

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de 2,5 ml de concentrat conține glofitamab 2,5 mg în concentrație de 1 mg/ml.

Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de 10 ml de concentrat conține glofitamab 10 mg în concentrație de 1 mg/ml.

Glofitamab este un anticorp monoclonal bispecific umanizat anti-CD20/anti-CD3, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție incoloră, limpede, cu un pH de 5,5 și osmolalitate de 270-350 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Columvi în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Columvi trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea pacienților cu neoplazii maligne, care are acces la dotări medicale corespunzătoare pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe asociate cu sindromul eliberării de citokine (SEC) și cu sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCEI).

Anterior administrării Columvi în perfuzie în ciclurile 1 și 2, trebuie să fie disponibilă cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru a fi utilizată în cazul apariției SEC. De asemenea, trebuie asigurat accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în interval de 8 ore de la administrarea dozei anterioare de tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Tratament anterior cu obinutuzumab

Toți pacienții din studiul NP30179 au primit, ca tratament anterior, o doză unică de 1000 mg de obinutuzumab în ziua 1 a ciclului 1 (cu 7 zile înainte de inițierea tratamentului cu Columvi) pentru reducerea numărului de celule B din circulația sanguină și țesuturile limfatice (vezi tabelul 2, *Omiterea sau întârzierea administrării dozelor*, și pct. 5.1).

Obinutuzumab a fost administrat în perfuzie intravenoasă la o viteză de perfuzare de 50 mg/oră. Viteza de perfuzare a fost crescută în trepte, cu 50 mg/oră, la intervale de 30 de minute, până la maximum 400 mg/oră.

Pentru informații complete referitoare la premedicație, pregătirea și administrarea obinutuzumab, precum și la gestionarea reacțiilor adverse asociate cu administrarea obinutuzumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului obinutuzumab.

Premedicație și profilaxie

Profilaxia sindromului eliberării de citokine

Columvi trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare. Premedicația recomandată pentru SEC (vezi pct. 4.4) este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Premedicația înainte de administrarea Columvi în perfuzie

Ciclu de tratament (ziua)	Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1 (Ziua 8, ziua 15); Ciclul 2 (Ziua 1); Ciclul 3 (Ziua 1)	Toți pacienții	Glucocorticoid pe cale intravenoasă ¹	Finalizat, cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea Columvi în perfuzie
		Analgezic/antipiretic pe cale orală ²	Cu cel puțin 30 de minute înainte de administrarea Columvi în perfuzie
		Antihistaminic ³	
Toate perfuziile ulterioare	Toți pacienții	Analgezic/antipiretic pe cale orală ²	Cu cel puțin 30 de minute înainte de administrarea Columvi în perfuzie
		Antihistaminic ³	
	Pacienți care au prezentat SEC la administrarea dozei anterioare	Glucocorticoid pe cale intravenoasă ^{1,4}	Cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea Columvi în perfuzie

¹ 20 mg de dexametazonă sau 100 mg de prednison/prednisolon sau 80 mg de metilprednisolon.

² Spre exemplu, paracetamol 1000 mg.

³ Spre exemplu, difenhidramină 50 mg.

⁴ Se va administra pe lângă premedicația necesară pentru toți pacienții.

Doze

Columvi trebuie inițiat conform unei scheme de administrare în doze crescute progresiv (destinate reducerii riscului de apariție a SEC) până la doza recomandată de 30 mg.

Schema de administrare a Columvi în doze crescute progresiv

Columvi trebuie administrat în perfuzie intravenoasă conform unei scheme de administrare ce prevede creșterea progresivă a dozei până la doza recomandată de 30 mg (după cum este indicat în tabelul 2), după finalizarea tratamentului anterior cu obinutuzumab în ziua 1 a ciclului 1. Fiecare ciclu are 21 de zile.

Tabelul 2. Schema de administrare a Columvi în doze crescute progresiv la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar

Ciclu de tratament, ziua		Doza de Columvi	Durata perfuziei
Ciclul 1 (tratamentul anterior și dozele progresive)	Ziua 1	Tratament anterior cu obinutuzumab ¹	
	Ziua 8	2,5 mg	4 ore ²
	Ziua 15	10 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	30 mg	2 ore ³
Ciclurile 3-12	Ziua 1	30 mg	

¹ Consultați secțiunea “Tratament anterior cu obinutuzumab” de mai sus.

² În cazurile de apariție a SEC la administrarea dozei anterioare de Columvi, durata perfuziei poate fi prelungită până la 8 ore (vezi pct. 4.4).

³ La decizia medicului responsabil de tratament, dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată. Dacă pacientul a prezentat SEC la administrarea dozei anterioare, durata perfuziei se va menține la 4 ore.

Monitorizarea pacientului

- Toți pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor unui potențial SEC pe durata perfuziei și timp de minimum 10 ore după terminarea administrării primei doze de Columvi în perfuzie (2,5 mg în ziua 8 a ciclului 1) (vezi pct. 4.8).
- Pacienții care au prezentat SEC de grad ≥ 2 la administrarea perfuziei anterioare trebuie monitorizați după încheierea perfuziei (vezi tabelul 3 de la pct. 4.2).

Toți pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SEC și sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCEI) după administrarea Columvi.

Toți pacienții trebuie consiliați cu privire la riscurile, semnele și simptomele asociate SEC și SNCEI și sfătuiți să se adreseze imediat medicului în cazul apariției semnelor și simptomelor de SEC și/sau SNCEI oricând (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Columvi este recomandat pentru maximum 12 cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicităților netratabile. Fiecare ciclu are 21 de zile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Pe parcursul administrării în doze crescute treptat (administrare săptămânală):

- După tratamentul anterior cu obinutuzumab, dacă se întârzie administrarea dozei de Columvi de 2,5 mg cu mai mult de 1 săptămână, se va repeta tratamentul anterior cu obinutuzumab.
- După administrarea dozei de Columvi de 2,5 mg sau 10 mg, dacă există un interval de 2 până la 6 săptămâni în care nu se administrează Columvi, se va administra din nou ultima doză tolerată de Columvi și se va relua schema de administrare planificată, cu creșterea progresivă a dozelor.
- După administrarea dozei de Columvi de 2,5 mg sau 10 mg, dacă există un interval de peste 6 săptămâni în care nu se administrează Columvi, se va repeta tratamentul anterior cu obinutuzumab și schema de administrare a Columvi în doze crescute progresiv (vezi ciclul 1 în tabelul 2).

