

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Columvi 2,5 mg koncentrat za otopinu za infuziju
Columvi 10 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Columvi 2,5 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica od 2,5 ml koncentrata sadrži 2,5 mg glofitamaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 10 mg glofitamaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

Glofitamab je humanizirano bispecifično monoklonsko protutijelo na CD20/CD3 koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojna, bistra otopina pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti 270 - 350 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Columvi je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Columvi se mora primjenjivati isključivo pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem onkoloških bolesnika i koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj potpori za zbrinjavanje teških reakcija povezanih sa sindromom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS).

Prije infuzije lijeka Columvi u 1. i 2. ciklusu mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Mora se osigurati i dostupnost dodatne doze tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze tocilizumaba (vidjeti dio 4.4).

Predterapija obinutuzumabom

Svi su bolesnici u ispitivanju NP30179 primili jednokratnu dozu obinutuzumaba od 1000 mg kao

predterapiju 1. dana 1. ciklusa (7 dana prije početka liječenja lijekom Columvi) radi smanjenja broja cirkulirajućih i limfoidnih B-stanica (vidjeti Tablicu 2, *Odgođene ili propuštene doze* i dio 5.1).

Obinutuzumab je primijenjen intravenskom infuzijom brzinom od 50 mg/h. Brzina infuzije je povećavana u koracima od 50 mg/h svakih 30 minuta do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Za cjelovite informacije o predterapiji obinutuzumabom, njegovoj pripremi i primjeni te zbrinjavanju nuspojava na obinutuzumab, vidjeti informacije o lijeku za obinutuzumab.

Premedikacija i profilaksa

Profilaksa za sindrom otpuštanja citokina

Columvi treba primijeniti dobro hidriranim bolesnicima. Preporučena premedikacija za CRS (vidjeti dio 4.4) opisana je u Tablici 1.

Tablica 1. Premedikacija prije infuzije lijeka Columvi

Ciklus liječenja (dan)	Bolesnici kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primjena
1. ciklus (8. dan, 15. dan); 2. ciklus (1. dan); 3. ciklus (1. dan)	Svi bolesnici	Intravenski glukokortikoid ¹	Primjena mora završiti najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Columvi
		Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Columvi
		Antihistaminik ³	
Sve daljnje infuzije	Svi bolesnici	Oralni analgetik/antipiretik ²	Najmanje 30 minuta prije infuzije lijeka Columvi
		Antihistaminik ³	
	Bolesnici koji su doživjeli CRS kod prethodne doze	Intravenski glukokortikoid ^{1,4}	Primjena mora završiti najmanje 1 sat prije infuzije lijeka Columvi

¹ 20 mg deksametazona ili 100 mg prednizona/prednizolona ili 80 mg metilprednizolona.

² Npr. 1000 mg paracetamola.

³ Npr. 50 mg difenhidramina.

⁴ Primjenjuje se dodatno uz premedikaciju koja je neophodna za sve bolesnike.

Doziranje

Liječenje lijekom Columvi počinje rasporedom postupnog povećavanja doze do preporučene doze od 30 mg (radi smanjenja rizika od CRS-a).

Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Columvi

Columvi se mora primijeniti intravenskom infuzijom prema rasporedu postupnog povećavanja doze do preporučene doze od 30 mg (kako je navedeno u Tablici 2) nakon završetka predterapije obinutuzumabom 1. dana 1. ciklusa. Svaki ciklus traje 21 dan.

Tablica 2. Raspored postupnog povećavanja doze lijeka Columvi u monoterapiji za bolesnike s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Ciklus liječenja, dan		Doza lijeka Columvi	Trajanje infuzije
1. ciklus (Premedikacija i postupno povećavanje doze)	1. dan	Premedikacija obinutuzumabom ¹	4 sata ²
	8. dan	2,5 mg	
	15. dan	10 mg	
2. ciklus	1. dan	30 mg	2 sata ³
3. - 12. ciklus	1. dan	30 mg	

¹ Vidjeti odlomak „Predterapija obinutuzumabom“ u prethodnom tekstu.

² Bolesnicima koji kod prethodne doze lijeka Columvi dožive CRS trajanje infuzije može se produžiti do 8 sati (vidjeti dio 4.4).

³ Prema odluci nadležnog liječnika, ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju. Ako je bolesnik kod prethodne doze doživio CRS, trajanje infuzije treba zadržati na 4 sata.

Nadziranje bolesnika

- Svi bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a tijekom infuzije i još najmanje 10 sati nakon završetka infuzije prve doze lijeka Columvi (2,5 mg 8. dana 1. ciklusa) (vidjeti dio 4.8).
- Bolesnike koji su kod prethodne infuzije doživjeli CRS \geq 2. stupnja treba nadzirati nakon završetka infuzije (vidjeti Tablicu 3 u dijelu 4.2).

Sve se bolesnike mora upoznati s rizikom od CRS-a i njegovim znakovima i simptomima te ih uputiti da se u slučaju pojave znakova i simptoma CRS-a odmah obrate zdravstvenom radniku (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Columvi preporučuje se nastaviti tijekom najviše 12 ciklusa ili do progresije bolesti odnosno pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Svaki ciklus traje 21 dan.

Odgodene ili propuštene doze

Tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze (primjena jednom tjedno):

- Ako se nakon predterapije obinutuzumabom primjena doze lijeka Columvi od 2,5 mg odgodi za više od tjedan dana, predterapiju obinutuzumabom treba ponoviti.
- Ako se nakon doze lijeka Columvi od 2,5 mg ili 10 mg napravi pauza u liječenju u trajanju od 2 - 6 tjedana, treba ponovno primijeniti posljednju dozu lijeka Columvi koju je bolesnik dobro podnio i nastaviti s planiranim postupnim povećavanjem doze.
- Ako se nakon doze lijeka Columvi od 2,5 mg ili 10 mg napravi pauza u liječenju dulja od 6 tjedana, treba ponoviti predterapiju obinutuzumabom i postupno povećavanje doze lijeka Columvi (vidjeti informacije za 1. ciklus u Tablici 2).

Nakon 2. ciklusa (doza od 30 mg):

- Ako se između dvaju ciklusa liječenja lijekom Columvi napravi pauza u liječenju dulja od 6 tjedana, treba ponoviti predterapiju obinutuzumabom i postupno povećavanje doze lijeka Columvi (vidjeti informacije za 1. ciklus u Tablici 2), a zatim nastaviti s planiranim ciklusom liječenja (dozom od 30 mg).

Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Columvi.

Zbrinjavanje sindroma otpuštanja citokina

CRS treba utvrditi na temelju kliničke slike (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Treba ocijeniti postoji li kod bolesnika neki drugi uzrok vrućice, hipoksije i hipotenzije, kao što su infekcija ili sepsa. Ako se sumnja na CRS, treba ga liječiti u skladu s preporukama za zbrinjavanje CRS-a prema stupnju težine utvrđenom na temelju usuglašanih kriterija Američkog društva za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*), koje su navedene u Tablici 3.

Tablica 3. Stupanj težine CRS-a prema ASTCT kriterijima i smjernice za njegovo zbrinjavanje

Stupanj težine ¹	Zbrinjavanje CRS-a	Za sljedeću planiranu infuziju lijeka Columvi
1. stupanj Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ako CRS nastupi tijekom infuzije: <ul style="list-style-type: none">• Privremeno prekinuti infuziju i liječiti simptome• Nastaviti infuziju smanjenom brzinom nakon povlačenja simptoma• Ako se simptomi povrate, obustaviti trenutnu infuziju Ako CRS nastupi nakon infuzije: <ul style="list-style-type: none">• Liječiti simptome Ako CRS potraje više od 48 sati nakon simptomatskog liječenja: <ul style="list-style-type: none">• Razmotriti primjenu kortikosteroida³• Razmotriti primjenu tocilizumaba⁴	<ul style="list-style-type: none">• Simptomi moraju biti odsutni najmanje 72 sata prije sljedeće infuzije• Razmotriti manju brzinu infuzije²
2. stupanj Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i/ili hipotenzija koja ne zahtijeva primjenu vazopresora i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika putem niskoprotodne nosne kanile ili dopremu kisika pred nos i usta bolesnika (engl. <i>blow-by</i>)	Ako CRS nastupi tijekom infuzije: <ul style="list-style-type: none">• Obustaviti trenutnu infuziju i liječiti simptome• Primijeniti kortikosteroide³• Razmotriti primjenu tocilizumaba⁴ Ako CRS nastupi nakon infuzije: <ul style="list-style-type: none">• Liječiti simptome• Primijeniti kortikosteroide³• Razmotriti primjenu tocilizumaba⁴	<ul style="list-style-type: none">• Simptomi moraju biti odsutni najmanje 72 sata prije sljedeće infuzije• Razmotriti manju brzinu infuzije²• Nadzirati bolesnike nakon infuzije^{5,6}
Za slučajeve 2. stupnja: Primjena tocilizumaba Ne smiju se primijeniti više od 3 doze tocilizumaba unutar razdoblja od 6 tjedana. Ako tocilizumab prethodno nije primijenjen ili ako je u proteklih 6 tjedana primijenjena 1 doza tocilizumaba: <ul style="list-style-type: none">• Primijeniti prvu dozu tocilizumaba⁴• Ako nema poboljšanja unutar 8 sati, primijeniti drugu dozu tocilizumaba⁴• Nakon 2 doze tocilizumaba razmotriti drugu anticitokinsku terapiju i/ili drugu imunosupresijsku terapiju Ako su u proteklih 6 tjedana primijenjene 2 doze tocilizumaba: <ul style="list-style-type: none">• Primijeniti samo jednu dozu tocilizumaba⁴• Ako nema poboljšanja unutar 8 sati, razmotriti drugu anticitokinsku terapiju i/ili drugu imunosupresijsku terapiju		

