy, vyrážku, zmätenosť, zimnicu, dýchavičnosť
- **Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami (časté):** príznaky môžu okrem iného zahŕňať zmätenosť, dezorientáciu, pocit zníženej pozornosti, záchvaty alebo ťažkosti s písaním a/alebo rečou
- **Infekcie (veľmi časté):** príznaky môžu zahŕňať, ale neobmedzujú sa len na horúčku, zimnicu, dýchacie ťažkosti, pálivú bolesť pri močení
- **Vzplanutie nádoru (veľmi časté):** príznaky môžu zahŕňať, ale neobmedzujú sa len na bolestivé opuchnuté lymfatické uzliny, bolesť na hrudníku, neschopnosť normálne dýchať, bolesť v mieste nádoru
- **Syndróm z rozpadu nádoru (častý):** príznaky môžu zahŕňať, ale neobmedzujú sa len na slabosť, dýchavičnosť, pocit zmätenosti, nepravidelný tlkot srdca, svalové kŕče

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo ak sa vedľajšie účinky zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Columvi používaný samostatne

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- krvnými vyšetreniami zistené znížené počty:
 - neutrofilov (typ bielych krviniek; neutropénia), čo môže spôsobovať horúčku alebo akékoľvek príznaky infekcie
 - červených krviniek (anémia), čo môže spôsobovať únavu, pocit choroby a bledú kožu
 - krvných doštičiek (typ krvných buniek; trombocytopenia), čo môže spôsobovať tvorbu krvných podliatin alebo krvácanie
- horúčka
- krvnými vyšetreniami zistené nízke hladiny fosfátu, horčíka, vápnika alebo draslíka
- vyrážka
- zápcha
- hnačka
- pocit na vracanie (nauzea)
- vírusové infekcie, napríklad infekcia pľúc, pásový opar
- bolesť hlavy

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- krvnými vyšetreniami zistená nízka hladina sodíka, čo môže spôsobovať únavu, svalové záškľby alebo kŕče
- krvnými vyšetreniami zistené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a bilirubínu (žltá látka v krvi), čo môže spôsobovať zožltnutie kože alebo očí a tmavý moč
- bakteriálne infekcie, napríklad infekcia močových ciest, infekcia vo vnútri alebo v okolí žalúdka
- mykotická (plesňová) infekcia
- infekcie nosa a hrdla (infekcie horných dýchacích ciest)
- infekcie pľúc, napríklad zápal priedušiek alebo zápal pľúc (infekcie dolných dýchacích ciest), čo môže spôsobovať horúčku, kašeľ a sťažené dýchanie
- otrava krvi (sepsa), čo môže spôsobovať horúčku, zimnicu a zmätenosť
- krvnými vyšetreniami zistený nízky počet lymfocytov (typ bielych krviniek; lymfopenia), ktorý môže ovplyvniť schopnosť organizmu bojovať proti infekcii
- horúčka spojená s nízkym počtom neutrofilov (febrilná neutropénia)
- vracanie
- krvácanie zo žalúdka alebo čreva (gastrointestinálne krvácanie), čo môže spôsobovať čiernu stolicu alebo krv vo vývratkoch
- zmätenosť
- tras
- ospalosť

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- opuch miechy (myelitída), čo môže spôsobovať svalovú slabosť alebo necitlivosť
- zápal hrubého čreva (kolitída), čo môže spôsobovať bolesť brucha, krvavú stolicu a nutkanie na stolicu

Columvi používaný v kombinácii s protirakovinovými liekmi

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- krvnými vyšetreniami zistené znížené počty:
 - krvných doštičiek (typ krvných buniek; trombocytopenia), čo môže spôsobovať tvorbu krvných podliatin alebo krvácanie