După ciclul 2 (doza de 30 mg):

- Dacă între ciclurile de tratament există un interval de peste 6 săptămâni în care nu se administrează Columvi, atunci se va repeta tratamentul anterior cu obinutuzumab și schema de administrare a Columvi cu doze crescute progresiv (vezi ciclul 1 în tabelul 2), iar ulterior se va relua ciclul de tratament planificat (doza de 30 mg).

Modificări ale dozei

Nu există recomandări privind scăderea dozelor de Columvi.

Gestionarea sindromului eliberării de citokine

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții trebuie evaluați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția sau sepsisul. Dacă se suspectează SEC, acesta trebuie gestionat conform recomandărilor privind gestionarea SEC din tabelul 3, bazate pe clasificarea consensuală pe grade de severitate a Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT).

Tabelul 3. Gradele de severitate SEC conform ASTCT și recomandările privind gestionarea SEC

Gradul ¹	Gestionarea SEC	Următoarea perfuzie de Columvi programată
Gradul 1 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele • Perfuzia trebuie reluată la o viteză de perfuzare mai mică după ce simptomele se remit • Dacă simptomele reapar, se va întrerupe perfuzia <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie tratate simptomele <p>Dacă SEC persistă mai mult de 48 ore după tratamentul simptomatologiei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va lua în considerare administrarea de corticosteroizi³ • Se va lua în considerare administrarea de tocilizumab⁴ <p>Pentru SEC cu SNCEI concomitent, vezi Tabelul 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie • Se va lua în considerare scăderea vitezei de perfuzare²
Gradul 2 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus prin canulă nazală sau dispozitive „blow-by”	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele • Se vor administra corticosteroizi³ • Se va lua în considerare tocilizumab⁴ <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie tratate simptomele • Se vor administra corticosteroizi³ • Se va lua în considerare tocilizumab⁴ <p>Pentru SEC cu SNCEI concomitent, vezi Tabelul 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie • Se va lua în considerare scăderea vitezei de perfuzare² • Pacienții trebuie monitorizați după perfuzie^{5,6}

Gradul ¹	Gestionarea SEC	Următoarea perfuzie de Columvi programată
<p>Gradul 2: Utilizarea tocilizumab Nu trebuie depășite 3 doze de tocilizumab în decursul a 6 săptămâni. Dacă nu s-a mai administrat tocilizumab anterior sau dacă s-a utilizat 1 singură doză de tocilizumab în ultimele 6 săptămâni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va administra o primă doză de tocilizumab⁴ • Dacă nu se constată nicio îmbunătățire în interval de 8 ore, se va administra a doua doză de tocilizumab⁴ • După 2 doze de tocilizumab, trebuie luată în considerare terapia alternativă anticitokinică și/sau cu imunosupresoare <p>Dacă s-au administrat 2 doze de tocilizumab în ultimele 6 săptămâni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va administra o singură doză de tocilizumab⁴ • Dacă nu se constată nicio îmbunătățire în interval de 8 ore, trebuie luată în considerare terapia alternativă anticitokinică și/sau cu imunosupresoare 		
<p>Gradul 3 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi</p>	<p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele • Se vor administra corticosteroizi³ • Se va administra tocilizumab⁴ <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie tratate simptomele • Se vor administra corticosteroizi³ • Se va administra tocilizumab⁴ <p>Pentru SEC cu SNCEI concomitent, vezi Tabelul 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie • Se va lua în considerare scăderea vitezei de perfuzare² • Pacienții trebuie monitorizați după perfuzie^{5,6} • Dacă reapare SEC de grad ≥ 3 la următoarea perfuzie, aceasta trebuie întreruptă imediat, iar tratamentul cu Columvi trebuie oprit definitiv
<p>Gradul 4 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)</p>	<p>Dacă SEC apare în timpul perfuziei sau după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie oprit definitiv tratamentul cu Columvi și tratate simptomele • Se vor administra corticosteroizi³ • Se va administra tocilizumab⁴ <p>Pentru SEC cu SNCEI concomitent, vezi Tabelul 4.</p>	

Gradul ¹	Gestionarea SEC	Următoarea perfuzie de Columvi programată
Gradul 3 sau 4: Utilizarea tocilizumab Nu trebuie depășite 3 doze de tocilizumab pe o perioadă de 6 săptămâni. Dacă nu s-a mai administrat tocilizumab anterior sau dacă s-a utilizat 1 singură doză de tocilizumab în ultimele 6 săptămâni: <ul style="list-style-type: none"> • Se va administra o primă doză de tocilizumab⁴ • Dacă în interval de 8 ore nu se constată nicio îmbunătățire sau se observă progresia rapidă a SEC, se va administra a doua doză de tocilizumab⁴ • După 2 doze de tocilizumab, trebuie luată în considerare terapia alternativă anticitokinică și/sau cu imunosupresoare Dacă s-au administrat 2 doze de tocilizumab în ultimele 6 săptămâni: <ul style="list-style-type: none"> • Se va administra o singură doză de tocilizumab⁴ • Dacă în interval de 8 ore nu se constată nicio îmbunătățire sau se observă progresia rapidă a SEC, trebuie luată în considerare terapia alternativă anticitokinică și/sau cu imunosupresoare 		

¹ Criteriile de clasificare consensuală pe grade de severitate ale ASTCT (Lee 2019).

² Durata perfuziei poate fi prelungită la 8 ore, în funcție de ciclul respectiv (vezi tabelul 2).

³ Corticosteroizi (de exemplu, dexametazonă 10 mg pe cale intravenoasă, prednisolon 100 mg pe cale intravenoasă, metilprednisolon intravenos în doză de 1-2 mg/kg pe zi, sau echivalent).

⁴ Tocilizumab administrat intravenos în doză de 8 mg/kg (nu se va depăși doza de 800 mg), conform regimului de administrare din studiul NP30179.

⁵ În studiul NP30179, apariția SEC de grad ≥ 2 după administrarea Columvi în doză de 10 mg în ziua 15 a ciclului 1 a fost observată la 5,2% dintre pacienți, durata mediană până la debut fiind de 26,2 ore de la începerea perfuziei (interval: 6,7 - 144,2 ore).