Stupanj težine ¹	Zbrinjavanje CRS-a	Za sljedeću planiranu infuziju lijeka Columvi
<p>3. stupanj Vrućica ≥ 38 °C i/ili hipotenzija koja zahtijeva primjenu vazopresora (uz vazopresin ili bez njega) i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika putem visokoprotlačne nosne kanile, maske za kisik, maske sa spremnikom i nepovratnim ventilima ili Venturijeve maske</p>	<p>Ako CRS nastupi tijekom infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti trenutnu infuziju i liječiti simptome • Primijeniti kortikosteroide³ • Primijeniti tocilizumab⁴ <p>Ako CRS nastupi nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liječiti simptome • Primijeniti kortikosteroide³ • Primijeniti tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi moraju biti odsutni najmanje 72 sata prije sljedeće infuzije • Razmotriti manju brzinu infuzije² • Nadzirati bolesnike nakon infuzije^{5,6} • Ako tijekom sljedeće infuzije ponovno nastupi CRS ≥ 3. stupnja, odmah prekinuti infuziju i trajno obustaviti liječenje lijekom Columvi
<p>4. stupanj Vrućica ≥ 38 °C i/ili hipotenzija koja zahtijeva primjenu više vazopresora (izuzev vazopresina) i/ili hipoksija koja zahtijeva primjenu kisika uređajem koji održava pozitivni tlak (npr. kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima [engl. <i>continuous positive airway pressure</i>, CPAP], dvofazni pozitivni tlak u dišnim putovima [engl. <i>biphasic positive airway pressure</i>, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</p>	<p>Ako CRS nastupi tijekom ili nakon infuzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti liječenje lijekom Columvi i liječiti simptome • Primijeniti kortikosteroide³ • Primijeniti tocilizumab⁴ 	
<p>Za slučajeve 3. i 4. stupnja: Primjena tocilizumaba Ne smiju se primijeniti više od 3 doze tocilizumaba unutar razdoblja od 6 tjedana.</p> <p>Ako tocilizumab prethodno nije primijenjen ili ako je u proteklih 6 tjedana primijenjena 1 doza tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti prvu dozu tocilizumaba⁴ • Ako nema poboljšanja unutar 8 sati ili se CRS brzo pogoršava, primijeniti drugu dozu tocilizumaba⁴ • Nakon 2 doze tocilizumaba razmotriti drugu anticitokinsku terapiju i/ili drugu imunosupresijsku terapiju <p>Ako su u proteklih 6 tjedana primijenjene 2 doze tocilizumaba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primijeniti samo jednu dozu tocilizumaba⁴ • Ako nema poboljšanja unutar 8 sati ili se CRS brzo pogoršava, razmotriti drugu anticitokinsku terapiju i/ili drugu imunosupresijsku terapiju 		

Stupanj težine ¹	Zbrinjavanje CRS-a	Za sljedeću planiranu infuziju lijeka Columvi
-----------------------------	--------------------	---

¹ Usuglašeni ASTCT kriteriji za određivanje stupnja težine (Lee, 2019.)

² Trajanje infuzije može se produljiti do 8 sati, ovisno o ciklusu (vidjeti Tablicu 2).

³ Kortikosteroidi (npr. 10 mg intravenskog deksametazona, 100 mg intravenskog prednizolona, 1 - 2 mg/kg intravenskog metilprednizolona na dan ili ekvivalent).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenski (ne više od 800 mg), kako se primjenjivao u ispitivanju NP30179.

⁵ U ispitivanju NP30179, CRS \geq 2. stupnja nakon primjene doze lijeka Columvi od 10 mg 15. dana 1. ciklusa nastupio je u 5,2% bolesnika, a medijan vremena do nastupa iznosio je 26,2 sata od početka infuzije (raspon: 6,7 - 144,2 sata).

⁶ U ispitivanju NP30179, CRS \geq 2. stupnja nakon primjene doze lijeka Columvi od 30 mg 1. dana 2. ciklusa nastupio je u jednog bolesnika (0,8%), a vrijeme do nastupa iznosilo je 15,0 sati od početka infuzije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > gornje granice normale [GGN] i $\leq 1,5 \times$ GGN ili aspartat transaminaza [AST] > GGN). Columvi se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl od 30 do < 90 ml/min). Columvi se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Columvi u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Columvi je namijenjen samo za intravensku primjenu.

Prije intravenske primjene zdravstveni radnik mora razrijediti Columvi primjenom aseptične tehnike. Columvi se mora primijeniti intravenskom infuzijom kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Columvi se ne smije primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka Columvi prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, obinutuzumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Za specifične kontraindikacije za primjenu obinutuzumaba vidjeti informacije o lijeku za obinutuzumab.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

CD20-negativna bolest

Dostupni su ograničeni podaci o bolesnicima s DLBCL-om negativnim na CD20 liječenima lijekom Columvi te je moguće da bolesnici s CD20-negativnim DLBCL-om ostvaruju manju korist od liječenja u odnosu na one s CD20-pozitivnom bolešću. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi liječenja lijekom Columvi u bolesnika s CD20-negativnim DLBCL-om.

Sindrom otpuštanja citokina

U bolesnika liječenih lijekom Columvi prijavljen je CRS, uključujući po život opasne reakcije (vidjeti dio 4.8).

Najčešće manifestacije CRS-a bile su pireksija, tahikardija, hipotenzija, zimica i hipoksija. Reakcije na infuziju mogu biti klinički nerazpoznatljive od manifestacija CRS-a.

Većina slučajeva CRS-a nastupila je nakon prve doze lijeka Columvi. Nakon primjene lijeka Columvi prijavljene su povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije (AST i alanin transaminaza [ALT] $> 3 \times$ GGN i/ili ukupni bilirubin $> 2 \times$ GGN) koje odgovaraju CRS-u (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici u ispitivanju NP30179 primili su preterapiju obinutuzumabom 7 dana prije uvođenja lijeka Columvi, a trebaju primiti premedikaciju antipiretikom, antihistaminikom i glukokortikoidom (vidjeti dio 4.2).

Prije infuzije lijeka Columvi u 1. i 2. ciklusu mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba za primjenu u slučaju CRS-a. Mora se osigurati i dostupnost dodatne doze tocilizumaba unutar 8 sati od primjene prethodne doze tocilizumaba.

Bolesnici moraju biti pod nadzorom tijekom svih infuzija lijeka Columvi i još najmanje 10 sati nakon završetka prve infuzije. Za cjelovite informacije o nadziranju bolesnika vidjeti dio 4.2. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi CRS-a (vidjeti odlomak *Kartica za bolesnika* u nastavku).

Treba ocijeniti postoji li kod bolesnika neki drugi uzrok vrućice, hipoksije i hipotenzije, kao što su infekcija ili sepsa. CRS treba liječiti u skladu s bolesnikovom kliničkom slikom i smjernicama za zbrinjavanje CRS-a navedenima u Tablici 3 (vidjeti dio 4.2).

Kartica za bolesnika

Propisivač mora upoznati bolesnika s rizikom od CRS-a te njegovim znakovima i simptomima. Bolesnike se mora uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bilo kojem trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a. Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika i napomenuti da je uvijek moraju nositi sa sobom. U toj su kartici opisani simptomi CRS-a kod čije pojave bolesnik odmah mora potražiti liječničku pomoć.