- neutrofilov (typ bielych krviniek; neutropénia), čo môže spôsobovať horúčku alebo akékoľvek príznaky infekcie
- červených krviniek (anémia), čo môže spôsobovať únavu, pocit choroby a bledú kožu
- lymfocytov (typ bielych krviniek; lymfopénia), čo môže ovplyvniť schopnosť tela bojovať proti infekcii
- pocit na vracanie (nauzea)
- znížená citlivosť, mravčenie, pocit pálenia, bolesť, nepohodlie alebo slabosť a/alebo ťažkosti pri chôdzi (periférna neuropatia)
- hnačka
- krvnými vyšetreniami zistené zvýšené hladiny pečeňových enzýmov
- vyrážka
- horúčka
- vracanie
- bolesť svalov a kostí
- abdominálna bolesť (bolesť brucha)
- zápcha
- krvnými vyšetreniami zistená nízka hladina draslíka (hypokaliémia) alebo sodíka (hyponatriémia)
- infekcia COVID-19 spôsobená vírusom nazývaným koronavírus (SARS-CoV-2)
- infekcia pľúc (pneumónia), čo môže spôsobovať horúčku, kašeľ a sťažené dýchanie
- infekcie dýchacích ciest, ako sú nádcha, bolesť hrdla, infekcie prínosových dutín a prechladnutie hrdníka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- krvnými vyšetreniami zistená nízka hladina horčíka, vápnika alebo fosfátu
- nové alebo opakujúce sa vírusové infekcie, napríklad pásový opar a cytomegalovírusová infekcia
- bakteriálne infekcie, napríklad infekcia močových ciest
- otrava krvi (sepsa), čo môže spôsobovať horúčku, zimnicu a zmätenosť
- plesňová infekcia
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi, čo môže spôsobiť zožltnutie kože alebo očí
- horúčka spojená s nízkym počtom neutrofilov (febrilná neutropénia)
- zápal hrubého čreva (kolitída), ktorý môže spôsobiť bolesť brucha, krv v stolici a nutkanie na stolicu
- zápal pankreasu
- zápal pľúc (pneumonitída), čo môže spôsobovať kašeľ a dýchacie ťažkosti

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- tras
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (zistené krvnými vyšetreniami), čo môže byť prejavom zápalu pečene
- pľúcna infekcia (pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov alebo ak sa vedľajšie účinky zhoršia, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

5. Ako uchovávať Columvi

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra sú zodpovední za správne uchovávanie tohto lieku a za likvidáciu všetkého nepoužitého lieku. Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov:

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Neuchovávať v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Nepoužite tento liek, ak má zakalený vzhľad, zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Columvi obsahuje

- Liečivo je glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 miligramu glofitamabu (v 2,5 ml koncentrátu) v koncentrácii 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Každá injekčná liekovka obsahuje 10 miligramov glofitamabu (v 10 ml koncentrátu) v koncentrácii 1 mg/ml
- Ďalšie zložky sú: histidín; histidínium-chlorid, monohydrát; metionín; sacharóza; polysorbát 20 (E432) a voda na injekcie (pozri časť 2 „Columvi obsahuje polysorbáty“).

Ako vyzerá Columvi a obsah balenia

Columvi koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát) je bezfarebný, číry roztok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie lieku Columvi obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Zriedený roztok Columvi sa môže podávať prostredníctvom intravenózneho infúzneho vaku (všetky dávky) alebo intravenózne infúzne striekačky (iba 2,5 mg dávka).

Columvi sa musí podávať intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku. Nesmie sa podávať formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku Columvi pred podaním, pozri nižšie.

Pokyny na riedenie

- Columvi neobsahuje žiadne konzervačné látky a je určený len na jednorazové použitie.
- Pred intravenóznym podaním musí zdravotnícky pracovník Columvi zriediť za použitia aseptickej techniky.
- Injekčnou liekovkou netraste. Pred podaním lieku Columvi zrakom skontrolujte, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Columvi je bezfarebný, číry roztok. Zlikvidujte injekčnú liekovku, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje viditeľné častice.