⁶ În studiul NP30179, apariția SEC de grad ≥ 2 după administrarea Columvi în doză de 30 mg în ziua 1 a ciclului 2 a fost observată la un pacient (0,8%), durata mediană până la debut fiind de 15,0 ore de la începerea perfuziei.

Abordarea terapeutică a sindromului de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCEI)

La primul semn de SNCEI, în funcție de tip și de severitate, luați în considerare terapia de susținere, evaluarea neurologică și amânarea administrării Columvi (vezi tabelul 4). Excluderea altor cauze de simptome neurologice. Dacă se suspectează SNCEI, acesta trebuie abordat terapeutic conform recomandărilor din tabelul 4.

Tabelul 4. Gradele de severitate SNCEI și recomandările privind abordarea terapeutică a SNCEI

Gradul ¹	Prezentarea simptomelor ²	Abordarea terapeutică a SNCEI	
		SEC simultan	Fără SEC simultan
Gradul 1	ICE ³ scor 7-9 Sau nivel scăzut de conștiență ⁴ : trezire spontană	<ul style="list-style-type: none"> • Abordați terapeutic SEC conform tabelului 3. • Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consult și evaluare neurologică, în funcție de decizia medicului. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizați simptomele neurologice și luați în considerare consult și evaluare neurologică, în funcție de decizia medicului.
		<p>Amânați administrarea Columvi până când SNCEI dispare.</p> <p>Luați în considerare utilizarea de medicamente nesesedative, anticonvulsive (de exemplu, levetiracetam), pentru profilaxia convulsiilor.</p>	
Gradul 2	ICE ³ scor 3-6 Sau nivel scăzut de conștiență ⁴ : trezire la voce	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați tocilizumab conform tabelului 3 pentru abordarea terapeutică a SEC. • Dacă nu se observă nicio ameliorare după începerea tratamentului cu tocilizumab, administrați intravenos dexametazonă⁵ 10 mg la interval de 6 ore, dacă nu se utilizează deja alți corticosteroizi. Continuați administrarea dexametazonei până se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți treptat. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați intravenos dexametazonă⁵ 10 mg la interval de 6 ore. • Continuați administrarea dexametazonei până se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți treptat.
		<p>Amânați administrarea Columvi până dispare SNCEI.</p> <p>Luați în considerare utilizarea de medicamente nesesedative, anticonvulsive (de exemplu, levetiracetam), pentru profilaxia convulsiilor. Luați în considerare consultul neurologic și al altor specialiști pentru evaluare suplimentară, după caz</p>	
Gradul 3	ICE ³ scor 0-2 Sau nivel scăzut de conștiență ⁴ : trezire doar la stimuli tactili; Sau crize convulsive ⁴ , fie: <ul style="list-style-type: none"> • orice criză clinică, focală sau generalizată care se 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați tocilizumab conform tabelului 3 pentru abordarea terapeutică a CES. • În plus, administrați intravenos dexametazonă⁵ 10 mg împreună cu prima doză de tocilizumab și repetați doza la interval de 6 ore, 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați intravenos dexametazonă⁵ 10 mg la interval de 6 ore. • Continuați administrarea dexametazonei până se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți treptat.

Gradul ¹	Prezentarea simptomelor ²	Abordarea terapeutică a SNCEI	
		SEC simultan	Fără SEC simultan
	<p>remite rapid sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • crize neconvulsive pe electroencefalogramă (EEG) care se rezolvă prin intervenție; <p>Sau presiune intracraniană crescută: edem focal/local confirmat neuroimagistic⁴</p>	<p>dacă nu se utilizează deja alți corticosteroizi. Continuați administrarea dexametazonei până se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți treptat.</p>	
		<p>Amânați tratamentul cu Columvi până dispare SNCEI.</p> <p>În cazul evenimentelor SNCEI de gradul 3 care nu se îmbunătățesc în decurs de 7 zile, analizați posibilitatea opririi definitive a tratamentului cu Columvi.</p> <p>Luați în considerare utilizarea de medicamente nesesedative, anticonvulsive (de exemplu, levetiracetam), pentru profilaxia convulsiilor. Luați în considerare consultul neurologic și al altor specialiști pentru o evaluare suplimentară, după caz.</p>	

Gradul ¹	Prezentarea simptomelor ²	Abordarea terapeutică a SNCEI	
		SEC simultan	Fără SEC simultan
Gradul 4	<p>ICE³ scor 0</p> <p>Sau un nivel scăzut de conștiență⁴, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientul nu poate fi trezit sau are nevoie de stimuli tactili viguroși sau repetitivi pentru a se trezi; sau • ștupoare sau comă; <p>Sau crize convulsive⁴, fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • crize convulsive prelungite care pun viața în pericol (> 5 minute) sau • crize clinice sau electrice repetitive fără revenirea la statusul normal între ele; <p>Sau constatări motorii⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • slăbiciune motorie focală profundă, de exemplu hemipareză sau parapareză; <p>Sau presiune intracraniană crescută/edem cerebral⁴, cu semne/simptome, de exemplu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edem cerebral difuz confirmat neuroimagistic sau • postură de decerebrare sau, decorticare sau • paralizie a nervului cranian VI sau • edem papilar sau • triada Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați tocilizumab conform tabelului 3 pentru abordarea terapeutică a SEC. • Ca mai sus, sau luați în considerare administrare intravenoasă de metilprednisolon 1 000 mg pe zi împreună cu prima doză de tocilizumab și continuați administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1 000 mg pe zi timp de 2 zile sau mai mult. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrați intravenos dexametazonă⁵ 10 mg la interval de 6 ore. • Continuați administrarea dexametazonei până se ajunge la gradul 1 sau mai puțin, apoi reduceți treptat. • Alternativ, luați în considerare administrarea intravenoasă de metilprednisolon 1 000 mg pe zi timp de 3 zile; dacă simptomele se ameliorează, apoi urmați tratamentul ca mai sus.
		<p>Opriti definitiv tratamentul cu Columvi.</p> <p>Luați în considerare utilizarea de medicamente nesedative, anticonvulsive (de exemplu, levetiracetam), pentru profilaxia convulsiilor. Luați în considerare consultul neurologic și al altor specialiști pentru o evaluare suplimentară, după caz. În caz de presiune intracraniană crescută/edem cerebral, consultați ghidurile instituționale pentru abordarea terapeutică.</p>	

¹ Criteriile de clasificare consensuală pe grade de severitate ale ASTCT (Lee 2019).