Interakcija sa supstratima enzima CYP450

Početno otpuštanje citokina na početku liječenja lijekom Columvi moglo bi suprimirati aktivnost enzima CYP450 i uzrokovati fluktuacije u koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova. Pri uvođenju liječenja lijekom Columvi potrebno je nadzirati bolesnike koji se liječe supstratima enzima CYP450 uskog terapijskog indeksa jer fluktuacije u koncentracijama istodobno primijenjenih lijekova mogu dovesti do toksičnosti, gubitka učinka ili štetnih događaja (vidjeti dio 4.5).

Ozbiljne infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Columvi zabilježene su ozbiljne infekcije (kao što su sepsa i pneumonija) (vidjeti dio 4.8).

Columvi se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom infekcijom. Potreban je oprez kad se primjena lijeka Columvi razmatra u bolesnika koji u anamnezi imaju kroničnu ili rekurentnu infekciju, onih s podležućim bolestima koje ih mogu učiniti podložnijima infekcijama ili bolesnika koji su prethodno primili značajnu imunosupresivnu terapiju. Bolesnike treba nadzirati prije i tijekom liječenja lijekom Columvi zbog moguće pojave bakterijskih, gljivičnih i novih ili reaktiviranih virusnih infekcija, koje treba na odgovarajući način liječiti.

U slučaju aktivne infekcije, primjenu lijeka Columvi treba privremeno odgoditi dok se infekcija ne povuče. Bolesnike treba uputiti da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju.

Tijekom liječenja lijekom Columvi prijavljena je febrilna neutropenija. U bolesnika s febrilnom neutropenijom potrebno je ocijeniti moguću prisutnost infekcije i odmah uvesti liječenje.

Razbuktavanje tumora

U bolesnika liječenih lijekom Columvi prijavljeno je razbuktavanje tumora (vidjeti dio 4.8). Manifestacije su uključivale lokaliziranu bol i oticanje.

U skladu s mehanizmom djelovanja lijeka Columvi, razbuktavanje tumora vjerojatno je posljedica priljeva T-stanica u tumorska sjela nakon primjene lijeka Columvi te može nalikovati progresiji bolesti. Razbuktavanje tumora ne znači da je liječenje neuspješno niti da je tumor uznapredovao.

Specifični faktori rizika za razbuktavanje tumora nisu utvrđeni, ali u bolesnika s velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini dišnih putova i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od narušene funkcije tih struktura i pobola zbog kompresivskog učinka povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) uslijed njegova razbuktavanja. U bolesnika liječenih lijekom Columvi preporučuje se pratiti i ocjenjivati moguće razbuktavanje tumora na kritičnim anatomskim mjestima te ih liječiti kako je klinički indicirano. Za liječenje razbuktavanja tumora treba razmotriti primjenu kortikosteroida i analgetika.

Sindrom tumorske lize

U bolesnika liječenih lijekom Columvi prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem, brzoproliferirajućim tumorima, bubrežnom disfunkcijom ili dehidracijom izloženi su većem riziku od sindroma tumorske lize.

Bolesnike izložene riziku treba pažljivo nadzirati odgovarajućim laboratorijskim i kliničkim pretragama kojima se ocjenjuju status elektrolita, hidracija i bubrežna funkcija. Prije preterapije obinutuzumabom i infuzije lijeka Columvi treba razmotriti odgovarajuću profilaksu lijekovima protiv hiperuricemije (npr. alopurinol ili rasburikaza) i adekvatnu hidraciju.

Liječenje TLS-a može uključivati agresivnu hidraciju, korekciju odstupanja vrijednosti elektrolita, primjenu lijekova protiv hiperuricemije i potpurnu skrb.

Cijepljenje

Sigurnost cijepljenja živim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Columvi nije se ispitivala. Ne preporučuje se cijepljenje živim cjepivima tijekom liječenja lijekom Columvi.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ne očekuju se interakcije s lijekom Columvi putem enzima citokroma P450 (CYP450), drugih metabolizirajućih enzima ni prijenosnika.

Početno otpuštanje citokina na početku liječenja lijekom Columvi moglo bi suprimirati aktivnost enzima CYP450. Rizik od interakcija s drugim lijekovima najveći je tijekom razdoblja od tjedan dana nakon svake od prvih dviju doza lijeka Columvi (tj. doza primijenjenih 8. i 15. dana 1. ciklusa) u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 uskog terapijskog indeksa (npr. varfarin, ciklosporin). Pri uvođenju liječenja lijekom Columvi potrebno je nadzirati bolesnike koji se liječe supstratima enzima CYP450 koji imaju uzak terapijski indeks.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Columvi i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze ovog lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Columvi u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Glofitamab je imunoglobulin G (IgG). Poznato je da IgG prolazi kroz posteljicu. S obzirom na mehanizam djelovanja, glofitamab primijenjen trudnici vjerojatno će kod ploda uzrokovati depleciju B-stanica.

Columvi se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Bolesnice liječene lijekom Columvi treba upozoriti na moguće štetne učinke na plod. Bolesnice treba uputiti da se u slučaju trudnoće obrate nadležnom liječniku.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se glofitamab u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak glofitamaba na stvaranje mlijeka ili njegova prisutnost u majčinom mlijeku. Zna se da je ljudski IgG prisutan u majčinom mlijeku. Mogućnost apsorpcije glofitamaba i pojave njegovih nuspojava u dojenčeta nije poznata. Ženama treba savjetovati da prekinu dojenje tijekom liječenja lijekom Columvi i još 2 mjeseca nakon posljednje doze ovog lijeka.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost ljudi. Nisu provedene ocjene učinaka glofitamaba na plodnost životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Columvi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima sa simptomima neuroloških štetnih događaja i/ili CRS-a (pireksijom, tahikardijom, hipotenzijom, zimicom, hipoksijom) treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se ti simptomi ne povuku (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 20\%$) bile su sindrom otpuštanja citokina, neutropenija, anemija, trombocitopenija i osip.

Najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika bile su sindrom otpuštanja citokina (22,1%), sepsa (4,1%), COVID-19 (3,4%), razbuktavanje tumora (3,4%), pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (2,8%), febrilna neutropenija (2,1%), neutropenija (2,1%) i pleuralni izljev (2,1%).

Liječenje lijekom Columvi trajno je obustavljeno zbog nuspojave u 5,5% bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do trajne obustave liječenja lijekom Columvi bile su COVID-19 (1,4%) i neutropenija (1,4%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje su se javile u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om liječenih monoterapijom lijekom Columvi (n=145) u ispitivanju NP30179 navedene su u Tablici 4. Medijan broja primljenih ciklusa liječenja lijekom Columvi bio je 5 ciklusa (raspon: 1 - 13 ciklusa).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave prijavljene u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om liječenih lijekom Columvi u monoterapiji

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Infekcije i infestacije	virusne infekcije ¹	vrlo često	često*
	bakterijske infekcije ²	često	često
	infekcije gornjih dišnih putova ³	često	vrlo rijetko**
	sepsa ⁴	često	često*
	infekcije donjih dišnih putova ⁵	često	vrlo rijetko**
	pneumonija	često	manje često
	infekcija mokraćnih putova ⁶	često	manje često
	gljivične infekcije ⁷	često	vrlo rijetko**
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	razbuktavanje tumora	vrlo često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija	vrlo često	vrlo često
	anemija	vrlo često	često
	trombocitopenija	vrlo često	često
	limfopenija	često	često
	febrilna neutropenija ⁸	često	često
Poremećaji imunološkog sustava	sindrom otpuštanja citokina ⁹	vrlo često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipofosfatemija	vrlo često	često
	hipomagnezijemija	vrlo često	vrlo rijetko**
	hipokalcijemija	vrlo često	vrlo rijetko**
	hipokalijemija	vrlo često	manje često
	hiponatrijemija	često	često
	sindrom tumorske lize	često	često
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije	često	vrlo rijetko**
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	vrlo rijetko**
	somnolencija	često	manje često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
	tremor	često	vrlo rijetko**
	mijelitis ¹⁰	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	vrlo često	vrlo rijetko**
	proljevanje	vrlo često	vrlo rijetko**
	mučnina	vrlo često	vrlo rijetko**
	krvarenje u probavnom sustavu ¹¹	često	često
	povraćanje	često	vrlo rijetko**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ¹²	vrlo često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često	vrlo rijetko**
Pretrage	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	često	često
	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	često	često
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često
	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze	često	često
	povišene vrijednosti bilirubina u krvi	često	manje često
	povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	često

* Prijavljeni su slučajevi 5. stupnja. Vidjeti dio o ozbiljnim infekcijama u odlomku *Opis odabranih nuspojava*.