Príprava intravenózneho infúzneho vaku

- Odoberte príslušný objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), ako je uvedené v tabuľke 1, z infúzneho vaku pomocou sterilnej injekčnej ihly a injekčnej striekačky a zlikvidujte ho.
- Odoberte potrebný objem koncentráту lieku Columvi na zamýšľanú dávku z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej ihly a injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku (pozri tabuľku 1 nižšie). Zlikvidujte všetko nepoužitú množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Konečná koncentrácia glofitamabu po zriedení musí byť 0,1 mg/ml až 0,6 mg/ml.
- Jemne prevráťte infúzny vak, aby sa roztok premiešal a aby sa nadmerne nespénil. Netraste ním.
- Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
- Pred začiatkom podávania intravenózne infúzie má obsah infúzneho vaku dosiahnuť izbovú teplotu (25 °C).

Tabuľka 1. Riedenie lieku Columvi v intravenóznom infúznom vaku

Dávka lieku Columvi, ktorá sa má podať	Veľkosť infúzneho vaku	Objem injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), ktorý sa má odobrať a zlikvidovať	Objem koncentráту lieku Columvi, ktorý sa má pridať
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

Príprava intravenózne infúzne striekačky (iba 2,5 mg dávka)

Na prípravu dávky použite metódu dvoch striekačiek prepojených konektorom. Konečný objem zriedeného roztoku je 25 ml.

- Odoberte 22,5 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %) z infúzneho vaku do striekačky vhodnej veľkosti (napr. 30 ml).

- Odoberte 2,5 ml koncentrátu lieku Columvi z injekčnej liekovky pomocou sterilnej injekčnej ihly do druhej striekačky. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.
- Pripojte konektor k dvom striekačkám a preneste koncentrát lieku Columvi do striekačky obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %). Konečná koncentrácia glofitamabu po zriedení má byť 0,1 mg/ml.
- Odpojte striekačky. Natiahnite vzduch do striekačky obsahujúcej zriedený roztok lieku Columvi a uzatvorte ju.
- Jemne prevráťte striekačku, aby sa roztok premiešal a aby sa nadmerne nespensil. Netraste ňou.
- Pred podaním odstráňte vzduchové bublinky zo striekačky.

Podávanie

Podávajú len intravenóznou infúziou.

Nepodávajú formou pretlakovej infúzie (tzv. i.v. *push*) ani intravenózne bolusovej injekcie.

Podávajú ako intravenóznou infúziou cez osobitnú infúznu hadičku za použitia infúznej pumpy alebo injekčnej (striekačkovej) pumpy počas maximálne 8 hodín.

Keď bude infúzny vak alebo striekačka s liekom Columvi prázdna, zaistite, aby bola podaná celá dávka lieku Columvi tak, že vyčistíte infúznu hadičku za použitia infúzneho vaku alebo striekačky obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %). Pokračujte v infúzii rovnakou rýchlosťou.

Inkompatibility

Na riedenie lieku Columvi sa má použiť iba injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo 4,5 mg/ml (0,45 %), pretože iné rozpúšťadlá neboli testované.

Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), je kompatibilný s infúznymi vakmi zloženými z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE), polypropylénu (PP) alebo z polyolefínu. Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 4,5 mg/ml (0,45 %), je kompatibilný s infúznymi vakmi zloženými z PVC.

Keď je Columvi zriedený injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 0,9% alebo 0,45%, je kompatibilný s injekčnými striekačkami zloženými z PP.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami s kontaktnými povrchmi z polyuretánu (PUR), PVC, PE, polybutadiénu (PBD), polyéteruretánu (PEU), polykarbonátu (PC), silikónu, polytetrafluóroetylénu (PTFE) alebo akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS) a s membránami zabudovaných (*in-line*) filtrov zloženými z polyétersulfónu (PES) alebo polysulfónu. Použitie membrán zabudovaných (*in-line*) filtrov je voliteľné.

Zriedený roztok na intravenóznou infúziu

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas maximálne 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a počas 24 hodín pri teplote 30 °C, po ktorých nasleduje maximálne 8-hodinová doba podávania infúzie.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Likvidácia

Injekčná liekovka s liekom Columvi je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.