² Abordarea terapeutică a se face în funcție de evenimentul cel mai sever, neatribuibil altei cauze.

³ Dacă pacientul poate fi trezit și este posibilă **evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ECI)**, evaluați:

Orientarea (orientat după an, lună, oraș, spital = 4 puncte);

Denumirea (numirea a 3 obiecte, de exemplu arătați spre ceas, stilou, nasture = 3 puncte);

Urmarea comenzilor (de exemplu, „arătați-mi 2 degete” sau „închideți ochii și scoateți limba” = 1 punct);

Scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct);

Atenția (numărați înapoi de la 100 din 10 în 10 = 1 punct).

Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu se poate efectua evaluarea ECI (gradul 4 SNCEI) = 0 puncte.

⁴ Neatribuibilă altei cauze.

⁵ Toate referințele la administrarea dexametazonei implică utilizarea de dexametazonă sau echivalente.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (valori ale bilirubinei > limita superioară a valorilor normale [LSVN] până la $\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ sau valori ale aspartat-transaminazei [AST] > LSVN). Columvi nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr de 30 până la < 90 ml/minut). Columvi nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Columvi la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Columvi este destinat exclusiv administrării pe cale intravenoasă.

Înainte de a fi administrat pe cale intravenoasă, Columvi trebuie diluat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizându-se o tehnică aseptică. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament.

Columvi nu trebuie administrat prin injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la obinutuzumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pentru contraindicațiile specifice obinutuzumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru obinutuzumab.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Boală cu marker CD20 negativ

Există date limitate disponibile la pacienții tratați cu Columvi, având DLBCL cu marker CD20 negativ și este posibil ca pacienții cu DLBCL cu marker CD20 negativ să aibă mai puține beneficii în comparație cu pacienții cu DLBCL cu marker CD20 pozitiv. Trebuie luate în considerare potențialele

riscuri și beneficii asociate cu tratamentul pacienților cu Columvi, având DLBCL cu marker CD20 negativ.

Sindromul eliberării de citokine

La pacienții cărora li s-a administrat Columvi au fost raportate reacții adverse ce pun în pericol viața, inclusiv SEC (vezi pct. 4.8).

Cele mai frecvente manifestări ale SEC au fost pirexia, tahicardia, hipotensiunea arterială, frisoanele și hipoxia. Reacțiile legate de perfuzie pot fi imposibil de distins clinic de manifestările SEC.

Majoritatea evenimentelor de SEC au apărut după prima doză de Columvi. După administrarea Columvi au fost raportate valori crescute ale parametrilor funcției hepatice (valori AST și ale alanin-transaminazei [ALT] $> 3 \times \text{LSVN}$ și/sau valori ale bilirubinei totale $> 2 \times \text{LSVN}$) (vezi pct. 4.8).

Pacienții din studiul NP30179 au fost tratați anterior cu obinituzumab, 7 zile înainte de inițierea terapiei cu Columvi și pacienților trebuie să li se administreze un antipiretic, un antihistaminic și un glucocorticoid ca premedicație (vezi pct. 4.2).

Anterior administrării Columvi în perfuzie în ciclurile 1 și 2, trebuie să fie disponibilă cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru a fi utilizată în cazul apariției SEC. De asemenea, trebuie asigurat accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în interval de 8 ore de la administrarea dozei anterioare de tocilizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tuturor perfuziilor de Columvi și timp de cel puțin 10 ore după încheierea primei perfuzii. Pentru informații complete privind monitorizarea, vezi pct. 4.2. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă și în orice moment apar semne sau simptome de SEC (vezi *Cardul pacientului*, mai jos).

Pacienții trebuie evaluați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecțiile sau sepsisul. SEC trebuie gestionat pe baza manifestărilor clinice ale pacientului și conform recomandărilor privind gestionarea SEC furnizate în tabelul 3 (vezi pct. 4.2).

Sindromul de neurotoxicitate asociată cu celulele efectoare imunitare

După tratamentul cu Columvi au apărut cazuri grave de sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (SNCEI), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Declanșarea SNCEI poate fi concomitentă cu cea a SEC, poate să apară după remiterea SEC sau în absența SEC. Semnele și simptomele clinice ale SNCEI pot include, dar nu se limitează la confuzie, scădere a nivelului de conștiență, dezorientare, convulsii, afazie și disgrafie.

După administrarea Columvi, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de SNCEI și tratați imediat. Pacienților trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală oricând, în caz că apar semne sau simptome (vezi *Cardul pacientului* de mai jos).

La primele semne sau simptome de SNCEI, tratați conform ghidului SNCEI furnizat în tabelul 4. Tratamentul cu Columvi trebuie amânat sau oprit definitiv, în funcție de recomandare.

Cardul pacientului

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să informeze pacientul cu privire la riscul de SEC și SNCEI și la semnele și simptomele de SEC și SNCEI. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală imediată dacă prezintă semne și simptome de SEC și SNCEI. Pacientului trebuie să i se furnizeze un card al pacientului și să fie instruit să-l păstreze permanent asupra sa. În card sunt descrise simptomele SEC și SNCEI, la a căror apariție pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.

Interacțiunea cu substraturi ale CYP450

Eliberarea de citokine inițială asociată cu începerea tratamentului cu Columvi ar putea suprima activitatea enzimelor CYP450 și poate duce la fluctuații ale concentrației medicamentelor administrate concomitent. La inițierea tratamentului cu Columvi trebuie luată în considerare monitorizarea pacienților tratați cu substraturi ale CYP450 cu interval terapeutic îngust, deoarece fluctuațiile concentrației medicamentelor administrate concomitent pot duce la toxicitate, pierderea efectului sau evenimente adverse (vezi pct. 4.5).

Infecțiile grave

La pacienții tratați cu Columvi au apărut infecții grave (precum sepsisul și pneumonia) (vezi pct. 4.8).

Columvi nu trebuie administrat pacienților cu o infecție activă. Trebuie exercitată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea Columvi la pacienții cu infecții cronice sau recurente în antecedente, la cei cu afecțiuni asociate care îi pot face susceptibili la infecții sau care au fost tratați anterior intensiv cu imunosupresoare. Pacienții trebuie monitorizați înaintea și în timpul tratamentului cu Columvi pentru apariția unor posibile infecții bacteriene, fungice și infecții virale noi sau reactivate și tratați corespunzător.