** Nije prijavljen nijedan slučaj 3-4 stupnja.

¹ Uključuje COVID-19, pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19, herpes zoster, gripu i očni herpes zoster.

² Uključuje infekciju krvožilnog uređaja, bakterijsku infekciju, kampilobakteriozu, bakterijsku infekciju žučovoda, bakterijsku infekciju mokraćnih putova, infekciju bakterijom *Clostridium difficile*, infekciju bakterijom roda *Escherichia* i peritonitis.

³ Uključuje infekciju gornjih dišnih putova, sinusitis, nazofaringitis, kronični sinusitis i rinitis.

⁴ Uključuje sepsu i septični šok.

⁵ Uključuje infekciju donjih dišnih putova i bronhitis.

⁶ Uključuje infekciju mokraćnih putova i infekciju mokraćnih putova bakterijom roda *Escherichia*.

⁷ Uključuje kandidijazu jednjaka i kandidijazu usne šupljine.

⁸ Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropenijsku infekciju.

⁹ Prema usuglašenim ASTCT kriterijima za određivanje stupnja težine CRS-a (Lee, 2019.).

¹⁰ Mijelitis se javio istodobno s CRS-om.

¹¹ Uključuje krvarenje u probavnom sustavu, krvarenje iz debelog crijeva i želučano krvarenje.

¹² Uključuje osip, pruritički osip, makulopapularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, ekfolijacijski dermatitis, eritem, palmarni eritem, pruritus i eritemski osip.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

U ispitivanju NP30179 CRS bilo kojeg stupnja (prema ASTCT kriterijima) zabilježen je u 67,6% bolesnika, pri čemu je CRS 1. stupnja prijavljen u 50,3% bolesnika, CRS 2. stupnja u 13,1% bolesnika, CRS 3. stupnja u 2,8% bolesnika, a CRS 4. stupnja u 1,4% bolesnika. CRS je u 32,4% (47/145) bolesnika nastupio više puta; 36 od tih 47 bolesnika više je puta imalo samo CRS 1. stupnja. Nije zabilježen nijedan slučaj CRS-a sa smrtnim ishodom. CRS se povukao u svih bolesnika osim jednoga. Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog CRS-a.

Najčešće manifestacije CRS-a uključivale su pireksiju (99,0%), tahikardiju (25,5%), hipotenziju (23,5%), zimicu (14,3%) i hipoksiju (12,2%). Događaji 3. ili višeg stupnja povezani s CRS-om uključivali su hipotenziju (3,1%), hipoksiju (3,1%), pireksiju (2,0%) i tahikardiju (2,0%).

CRS bilo kojeg stupnja zabilježen je u 54,5% bolesnika nakon prve doze lijeka Columvi od 2,5 mg primijenjene 8. dana 1. ciklusa, uz medijan vremena do nastupa (od početka infuzije) od 12,6 sati (raspon: 5,2 - 50,8 sati) i medijan trajanja od 31,8 sati (raspon: 0,5 - 316,7 sati); u 33,3% bolesnika nakon doze od 10 mg primijenjene 15. dana 1. ciklusa, uz medijan vremena do nastupa od 26,8 sati (raspon: 6,7 - 125,0 sati) i medijan trajanja od 16,5 sati (raspon: 0,3 - 109,2 sata); te u 26,8% bolesnika nakon doze od 30 mg primijenjene u 2. ciklusu, uz medijan vremena do nastupa od 28,2 sata (raspon: 15,0 - 44,2 sata) i medijan trajanja od 18,9 sati (raspon: 1,0 - 180,5 sati). U trećem je ciklusu CRS prijavljen u 0,9% bolesnika, a nakon 3. ciklusa u njih 2%.

CRS \geq 2. stupnja nakon prve doze lijeka Columvi (2,5 mg) zabilježen je u 12,4% bolesnika, uz medijan vremena do nastupa od 9,7 sati (raspon: 5,2 - 19,1 sat) i medijan trajanja od 50,4 sata (raspon: 6,5 - 316,7 sati). Nakon doze lijeka Columvi od 10 mg primijenjene 15. dana 1. ciklusa incidencija CRS-a \geq 2. stupnja pala je na 5,2%, uz medijan vremena do nastupa od 26,2 sata (raspon: 6,7 - 144,2 sata) i medijan trajanja od 30,9 sati (raspon: 3,7 - 227,2 sata). CRS \geq 2. stupnja nakon doze lijeka Columvi od 30 mg primijenjene 1. dana 2. ciklusu zabilježen je u jednog bolesnika (0,8%), uz vrijeme do nastupa od 15,0 sati i trajanje od 44,8 sati. Nakon 2. ciklusa nije prijavljen nijedan slučaj CRS-a \geq 2. stupnja.

Sedam od 145 bolesnika (4,8%) imalo je povišene vrijednosti parametara jetrene funkcije (AST i ALT $>$ $3 \times$ GGN i/ili ukupni bilirubin $>$ $2 \times$ GGN) prijavljene istodobno s CRS-om (n=6) ili progresijom bolesti (n=1).

Od 25 bolesnika koji su doživjeli CRS \geq 2 stupnja nakon primjene lijeka Columvi, njih 22 (88,0%) primila su tocilizumab, 15 (60,0%) ih je primilo kortikosteroide, a 14 (56,0%) i tocilizumab i kortikosteroide. Deset je bolesnika (40,0%) primilo kisik. Svih 6 bolesnika (24,0%) s CRS-om 3. ili 4. stupnja primilo je samo jedan vazopresor.

Do hospitalizacije zbog pojave CRS-a nakon primjene lijeka Columvi došlo je u 22,1% bolesnika, a prijavljeni medijan trajanja hospitalizacije iznosio je 4 dana (raspon: 2 - 15 dana).

Ozbiljne infekcije

U ispitivanju NP30179 ozbiljne su infekcije prijavljene u 15,9% bolesnika. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene u \geq 2% bolesnika bile su sepsa (4,1%), COVID-19 (3,4%) i pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (2,8%). Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 4,8% bolesnika (smrt zbog sepse, pneumonije uzrokovane bolešću COVID-19 i bolesti COVID-19). Četiri su bolesnika (2,8%) imala ozbiljnu infekciju istodobno s neutropenijom 3. ili 4. stupnja.

Neutropenija

Neutropenija (uključujući smanjen broj neutrofila) je prijavljena u 40,0% bolesnika, a teška neutropenija (3. ili 4. stupnja) u 29,0% bolesnika. Medijan vremena do nastupa prve epizode neutropenije iznosio je 29 dana (raspon: 1 - 203 dana). Dugotrajna neutropenija (dulja od 30 dana) zabilježena je u 11,7% bolesnika. Većina bolesnika s neutropenijom (79,3%) liječena je G-CSF-om. Febrilna neutropenija prijavljena je u 3,4% bolesnika.

Razbuktavanje tumora

Razbuktavanje tumora prijavljeno je u 11,7% bolesnika, uključujući slučajeve 2. stupnja u 4,8% bolesnika i slučajeve 3. stupnja u 2,8% bolesnika. Prijavljeni su slučajevi razbuktavanja tumora koji su zahvaćali limfne čvorove glave i vrata i uzrokovali bol te oni koji su zahvaćali limfne čvorove u prsištu i bili praćeni nedostatkom zraka uslijed pleuralnog izljeva. Većina slučajeva razbuktavanja tumora (16/17) nastupila je tijekom 1. ciklusa, dok nakon 2. ciklusa nije prijavljen nijedan slučaj. Medijan vremena do nastupa razbuktavanja tumora bilo kojeg stupnja iznosio je 2 dana (raspon: 1 - 16 dana), a medijan njegova trajanja 3,5 dana (raspon: 1 - 35 dana).

Od 11 bolesnika koji su doživjeli razbuktavanje tumora ≥ 2 . stupnja, njih 2 (18,2%) su primala analgetike, 6 (54,5%) ih je primalo kortikosteroide i analgetike, uključujući derivate morfina, 1 (0,9%) kortikosteroide i antiemetike, dok dvama bolesnicima (18,2%) nije bilo potrebno liječenje. Svi su se slučajevi razbuktavanja tumora povukli, osim u jednog bolesnika s događajem ≥ 2 . stupnja. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog razbuktavanja tumora.