Administrarea Columvi trebuie întreruptă temporar în prezența unei infecții active până la remiterea infecției. Pacienții trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă manifestă semne sau simptome care sugerează o infecție.

În timpul tratamentului cu Columvi a fost raportată apariția neutropeniei febrile. Pacienții cu neutropenie febrilă trebuie evaluați pentru prezența unei infecții și tratați cu promptitudine.

Exacerbarea tumorală

La pacienții tratați cu Columvi au fost raportate cazuri de exacerbare tumorală (vezi pct. 4.8). Manifestările au inclus durere și tumefacție localizate.

În concordanță cu mecanismul de acțiune al Columvi, exacerbarea tumorală este probabil cauzată de influxul de limfocite T la nivelul sediilor tumorii în urma administrării Columvi și poate simula progresia bolii. Exacerbarea tumorală nu implică eșecul tratamentului sau nu reprezintă progresia tumorii.

Nu au fost identificați factori de risc specifici asociați cu exacerbarea tumorală; cu toate acestea, la pacienții cu tumori voluminoase localizate în proximitatea căilor respiratorii și/sau a unui organ vital, există un risc crescut de compromitere a funcției acestora și de morbiditate din cauza efectului de masă produs de tumoră secundar exacerbării tumorale. La pacienții tratați cu Columvi se recomandă monitorizarea și evaluarea pentru eventuale exacerbări tumorale în regiunile anatomice critice și tratarea acestora după cum este indicat clinic. Se va lua în considerare administrarea de corticosteroizi și analgezice pentru tratarea exacerbării tumorii.

Sindromul de liză tumorală

La pacienții cărora li s-a administrat Columvi a fost raportată apariția sindromului de liză tumorală (vezi pct. 4.8). Pacienții care au încărcătură tumorală mare, tumori ce proliferază rapid, disfuncție renală și sunt deshidratați au risc crescut de apariție a sindromului de liză tumorală.

Pacienții cu risc trebuie monitorizați atent prin examinări clinice și de laborator pentru verificarea echilibrului electrolitic, stării de hidratare și funcției renale. Trebuie luate în considerare măsuri profilactice adecvate cu antihiperuricemice (de exemplu, alopurinol sau rasburicază) și asigurată o hidratare adecvată înainte de tratamentul anterior cu obinituzumab și de administrarea Columvi în perfuzie.

Gestionarea SLT poate implica hidratarea intensivă, corecția anomaliilor electrolitice, terapie cu antihyperuricemice și tratament de susținere.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii în timpul sau ulterior tratamentului cu Columvi nu a fost studiată. În timpul terapiei cu Columvi nu este recomandată imunizarea cu vaccinuri vii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu sunt anticipate interacțiuni ale Columvi cu alte medicamente pe calea enzimelor citocromului P450, a altor enzime metabolizante sau transportori.

Eliberarea de citokine inițială asociată cu începerea tratamentului cu Columvi ar putea suprima activitatea enzimelor CYP450. Cel mai mare risc de interacțiune medicament-medicament este în perioada de o săptămână de după administrarea fiecăreia dintre primele 2 doze de Columvi (mai precis, în ziua 8 și ziua 15 ale ciclului 1) la pacienții care primesc concomitent substraturi ale CYP450 cu interval terapeutic îngust (de exemplu, warfarina, ciclosporina). La inițierea tratamentului cu Columvi trebuie luată în considerare monitorizarea pacienților tratați cu substraturi ale CYP450 cu interval terapeutic îngust.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/contracepția

Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului cu Columvi și timp de cel puțin 2 luni de la administrarea ultimei doze de Columvi.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Columvi la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii privind efectele toxice asupra funcției de reproducere la animale (vezi pct. 5.3).

Glofitamab este o imunoglobulină G (IgG). Se cunoaște că IgG traversează bariera placentară. Pe baza mecanismului său de acțiune, este probabil ca glofitamab să cauzeze depleția celulelor B la făt atunci când este administrat la o femeie gravidă.

Columvi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Pacientele cărora li se administrează Columvi trebuie informate despre potențialele efecte dăunătoare asupra fătului. Pacientele trebuie sfătuite să contacteze medicul responsabil de tratament în cazul apariției unei sarcini.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glofitamab se excretă în lapte la om. Nu au fost efectuate studii de evaluare a impactului glofitamab asupra producției de lapte sau de determinare a prezenței acestuia în laptele matern. Se cunoaște faptul că IgG umană este prezentă în laptele uman. Nu se cunoaște potențialul glofitamab de a fi absorbit și de a determina reacții adverse la copilul alăptat. Femeile trebuie sfătuite să întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului cu Columvi și pe o perioadă de 2 luni după administrarea ultimei doze Columvi.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele asupra fertilității la om. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra fertilității la animale pentru evaluarea efectului glofitamab asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Columvi are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza potențialului de SNCEI, pacienții tratați cu Columvi prezintă risc de scădere a nivelului de conștiență (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie instruiți să evite să conducă vehicule sau să folosească utilaje timp de 48 de ore după administrarea fiecăreia dintre primele două doze din etapa de escaladare a dozelor, precum și în cazul apariției unor noi simptome de SNCEI (confuzie, dezorientare, nivel scăzut de conștiență) și/sau SEC (pirexie, tahicardie, hipotensiune arterială, frisoane, hipoxie până nu li se remit simptomele (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 20\%$) au fost sindromul eliberării de citokine, neutropenia, anemia, trombocitopenia și erupția cutanată tranzitorie.

Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți au fost sindromul eliberării de citokine (22,1%), sepsisul (4,1%), COVID-19 (3,4%), exacerbaria tumorii (3,4%), pneumonia asociată COVID-19 (2,8%), neutropenia febrilă (2,1%), neutropenia (2,1%) și revărsatul pleural (2,1%).

Întreruperea definitivă a Columvi din cauza unei reacții adverse a fost înregistrată la 5,5% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea definitivă a Columvi au fost COVID-19 (1,4%) și neutropenia (1,4%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse apărute la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar tratați cu Columvi în monoterapie (n=145) în cadrul studiului NP30179 sunt enumerate în tabelul 5. Pacienții au primit un număr median de 5 cicluri de tratament cu Columvi (interval: 1 până la 13 cicluri).

Reacțiile adverse sunt enumerate pe clase MedDRA de aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. Au fost utilizate următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar tratați cu Columvi în monoterapie

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele de severitate	Gradele 3–4
Infecții și infestări	Infecții virale ¹	Foarte frecvente	Frecvente*
	Infecții bacteriene ²	Frecvente	Frecvente
	Infecții la nivelul tractului respirator superior ³	Frecvente	Foarte rare**
	Sepsis ⁴	Frecvente	Frecvente*
	Infecții la nivelul tractului respirator inferior ⁵	Frecvente	Foarte rare**
	Pneumonie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecție la nivelul tractului urinar ⁶	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecții fungice ⁷	Frecvente	Foarte rare**
Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat (inclusiv chisturi și polipi)	Exacerbare tumorală	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Anemie	Foarte frecvente	Frecvente
	Trombocitopenie	Foarte frecvente	Frecvente
	Limfopenie	Frecvente	Frecvente
	Neutropenie febrilă ⁸	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Sindromul eliberării de citokine ⁹	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Frecvente
	Hipomagneziemie	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Hipocalcemie	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Hipopotasemie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiponatremie	Frecvente	Frecvente
	Sindromul de liză tumorală	Frecvente	Frecvente
Tulburări psihice	Stare confuzională	Frecvente	Foarte rare**
	Cefalee	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune ¹⁰	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Tremor	Frecvente	Foarte rare**
	Mielită ¹¹	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Diaree	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Greață	Foarte frecvente	Foarte rare**
	Hemoragie gastro-intestinală ¹²	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Foarte rare**
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ¹³	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente	Foarte rare**

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele de severitate	Gradele 3–4
Investigații diagnostice	Valori crescute ale alaninaminotransferazei	Frecvente	Frecvente
	Valori crescute ale aspartataminotransferazei	Frecvente	Frecvente
	Valori crescute ale fosfatazei alcaline serice	Frecvente	Frecvente
	Valori crescute ale gamaglutamiltransferazei	Frecvente	Frecvente
	Valori crescute ale bilirubinei sanguine	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Valori crescute ale enzimelor hepatice	Frecvente	Frecvente

* Au fost raportate reacții de gradul 5. Vezi detalii despre infecțiile grave în *Descrierea reacțiilor adverse selectate*.

** Nu au fost raportate evenimente de grad 3-4.

¹ Include COVID-19, pneumonia indusă de COVID-19, herpes zoster, gripa și herpes zoster oftalmic.

² Include infecția asociată cu dispozitive vasculare, infecția bacteriană, infecția cauzată de *Campylobacter*, infecție bacteriană la nivelul tractului urinar, infecție cu *Clostridium difficile*, infecția cu *Escherichia* și peritonită.

³ Include infecție la nivelul tractului respirator superior, sinuzită, rinofaringită, sinuzită cronică și rinită.

⁴ Include sepsis și șoc septic.

⁵ Include infecția la nivelul tractului respirator inferior și bronșita.

⁶ Include infecția la nivelul tractului urinar și infecția cu *Escherichia* la nivelul tractului urinar.

⁷ Include candidoza esofagiană și candidoza orală.

⁸ Include neutropenia febrilă și infecția neutropenică.

⁹ Pe baza clasificării consensuale ASTCT pe grade de severitate (Lee 2019).

¹⁰ SNCEI pe baza Lee 2019 și cuprinde somnolență, tulburări cognitive, stare de confuzie, delir și dezorientare.

¹¹ Mielita a apărut concomitent cu SEC.

¹² Include hemoragie gastro-intestinală, hemoragie la nivelul colonului și hemoragie gastrică.

¹³ Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată maculo-papuloasă, dermatită acneiformă, dermatită exfoliativă, eritem, eritem palmar, prurit și erupție cutanată eritematoasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul eliberării de citokine

În studiul NP30179, SEC de orice grad (conform criteriilor ASTCT) a fost înregistrat la 67,6% dintre pacienți, SEC de gradul 1 fiind raportat la 50,3% dintre pacienți, SEC de gradul 2 la 13,1% dintre pacienți, SEC de gradul 3 la 2,8% dintre pacienți și SEC de gradul 4 la 1,4% dintre pacienți. SEC a apărut mai mult de o singură dată la 32,4% (47/145) dintre pacienți; 36/47 pacienți au manifestat de mai multe ori SEC doar de gradul 1. Nu s-au înregistrat cazuri letale de SEC. SEC s-a remis la toți pacienții cu excepția unuia. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza SEC.

La pacienții care au prezentat SEC, cele mai frecvente manifestări ale SEC au inclus pirexia (99,0%), tahicardia (25,5%), hipotensiunea arterială (23,5%), frisoanele (14,3%) și hipoxia (12,2%). Evenimentele de gradul 3 sau mai severe asociate cu SEC au inclus hipotensiunea arterială (3,1%), hipoxia (3,1%), pirexia (2,0%) și tahicardia (2,0%).

SEC, indiferent de grad, a survenit la 54,5% dintre pacienți după prima doză de 2,5 mg de Columvi administrată în ziua 8 a ciclului 1, intervalul median de timp până la debut (de la începerea perfuziei) fiind de 12,6 ore (interval: 5,2 până la 50,8 ore), iar durată mediană a reacției, de 31,8 ore (interval: 0,5 până la 316,7 ore); la 33,3% dintre pacienți după doza de 10 mg de Columvi administrată în ziua 15 a ciclului 1, intervalul median de timp până la debut a fost de 26,8 ore (interval: 6,7 până la 125,0 ore), iar durată mediană a reacției, de 16,5 ore (interval: 0,3 până la 109,2 ore); iar la 26,8% dintre pacienți,

după doza de 30 mg de administrată în ciclul 2, intervalul median de timp până la debut a fost de 28,2 ore (interval: 15,0 până la 44,2 ore) și durata mediană a reacției, de 18,9 ore (interval: 1,0 - 180,5 ore). SEC a fost raportat la 0,9% dintre pacienți în ciclul 3 și la 2% dintre pacienți după ciclul 3.