Sindrom tumorske lize

TLS je prijavljen u 2 bolesnika (1,4%) i u oba je slučaja bio 3. stupnja težine. Medijan vremena do nastupa TLS-a iznosio je 2 dana, a medijan njegova trajanja 4 dana (raspon: 3 - 5 dana).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje u kliničkim ispitivanjima. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostala monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX28

Mehanizam djelovanja

Glofitamab je bispecifično monoklonsko protutijelo koje se dvovalentno vezuje za CD20 eksprimiran na površini B-stanica i jednovalentno za CD3 u kompleksu T-staničnog receptora eksprimiranom na površini T-stanica. Istodobnim vezivanjem za CD20 na B-stanici i za CD3 na T-stanici glofitamab posreduje u stvaranju imunološke sinapse, dovodeći do aktivacije i proliferacije T-stanica, lučenja citokina i otpuštanja citolitičkih proteina, što za posljedicu ima lizu B-stanica koje eksprimiraju CD20.

Farmakodinamika

U ispitivanju NP30179, 84% (84/100) bolesnika već je imalo depleciju B-stanica (< 70 stanica/ μ l) prije predterapije obinutuzumabom. Udio bolesnika s deplecijom B-stanica porastao je na 100% (94/94) nakon predterapije obinutuzumabom prije uvođenja liječenja lijekom Columvi, a broj B-stanica ostao je nizak i tijekom liječenja lijekom Columvi.

Tijekom 1. ciklusa (postupno povećavanje doze) opažena su prolazna povišenja plazmatskih vrijednosti IL-6, zabilježena 6 sati nakon infuzije lijeka Columvi. Te su vrijednosti bile povišene i 20 sati nakon infuzije, no vratile su se na početnu razinu prije sljedeće infuzije.

Elektrofiziologija srca

U ispitivanju NP30179, u 16/145 bolesnika izloženih glofitamabu zabilježen je QTc interval > 450 ms nakon početka ispitivanja. Jedan od tih slučajeva ispitač je ocijenio klinički značajnim. Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog produljenja QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Relapsni ili refraktorni DLBCL

Provedeno je otvoreno, multicentrično ispitivanje s više kohorti (NP30179) radi ocjene lijeka Columvi u bolesnika s relapsnim ili refraktornim B-staničnim ne-Hodgkinovim limfomom. U kohorti oboljelih od DLBCL-a liječenih monoterapijom, uz postojanje samo jedne skupine (n=108), bolesnici s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om prethodno su morali primiti najmanje dvije linije sistemske terapije, uključujući monoklonsko protutijelo na CD20 i lijek iz skupine antraciklina. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s folikularnim limfomom gradusa 3b ni oni s Richterovom transformacijom. Očekivalo se da bolesnici imaju CD20-pozitivan DLBCL, ali ispunjavanje uvjeta za biomarkere nije bio uvjet za uključivanje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju nisu mogli sudjelovati ni bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG status ≥ 2 , značajnu kardiovaskularnu bolest (kao što su srčana bolest stupnja III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [*New York Heart Association*, NYHA], infarkt miokarda unutar prethodnih 6 mjeseci, nestabilne aritmije ili nestabilna angina), značajnu aktivnu plućnu bolest, oštećenje bubrežne funkcije ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ uz povišene serumske vrijednosti kreatinina), aktivnu autoimunu bolest koja je zahtijevala imunosupresijsku terapiju, aktivne infekcije (npr. kroničnu aktivnu infekciju EBV-om, akutni ili kronični hepatitis C, hepatitis B, HIV infekciju), progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, trenutno ili prethodno prisutan limfom u SŽS-u ili bolest SŽS-a, sindrom aktivacije makrofaga / hemofagocitnu limfohistiocitozu u anamnezi, prethodnu alogenu transplantaciju matičnih stanica, prethodnu transplantaciju organa ili vrijednosti jetrenih transaminaza $\geq 3 \times \text{GGN}$.

Svi su bolesnici primili predterapiju obinutuzumabom 1. dana 1. ciklusa. Bolesnici su primili 2,5 mg lijeka Columvi 8. dana 1. ciklusa, 10 mg lijeka Columvi 15. dana 1. ciklusa te 30 mg lijeka Columvi 1. dana 2. ciklusa, u skladu s rasporedom postupnog povećavanja doze. Bolesnici su nastavili primiti 30 mg lijeka Columvi na 1. dan 3. do 12. ciklusa. Svaki je ciklus trajao 21 dan. Medijan broja primljenih ciklusa liječenja lijekom Columvi bio je 5 ciklusa (raspon: 1 - 13 ciklusa), pri čemu je 34,7% bolesnika primilo 8 ili više ciklusa, dok je njih 25,7% primilo 12 ciklusa liječenja lijekom Columvi.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su sljedeće: medijan dobi 66 godina (raspon: 21 - 90 godina), uz 53,7% bolesnika u dobi od 65 ili više godina i 15,7% u dobi od 75 ili više godina; 69,4% muškaraca; 74,1% bijelaca, 5,6% Azijaca, 0,9% crnaca ili Afroamerikanaca te 5,6% Hispanoamerikanaca ili Latinoamerikanaca; funkcionalni ECOG status 0 (46,3%) ili 1 (52,8%). Većina bolesnika (71,3%) imala je DLBCL koji nije bio dodatno specificiran, njih 7,4% imalo je DLBCL nastao transformacijom folikularnog limfoma, 8,3% bolesnika imalo je B-stanični limfom visokog gradusa (engl. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL) ili drugih histoloških značajki nastao transformacijom folikularnog limfoma, 7,4% bolesnika imalo je HGBLC, a njih 5,6% primarni B-stanični limfom sredoprsja (engl. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL). Medijan broja prethodnih linija liječenja iznosio je 3 (raspon: 2 - 7), pri čemu je 39,8% bolesnika prethodno primilo dvije linije liječenja, a njih 60,2% tri ili više linija liječenja. Svi su bolesnici prethodno primali kemoterapiju (svi su primili terapiju alkilirajućim lijekom, a 98,1% bolesnika primilo je terapiju antraciklinom) i svi su bolesnici prethodno primali terapiju monoklonskim protutijelom na CD20; 35,2% bolesnika prethodno je primilo CAR-T-staničnu terapiju, a 16,7% njih autolognu transplantaciju matičnih stanica. Većina je bolesnika (89,9%) imala refraktornu bolest, 60,2% bolesnika imalo je primarno refraktornu bolest, a 83,3% bilo je refraktorno na posljednju prethodnu terapiju.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju Luganskih kriterija iz 2014. godine. Sveukupno je medijan trajanja praćenja iznosio 15 mjeseci (raspon: 0 - 21 mjesec). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), trajanje odgovora, trajanje potpunog odgovora i vrijeme do prvog potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Mjere ishoda za djelotvornost	Columvi N=108
Potpun odgovor	
Bolesnici s potpunim odgovorom, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24; 44,96]
Stopa ukupnog odgovora	
Bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom, n (%)	54 (50,0)
95% CI	[40,22; 59,78]
Trajanje potpunog odgovora¹	
Medijan trajanja potpunog odgovora, mjeseci[95% CI]	NP [18,4; NP]
Raspon, mjeseci	0 ² – 20 ²
12-mjesečno trajanje potpunog odgovora, % [95% CI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Trajanje odgovora⁴	
Medijan trajanja, mjeseci [95% CI]	14,4 [8,6; NP]
Raspon, mjeseci	0 ² – 20 ²
Vrijeme do prvog potpunog odgovora	
Medijan vremena do prvog potpunog odgovora, dani [95% CI]	42 [41; 47]
Raspon, dani	31 – 308

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti.

Testiranje hipoteze provedeno je na primarnoj mjeri ishoda - stopi potpunog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

¹ Trajanje potpunog odgovora definiralo se kao razdoblje od datuma prvog potpunog odgovora do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

² Cenzurirana opažanja.

³ Udio bolesnika bez događaja temeljem procjena prema Kaplan-Meieru.

⁴ Trajanje odgovora definiralo se kao razdoblje od prvog odgovora (potpunog ili djelomičnog) do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Medijan praćenja za ocjenu trajanja odgovora iznosio je 12,8 mjeseci (raspon: 0 - 20 mjeseci).

Imunogenost

Od 418 bolesnika u ispitivanju NP30179, samo su dva (0,5%) bolesnika koja su bila negativna na protutijela na glofitamab na početku ispitivanja postala pozitivna na njih nakon liječenja. Zbog ograničenog broja bolesnika u kojih su utvrđena protutijela na glofitamab, ne mogu se donijeti zaključci o mogućem učinku imunogenosti na djelotvornost ili sigurnost liječenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Columvi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje novotvorina zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nekompartmentalne analize ukazuju na to da serumska koncentracija glofitamaba doseže vršnu razinu (C_{max}) na kraju infuzije, a zatim se bieksponecijalno smanjuje. Farmakokinetika glofitamaba nakon primjene doza unutar ispitivanog raspona (0,005 - 30 mg) linearna je, proporcionalna dozi i neovisna o vremenu.

Apsorpcija

Columvi se primjenjuje intravenskom infuzijom. Vršna koncentracija glofitamaba (C_{max}) postignuta je na kraju infuzije.

Distribucija

Središnji volumen distribucije nakon intravenske primjene iznosio je 3,33 l, što je gotovo jednako ukupnom volumenu u serumu. Periferni volumen distribucije iznosio je 2,18 l.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma glofitamaba. Protutijela se iz tijela uklanjaju prvenstveno katabolizmom.

Eliminacija

Podaci o serumskoj koncentraciji glofitamaba tijekom vremena opisani su populacijskim farmakokinetičkim modelom s dvama odjeljcima te vremenski neovisnim klirensom i vremenski varijabilnim klirensom.

Vremenski neovisan klirens procijenjen je na 0,602 l na dan, dok je početni vremenski varijabilan klirens procijenjen na 0,396 l na dan, uz eksponencijalno smanjivanje tijekom vremena ($K_{des} \sim 0,445$ na dan). Poluvrijeme smanjenja klirensa od početne vrijednosti ukupnog klirensa do samo vremenski neovisnog klirensa procijenjeno je na 1,56 dana.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, efektivni poluvijek u linearnoj fazi (tj. nakon što doprinos vremenski varijabilnog klirensa postane zanemariv) iznosi 6,54 dana (95% CI: 3,74; 9,41).

Posebne populacije

Starije osobe

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nisu opažene razlike u izloženosti glofitamabu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina i onih mlađih od 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Populacijska farmakokinetička analiza glofitamaba pokazala je da klirens kreatinina ne utječe na farmakokinetiku glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCl od 30 do < 90 ml/min) bila je slična onoj zabilježenoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Columvi se nije ispitivao u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da blago oštećenje jetrene funkcije ne utječe na farmakokinetiku glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > GGN i $\leq 1,5 \times$ GGN ili AST > GGN) bila je slična onoj opaženoj u

bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Columvi se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Učinci dobi, spola i tjelesne težine

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici glofitamaba s obzirom na dob (21 - 90 godina), spol i tjelesnu težinu (31 - 148 kg).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni i mutageni potencijal glofitamaba.

Plodnost

Nisu provedene ocjene učinaka glofitamaba na plodnost životinja.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti glofitamaba na životinjama. S obzirom na nisku stopu prijenosa protutijela kroz posteljicu u prvom tromjesečju, mehanizam djelovanja glofitamaba (deplecija B-stanica, aktivacija T-stanica ovisna o ciljnom mjestu i otpuštanje citokina), dostupne podatke o sigurnosti glofitamaba i podatke o drugim protutijelima na CD20, rizik od teratogenosti je nizak. Dugotrajna deplecija B-stanica može povećati rizik od oportunističke infekcije, što može dovesti do gubitka ploda. Prolazan CRS povezan s primjenom lijeka Columvi također može biti štetan za plod (vidjeti dio 4.6).

Sistemska toksičnost

U ispitivanju provedenom na makaki majmunima, životinje koje su doživjele težak CRS nakon jedne intravenske doze glofitamaba (0,1 mg/kg) bez predterapije obinutuzumabom imale su erozije u probavnom sustavu i infiltrate upalnih stanica u slezeni i jetrenim sinusoidama, a sporadično i u drugim organima. Ti infiltrati upalnih stanica vjerojatno su bili posljedica citokinima izazvane aktivacije imunskih stanica. Predterapija obinutuzumabom ublažila je otpuštanje citokina inducirano glofitamabom i s time povezane štetne učinke zahvaljujući depleciji B-stanica u perifernoj krvi i limfoidnom tkivu. Time je omogućena primjena najmanje 10 puta veće doze glofitamaba (1 mg/kg) u makaki majmuna, kojom je postignut C_{max} do 3,74 puta veći od onoga koji se bilježi u ljudi nakon primjene preporučene doze od 30 mg.

Svi nalazi zabilježeni uz glofitamab smatrali su se farmakološki posredovanim i reverzibilnim učincima. Nisu provedena ispitivanja dulja od 4 tjedna jer se glofitamab pokazao izuzetno imunogenim u makaki majmuna, što je dovelo do smanjenja izloženosti i gubitka farmakološkog učinka.

Budući da su svi relapsni ili refraktorni bolesnici s DLBCL-om koji će primati liječenje prethodno već biti izloženi terapijskim protutijelima na CD20, većina će ih vjerojatno imati niske razine cirkulirajućih B-stanica zbog rezidualnih učinaka prethodnih terapija protutijelima na CD20 prije liječenja obinutuzumabom. Stoga životinjski model bez predterapije rituksimabom (ili drugim protutijelima na CD20) možda ne odražava u potpunosti klinički kontekst.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
L-metionin
saharoza
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom najviše 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, odnosno 24 sata na temperaturi od 30°C, nakon kojih slijedi primjena infuzije u trajanju od najviše 8 sati.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Columvi 2,5 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2,5 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 6 ml (bezbojno staklo tipa I) s čepom (butilna guma).

Veličina pakiranja: 1 bočica.

Columvi 10 mg koncentrat za otopinu za infuziju

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju u bočici od 15 ml (bezbojno staklo tipa I) s čepom (butilna guma).

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za razrjeđivanje

- Columvi ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.
- Prije intravenske primjene Columvi mora razrijediti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.
- Prije primjene vizualno pregledajte bočicu lijeka Columvi kako biste utvrdili da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenio boju. Columvi je bezbojna, bistra otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Sterilnom iglom i štrcaljkom izvucite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%) iz infuzijske vrećice, kako je navedeno u Tablici 6., i bacite ga.
- Sterilnom iglom i štrcaljkom izvucite iz bočice volumen koncentrata lijeka Columvi potreban za predviđenu dozu i razrijedite ga dodavanjem u infuzijsku vrećicu (vidjeti Tablicu 6). Bacite sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici.
- Konačna koncentracija glofitamaba nakon razrjeđivanja mora biti između 0,1 mg/ml i 0,6 mg/ml.
- Za miješanje otopine vrećicu nježno preokrenite kako biste izbjegli prekomjerno pjenjenje. Nemojte je tresti.
- Provjerite ima li u infuzijskoj vrećici vidljivih čestica i bacite je ako su prisutne.
- Prije početka intravenske infuzije sadržaj vrećice treba imati sobnu temperaturu (25°C).

Tablica 6. Razrjeđivanje lijeka Columvi za infuziju

Doza lijeka Columvi koju treba primijeniti	Veličina infuzijske vrećice	Volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) koji treba izvući i baciti	Volumen koncentrata lijeka Columvi koji treba dodati
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

Za razrjeđivanje lijeka Columvi treba koristiti isključivo otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) jer se druge tekućine za razrjeđivanje nisu ispitivale.

Kad se razrjeđuje s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), Columvi je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP) ili poliolefina koji ne sadrži PVC. Kad se razrjeđuje s otopinom natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od PVC-a.

Nisu opažene inkompatibilnosti s infuzijskim kompletima čije su površine koje dolaze u doticaj s lijekom izrađene od poliuretana (PUR), PVC-a ili PE-a, kao ni s ugrađenim membranskim filtrima načinjenima od polietersulfona (PES) ili polisulfona. Uporaba ugrađenih (engl. *in-line*) membranskih filtara nije obvezna.

Zbrinjavanje

Bočica s lijekom Columvi namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka Columvi u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Svrha je edukacijskog programa:

- Obavijestiti liječnike da svakom bolesniku moraju dati karticu za bolesnika i upoznati ga s njezinim sadržajem, što uključuje popis simptoma CRS-a na koje bolesnici moraju odmah reagirati, uključujući traženje hitne liječničke pomoći.
- Potaknuti bolesnike da u slučaju nastupa simptoma CRS-a odmah reagiraju, uključujući traženje hitne liječničke pomoći.
- Upoznati liječnike s rizikom od razbuktavanja tumora i njegovim manifestacijama.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se Columvi stavlja na tržište svim zdravstvenim radnicima za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati Columvi osigurati pristup/dati knjižicu za zdravstvene radnike, koja će sadržavati sljedeće:

- Opis razbuktavanja tumora i informacije o njegovu ranom prepoznavanju, pravilnom dijagnosticiranju i praćenju.
- Podsjetnik da svakom bolesniku treba dati karticu za bolesnika, koja uključuje popis simptoma CRS-a kod čije pojave bolesnici odmah moraju potražiti liječničku pomoć.