SEC de grad ≥ 2 a apărut la 12,4% dintre pacienți după prima doză de Columvi (2,5 mg), intervalul median de timp până la debut fiind de 9,7 ore (interval: 5,2 până la 19,1 ore), iar durata mediană a reacției, de 50,4 ore (interval: 6,5 - 316,7 ore). După doza de Columvi de 10 mg administrată în ziua 15 a ciclului 1, incidența SEC de grad ≥ 2 a scăzut la 5,2%, cu un interval median de timp până la debut de 26,2 ore (interval: 6,7 până la 144,2 ore) și o durată mediană de 30,9 ore (interval: 3,7 - 227,2 ore). SEC de grad ≥ 2 după administrarea Columvi în doză de 30 mg în ziua 1 a ciclului 2 a fost observat la un pacient (0,8%) intervalul median de timp până la debut fiind de 15,0 ore și durata reacției, de 44,8 ore. După ciclul 2 nu au mai fost raportate evenimente SEC de grad ≥ 2 .

Din 145 pacienți, 7 pacienți (4,8%) au manifestat creșteri ale parametrilor funcției hepatice (AST și ALT $> 3 \times$ LSVN și/sau bilirubină totală $> 2 \times$ LSVN) raportate concomitent cu SEC (n=6) sau cu progresia bolii (n=1).

Din 25 pacienți care au prezentat SEC de grad ≥ 2 după administrarea Columvi, 22 (88,0%) au primit tocilizumab, 15 (60,0%) au primit corticosteroizi și la 14 (56,0%) s-a administrat atât tocilizumab, cât și corticosteroizi. Zece pacienți (40,0%) au primit oxigenoterapie. La toți cei 6 pacienți (24,0%) cu SEC de gradul 3 sau 4 s-a administrat câte un singur vasopresor.

Spitalizarea pacienților care au prezentat SEC după administrarea Columvi a fost necesară la 22,1% dintre pacienți și durata mediană raportată a spitalizării a fost de 4 zile (interval: 2 până la 15 zile).

Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imunitare

În studiile clinice și în experiența ulterioară punerii pe piață s-au raportat SNCEI, inclusiv de gradul 3 și mai mare. Cele mai frecvente manifestări clinice ale SNCEI au fost confuzie, scădere a nivelului de conștiență, dezorientare, convulsii, afazie și disgrafie. Pe baza datelor disponibile, debutul toxicității neurologice a fost concomitent cu SEC în majoritatea cazurilor.

Timpul observat până la debutul majorității SNCEI a fost de 1-7 zile, cu o medie de 2 zile după cea mai recentă doză. S-a raportat că au apărut doar câteva evenimente la mai mult de o lună de la inițierea tratamentului cu Columvi.

Infecțiile grave

În studiul NP30179, infecțiile grave au fost raportate la 15,9% dintre pacienți. Cele mai frecvente infecții grave raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți au fost sepsisul (4,1%), COVID-19 (3,4%) și pneumonia indusă de COVID-19 (2,8%). Decesele asociate cu infecțiile au fost raportate la 4,8% dintre pacienți (decese cauzate de sepsis, pneumonia din COVID-19 și COVID-19). Patru pacienți (2,8%) au prezentat infecții grave concomitent cu neutropenie de gradul 3 sau 4.

Neutropenia

Neutropenia (inclusiv scăderea numărului de neutrofile) a fost raportată la 40,0% dintre pacienți, iar neutropenia severă (gradul 3 sau 4) a fost raportată la 29,0% dintre pacienți. Intervalul median până la debutul primului eveniment de neutropenie a fost de 29 de zile (interval: 1 până la 203 zile). Cazurile de neutropenie prelungită (care a persistat mai mult de 30 zile) au fost înregistrate la 11,7% dintre pacienți. Majoritatea pacienților cu neutropenie (79,3%) au fost tratați cu G-CSF. Neutropenia febrilă a fost raportată la 3,4% dintre pacienți.

Exacerbarea tumorală

Exacerbarea tumorală a fost raportată la 11,7% dintre pacienți, incluzând cazuri de exacerbare tumorală de gradul 2 la 4,8% dintre pacienți și de gradul 3, la 2,8% dintre pacienți. Au fost raportate cazuri de exacerbare tumorală cu limfadenopatii dureroase în zona capului și gâtului și limfadenopatii în regiunea toracelui asociate cu dificultăți de respirație din cauza apariției revărsatului pleural. Cele mai multe evenimente de exacerbare tumorală (16/17) au survenit în ciclul 1, după ciclul 2 nemaifiind raportat niciun eveniment de exacerbare tumorală. Intervalul median de timp până la debutul primului

eveniment de exacerbare tumorală a fost de 2 de zile (interval: 1 - 16 zile), iar durata mediană a evenimentului a fost de 3,5 zile (interval: 1 până la 35 zile).

Dintre cei 11 pacienți cu exacerbare de grad ≥ 2 a tumorii, 2 pacienți (18,2%) au fost tratați cu analgezice, la 6 pacienți (54,5%) s-au administrat corticosteroizi și analgezice, inclusiv derivați morfinici, la 1 pacient (9,1%) s-au administrat corticosteroizi și antiemetice și 2 pacienți (18,2%) nu au necesitat tratament. Toate evenimentele de exacerbare tumorală s-au remis cu excepția unui pacient, la care gradul de severitate al evenimentului a fost ≥ 2 . Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza exacerbării tumorale.

Sindromul de liză tumorală

SLT a fost raportat la 2 pacienți (1,4%) și a avut gradul de severitate 3 în ambele cazuri. Intervalul median de timp până la debutul SLT a fost de 2 zile, iar durata mediană a acestuia a fost de 4 zile (interval: 3 până la 5 zile).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul în studiile clinice. În caz de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie instituit tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice; alți anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, codul ATC: L01FX28

Mecanism de acțiune

Glofitamab este un anticorp monoclonal bispecific care se leagă bivalent de CD20 exprimat pe suprafața celulelor B și monovalent de CD3 din cadrul complexului receptor exprimat pe suprafața celulelor T. Prin legarea simultană de CD20 de pe suprafața celulei B și de CD3 de pe suprafața celulei T, glofitamab mediază formarea unei sinapse imunologice având drept rezultat activarea și proliferarea celulelor T, secreția de citokine și eliberarea de proteine citolitice, determinând astfel liza celulelor B ce exprimă CD20.

Farmacodinamică

În studiul NP30179, 84% (84/100) dintre pacienți aveau deja un număr scăzut de limfocite B (< 70 celule/ μ l) înainte de tratamentul anterior cu obinutuzumab. Proporția pacienților cu depleția limfocitelor B a crescut la 100% (94/94) după tratamentul anterior cu obinutuzumab și anterior inițierii tratamentului cu Columvi, nivelul limfocitelor B menținându-se scăzut pe durata tratamentului cu Columvi.