Svi bolesnici koji se liječe lijekom Columvi dobit će karticu za bolesnika, koja će sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao Columvi.
- Popis simptoma CRS-a na koje bolesnik mora reagirati, uključujući traženje hitne liječničke pomoći.
- Uputu da bolesnik tu karticu uvijek mora nositi sa sobom i pokazati je zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njegovoj skrbi (tj. liječnicima na odjelu hitne pomoći itd.).
- Informacije za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika o tome da je liječenje lijekom Columvi povezano s rizikom od CRS-a.

E POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja dostavit će ažurirano izvješće o kliničkom ispitivanju s podacima nakon najmanje 2 godine praćenja od završetka liječenja posljednjeg bolesnika uključenog u primarnu populaciju za ocjenu sigurnosti u ispitivanju NP30179 u okviru postupka EMEA/H/C/005751/0000.	4. tromjesečje 2024.
Radi pružanja daljnjih dokaza o djelotvornosti i sigurnosti glofitamaba kod DLBCL-a, nositelj odobrenja dostavit će rezultate ispitivanja GO41944 – otvorenog, multicentričnog, randomiziranog ispitivanja faze III u kojem se ocjenjuje djelotvornost i sigurnost glofitamaba u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom u odnosu na rituksimab u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom u bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om.	3. tromjesečje 2024.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Columvi 2,5 mg koncentrat za otopinu za infuziju
glofitamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 bočica od 2,5 ml sadrži 2,5 mg glofitamaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, saharoza, polisorbitat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
2,5 mg/2,5 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon razrjeđivanja
Za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1742/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Columvi 2,5 mg sterilni koncentrat za otopinu za infuziju
glofitamab
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 mg/2,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Columvi 10 mg koncentrat za otopinu za infuziju
glofitamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

1 bočica od 10 ml sadrži 10 mg glofitamaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, saharoza, polisorbitat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
10 mg/10 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenski nakon razrjeđivanja
Za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne tresti

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1742/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Columvi 10 mg sterilni koncentrat za otopinu za infuziju
glofitamab
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

i.v. nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Columvi 2,5 mg koncentrat za otopinu za infuziju Columvi 10 mg koncentrat za otopinu za infuziju glofitamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
 - Liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj. Karticu za bolesnika uvijek nosite sa sobom.
 - Uvijek pokažite Karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri kad idete u ambulantu ili u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Columvi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Columvi
3. Kako se Columvi primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Columvi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Columvi i za što se koristi

Što je Columvi

Columvi je lijek za rak koji sadrži djelatnu tvar glofitamab.

Za što se Columvi koristi

Columvi se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju rak koji se zove „difuzni B-velikostanični limfom“ (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Koristi se kad se rak:

- vratio (relaps) ili
- nije odgovorio na prethodno liječenje.

Difuzni B-velikostanični limfom rak je koji zahvaća jedan dio imunskog sustava (obrambenog sustava tijela).

- Zahvaća jednu vrstu bijelih krvnih stanica koje se zovu „B-stanice“.
- B-stanice se kod DLBCL-a nekontrolirano umnožavaju i nakupljaju u tkivima.

Kako Columvi djeluje

- Djelatna tvar u lijeku Columvi je glofitamab. To je bispecifično monoklonsko protutijelo – jedna vrsta proteina koji se vezuje za dva specifična ciljna mjesta u tijelu. Vezuje se za specifičan protein na površini B-stanica, uključujući kancerozne B-stanice, i još jedan protein na površini T-stanica (druga vrsta bijelih krvnih stanica). To dovodi do aktivacije i umnožavanja T-stanica, što pak za posljedicu ima uništavanje B-stanica, uključujući kancerozne stanice.

2. Što morate znati prije nego primite Columvi

Ne smijete primiti Columvi

- ako ste alergični na glofitamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na obinutuzumab – još jedan lijek koji se daje prije početka liječenja lijekom Columvi (pogledajte i dio 3. „Kako se Columvi primjenjuje“) – ili neki drugi sastojak tog lijeka

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Columvi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Columvi:

- ako imate infekciju
- ako imate dugotrajnu (kroničnu) infekciju ili infekciju koja se stalno vraća (rekurentnu)
- ako imate ili ste imali bubrežnih, jetrenih ili srčanih tegoba
- ako se planirate cijepiti u bliskoj budućnosti

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku prije nego primite Columvi.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave.

Neke nuspojave lijeka Columvi su ozbiljne i mogu biti opasne po život. One se mogu javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Columvi.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom primanja lijeka Columvi primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava. Simptomi svake od tih nuspojava navedeni su u dijelu 4.

- **Sindrom otpuštanja citokina:** pretjerano upalno stanje povezano s lijekovima koji stimuliraju T-stanice, a karakteriziraju ga vrućica i poremećaj funkcije više organa u tijelu. Vjerojatnije je da će se sindrom otpuštanja citokina pojaviti tijekom 1. ciklusa nakon primjene lijeka Columvi (pogledajte dio 3. "Kako se Columvi primjenjuje "). Potrebno je pomno praćenje. Prije svake infuzije možda ćete primiti lijekove koji pomažu ublažiti moguće nuspojave sindroma otpuštanja citokina.
- **Sindrom tumorske lize:** neke osobe mogu imati neuobičajene razine određenih soli u krvi (kao što su kalij i mokraćna kiselina), do kojih dolazi zbog brze razgradnje stanica raka tijekom liječenja. Vaš liječnik ili medicinska sestra provest će krvne pretrage kako bi provjerili imate li to stanje. Prije svake infuzije morate biti dobro hidrirani, a možda ćete primiti i lijekove koji mogu pomoći sniziti visoke razine mokraćne kiseline. Oni mogu smanjiti moguće nuspojave sindroma tumorske lize.
- **Razbuktavanje tumora:** reakcija na određene lijekove koji djeluju na imunosni sustav, koja nalikuje pogoršanju raka.
- **Infekcije:** mogu se pojaviti znakovi infekcije, koji se mogu razlikovati ovisno o tome u kojem se dijelu tijela infekcija razvila.

Ako imate ili mislite da biste mogli imati bilo koji od navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Liječnik će Vam možda:

- dati druge lijekove za ublažavanje simptoma i sprječavanje komplikacija
- nakratko prekinuti liječenje ili
- potpuno obustaviti liječenje.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, Columvi se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Columvi

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli početi uzimati bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća i kontracepcija

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Ne smijete primati Columvi ako ste trudni. Naime, postoji mogućnost da Columvi naškodi nerođenom djetetu.
- Ako biste mogli zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Columvi i još 2 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka.
- Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Columvi, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Dojenje

Nemojte dojiti dok primete Columvi i još najmanje 2 mjeseca nakon posljednje doze tog lijeka. Naime, nije poznato može li ovaj lijek prijeći u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Columvi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, vožnje bicikla, rukovanja alatom ili rada sa strojevima.

Ako osjećate simptome koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, uključujući simptome sindroma otpuštanja citokina (kao što su vrućica, ubrzani otkucaji srca, omaglica ili ošamućenost, zimica ili nedostatak zraka) – nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl, rukovati alatima ni raditi sa strojevima dok se ne budete osjećali bolje. Pogledajte dio 4 za više informacija o nuspojavama.

3. Kako se Columvi primjenjuje

Columvi ćete primati pod nadzorom liječnika koji ima iskustva s liječenjem raka, u bolnici ili klinici.

Lijekovi koji se daju prije liječenja lijekom Columvi

- **Sedam dana prije početka liječenja lijekom Columvi** primit ćete drugi lijek, koji se zove obinutuzumab, za smanjenje broja B-stanica u krvi (predterapija).
- **30 - 60 minuta prije nego što primite Columvi** možda ćete primiti i druge lijekove (premedikaciju) za ublažavanje reakcija povezanih sa sindromom otpuštanja citokina. Ti lijekovi mogu uključivati:
 - kortikosteroid kao što je deksametazon
 - lijek za snižavanje vrućice kao što je paracetamol
 - antihistaminik kao što je difenhidramin

Koliko lijeka Columvi ćete primati i koliko često

Možete primiti do 12 ciklusa liječenja lijekom Columvi. Svaki ciklus traje 21 dan. Tijekom prva dva ciklusa liječnik će Vam početi davati Columvi u niskoj dozi, a zatim će je postupno povećavati do pune doze.

Uobičajen raspored primjene prikazan je u nastavku.

1. ciklus: uključuje predterapiju i 2 niske doze lijeka Columvi unutar 21 dana:

- 1. dan – predterapija obinutuzumabom
- 8. dan – početna doza lijeka Columvi od 2,5 mg
- 15. dan – srednja doza lijeka Columvi od 10 mg

2. - 12. ciklus: primjenjivat će se samo jedna doza unutar 21 dana:

- 1. dan – puna doza lijeka Columvi od 30 mg

Kako se lijek Columvi primjenjuje i praćenje

Columvi se primjenjuje dripom u venu (intravenskom infuzijom). Liječnik će prilagoditi vrijeme potrebno za infuziju ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

- Prvu ćete infuziju primati tijekom razdoblja od 4 sata. Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom prve infuzije i još 10 sati nakon njezina završetka, kako bi uočio moguće znakove ili simptome sindroma otpuštanja citokina.
- Kod daljnjih će Vas infuzija liječnik možda htjeti nadzirati i nakon završetka infuzije. To će biti potrebno ako ste kod primjene prethodne doze doživjeli umjeren ili težak sindrom otpuštanja citokina.
- Ako sindrom otpuštanja citokina ne nastupi nakon prve 3 doze, liječnik može sljedeće infuzije primijeniti tijekom razdoblja od 2 sata.

Ako ste propustili dozu lijeka Columvi

Ako propustite termin za primjenu lijeka, odmah dogovorite novi. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da ne propustite nijednu dozu.

Prije prestanka liječenja lijekom Columvi

Prije nego što prekinete liječenje razgovarajte sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi pogoršati Vaše stanje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koja od ozbiljnih nuspojava navedenih u nastavku – možda će Vam biti potrebno hitno liječenje.

- **Sindrom otpuštanja citokina (vrlo često):** simptomi mogu uključivati, između ostalog, vrućicu, ubrzane otkucaje srca, omaglicu ili ošamućenost, mučninu, glavobolju, osip, smetenost, zimicu, nedostatak zraka
- **Infekcije (vrlo često):** simptomi mogu uključivati, između ostalog, vrućicu, zimicu, otežano disanje, žareću bol pri mokrenju
- **Razbuktavanje tumora (vrlo često):** simptomi mogu uključivati, između ostalog, otečene limfne čvorove koji su bolni na dodir, bol u prsnoj koži, otežano disanje, bol na mjestu tumora
- **Sindrom tumorske lize (često):** simptomi mogu uključivati, između ostalog, slabost, nedostatak zraka, smetenost, nepravilne otkucaje srca, mišićne grčeve

Ostale nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojavi ili pogorša bilo koja od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- snižene razine sljedećih stanica u nalazima krvnih pretraga:
 - neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica; neutropenija), što može uzrokovati vrućicu ili bilo koji simptom infekcije
 - crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor, loše osjećanje i blijedu kožu
 - trombocita (jedne vrste krvnih stanica; trombocitopenija), što može uzrokovati nastanak modrica ili krvarenje
- vrućica
- niske vrijednosti fosfata, magnezija, kalcija ili kalija u krvi prema nalazima krvnih pretraga
- osip
- zatvor
- proljev
- mučnina
- virusne infekcije, kao što su plućna infekcija i herpes zoster
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- niske vrijednosti natrija u krvi prema nalazima krvnih pretraga, što može uzrokovati umor, trzanje mišića ili mišićne grčeve
- povišene vrijednosti jetrenih enzima i bilirubina (žute tvari u krvi) u krvi prema nalazima krvnih pretraga, koje mogu uzrokovati žutu boju kože ili očiju i tamnu mokraću
- bakterijske infekcije, kao što su infekcija mokraćnih putova te infekcije u trbuhu ili oko trbuha
- gljivična infekcija
- infekcije nosa i grla (infekcije gornjih dišnih putova)
- infekcije pluća, kao što su bronhitis ili upala pluća (infekcije donjih dišnih putova), koje mogu uzrokovati vrućicu, kašalj i otežano disanje
- trovanje krvi (sepsa), koje može uzrokovati vrućicu, zimicu i smetenost
- niske razine limfocita (jedne vrste bijelih krvnih stanica; limfopenija) prema nalazima krvnih pretraga
- vrućica praćena niskom razinom neutrofila (neutropenijska vrućica)
- povraćanje
- krvarenje u želucu ili crijevima (krvarenje u probavnom sustavu), koje može uzrokovati tamnu stolicu ili krv u povraćenom sadržaju
- smetenost
- drhtanje
- pospanost

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- oticanje kralježnične moždine (mijelitis), koje može uzrokovati mišićnu slabost ili utrnulost

Ako se pojavi ili pogorša bilo koja od gore navedenih nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Columvi

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

- Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 - 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte primijeniti ovaj lijek ako izgleda mutno, ako je promijenio boju ili sadrži vidljive čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Columvi sadrži

- Djelatna tvar je glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Jedna bočica sadrži 2,5 miligrama glofitamaba (u 2,5 ml koncentrata) u koncentraciji od 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Jedna bočica sadrži 10 miligrama glofitamaba (u 10 ml koncentrata) u koncentraciji od 1 mg/ml
- Drugi sastojci su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, saharoza, polisorbit 20 (E432) i voda za injekcije.

Kako Columvi izgleda i sadržaj pakiranja

Columvi koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) bezbojna je i bistra otopina koja dolazi u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje lijeka Columvi sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

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

Roche (Hellas) A.E.

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

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Columvi se mora primijeniti intravenskom infuzijom kroz zasebnu infuzijsku liniju. Ne smije se primijeniti brzom ni bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka Columvi prije primjene vidjeti tekst u nastavku.

Upute za razrjeđivanje

- Columvi ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.
- Prije intravenske primjene zdravstveni radnik mora razrijediti Columvi primjenom aseptične tehnike.
- Nemojte tresti bočicu. Prije primjene vizualno pregledajte bočicu lijeka Columvi kako biste utvrdili da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenio boju. Columvi je bezbojna, bistra otopina. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Sterilnom iglom i štrcaljkom izvucite odgovarajući volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%) iz infuzijske vrećice, kako je navedeno u Tablici 6., i bacite ga.
- Sterilnom iglom i štrcaljkom izvucite iz bočice volumen koncentrata lijeka Columvi potreban za predviđenu dozu i razrijedite ga dodavanjem u infuzijsku vrećicu (vidjeti Tablicu 6 u nastavku). Bacite sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici.
- Konačna koncentracija glofitamaba nakon razrjeđivanja mora biti između 0,1 mg/ml i 0,6 mg/ml.
- Za miješanje otopine vrećicu nježno preokrenite kako biste izbjegli prekomjerno pjenjenje. Nemojte je tresti.
- Provjerite ima li u infuzijskoj vrećici vidljivih čestica i bacite je ako su prisutne.
- Prije početka intravenske infuzije sadržaj vrećice treba imati sobnu temperaturu (25°C).

Tablica 6. Razrjeđivanje lijeka Columvi za infuziju

Doza lijeka Columvi koju treba primijeniti	Veličina infuzijske vrećice	Volumen otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) koji treba izvući i baciti	Volumen koncentrata lijeka Columvi koji treba dodati
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

Za razrjeđivanje lijeka Columvi treba koristiti isključivo otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) jer se druge tekućine za razrjeđivanje nisu ispitivale.

Kad se razrjeđuje s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%), Columvi je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP) ili poliolefina koji ne sadrži PVC. Kad se razrjeđuje s otopinom natrijeva klorida od 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi je kompatibilan s vrećicama za intravensku infuziju načinjenima od PVC-a.

Nisu opažene inkompatibilnosti s infuzijskim kompletima čije su površine koje dolaze u doticaj s lijekom izrađene od poliuretana (PUR), PVC-a ili PE-a, kao ni s ugrađenim membranskim filtrima načinjenima od polietersulfona (PES) ili polisulfona. Uporaba ugrađenih (engl. *in-line*) membranskih filtara nije obvezna.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazane su tijekom najviše 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno tijekom 24 sata na temperaturi od 30°C, nakon kojih slijedi primjena infuzije u trajanju od najviše 8 sati.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Zbrinjavanje

Bočica s lijekom Columvi namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.