Pe parcursul ciclului 1 (în care dozele au fost mărite progresiv) au fost observate creșteri temporare ale nivelurilor plasmatiche de IL-6 la 6 ore după perfuzia cu Columvi, care s-au menținut crescute timp de 20 de ore după perfuzie și au revenit la valorile inițiale înainte de administrarea următoarei perfuzii.

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul studiului NP30179, 16/145 pacienți care au fost expuși la glofitamab au prezentat o creștere ulterioară a valorii QTc > 450 ms. Unul dintre aceste cazuri a fost considerat de investigator ca având relevanță clinică. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza prelungirii intervalului QTc.

Eficacitatea și siguranța clinică

DLBCL recidivat sau refractar

A fost derulat un studiu clinic deschis, multicentric, cu mai multe cohorte (NP30179), pentru evaluarea Columvi la pacienți cu limfom non-Hodgkin cu celule B recidivat sau refractar. În cohorta cu un singur braț a pacienților cu DLBCL tratat în monoterapie (n=108), o cerință preliminară pentru pacienții cu DLBCL recidivat sau refractar a fost tratamentul anterior cu cel puțin două terapii sistemice, printre care un anticorp monoclonal anti-CD20 și o antraciclină. Pacienții cu limfom folicular de gradul 3b și transformare Richteriană nu au fost eligibili. S-a preconizat ca pacienții să prezinte DLBCL cu marker CD20 pozitiv, dar eligibilitatea biomarkerilor nu a fost o cerință pentru includere (vezi pct. 4.4).

Au fost excluși din studiu pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 , cu boli cardiovasculare semnificative (de exemplu, boală cardiovasculară clasa III sau IV conform New York Heart Association, infarct miocardic în ultimele 6 luni, aritmii cardiace instabile sau angină pectorală instabilă), boli pulmonare active semnificative, disfuncție renală (ClCr < 50 ml/minut și nivel crescut al creatininei serice), boli autoimune active necesitând terapie cu imunosupresoare, infecții active (mai precis, infecție activă cronică cu EBV, hepatită C acută sau cronică, hepatită B, infecție cu HIV), leucoencefalopatie multifocală progresivă, limfom SNC actual sau în antecedente sau implicare SNC, sindrom de activare macrofagică/limfohistiocitoză hemofagocitară în antecedente, transplant alogen de celule stem efectuat anterior, transplant de organ anterior sau valori ale transaminazelor hepatice $\geq 3 \times \text{LSVN}$.

Toți pacienții au fost tratați anterior cu obinituzumab în ziua 1 a ciclului 1. Pacienților li s-a administrat Columvi în doză de 2,5 mg în ziua 8 a ciclului 1, în doză de 10 mg în ziua 15 a ciclului 1 și în doză de 30 mg în ziua 1 a ciclului 2, conform schemei de administrare în doze crescute progresiv. Pacienții au continuat să primească doza de 30 mg de Columvi în ziua 1 a ciclurilor 3-12. Durata fiecărui ciclu a fost de 21 de zile. Pacienții au primit un număr median de 5 cicluri de tratament cu Columvi (interval: 1-13 cicluri), o proporție de 34,7% urmând 8 sau mai multe cicluri de tratament, iar 25,7%, 12 cicluri de tratament cu Columvi.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 21-90 ani), 53,7% dintre participanți având vârsta de 65 ani sau peste și 15,7% având vârsta de 75 ani sau peste; 69,4% au fost de sex masculin; 74,1% de rasă caucaziană, 5,6% de rasă mongoloidă și 0,9% de rasă negroidă sau afro-americani; 5,6% au fost hispanici sau Latino; iar statusul de performanță ECOG a fost 0 (46,3%) sau 1 (52,8%). Pacienții prezentau, în majoritate (71,3%), DLBCL nespecificat altfel, 7,4% aveau DLBCL transformat din limfom folicular, 8,3% aveau limfom cu celule B de grad înalt (*high grade B-cell lymphoma*, HGBCL) sau alt tip histologic evoluat din limfomul folicular, 7,4% aveau HGBCL, iar 5,6% prezentau limfom mediastinal primar cu celule B (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL). Numărul median al liniilor anterioare de tratament a fost 3 (interval: 2-7), 39,8% dintre pacienți primind 2 linii anterioare și 60,2%, 3 sau mai multe linii anterioare de tratament. Toți pacienții au fost tratați anterior cu chimioterapie (toți pacienții au primit terapie cu agenți alchilanți și 98,1% au primit terapie pe bază de antraciclină) și tuturor pacienților li se administraseră anterior anticorpi monoclonali anti-CD20; 35,2% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu terapie CAR T și la 16,7% dintre pacienți se efectuase anterior transplant autolog de celule stem. Pacienții au prezentat în majoritate (89,8%) boală refractară la tratament, 60,2% dintre pacienți au avut boală refractară la tratamentul inițial și 83,3% dintre pacienți au avut boală refractară la ultima terapie administrată anterior.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC), determinată de o comisie de evaluare independentă (*independent review committee*, IRC) pe baza criteriilor Lugano din 2014. Durata mediană totală a urmăririi a fost de 15 luni (interval: 0 - 21 luni). Parametrii secundari

de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns general (RRG), durata răspunsului (DR), durata răspunsului complet (DRC) și timpul până la primul răspuns complet (TPRC), conform evaluării de către IRC.

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6. Rezumatul datelor de eficacitate la pacienții cu DLBCL recidivat/refractor

Criterii de evaluare a eficacității	Columvi N=108
Răspuns complet	
Pacienți cu CR, n (%)	38 (35,2)
ÎÎ 95%	[26,24; 44,96]
Rata de răspuns global	
Pacienți cu RC sau RP, n (%)	54 (50,0)
ÎÎ 95%	[40,22; 59,78]
Durata răspunsului complet¹	
DRC mediană, luni [ÎÎ 95%]	NE [18,4, NE]
Interval, luni	0 ² –20 ²
DRC la 12 de luni, % [ÎÎ 95%] ³	74,6 [59,19, 89,93]
Durata răspunsului⁴	
Durata mediană, luni [ÎÎ 95%]	14,4 [8,6, NE]
Interval, luni	0 ² –20 ²
Timpul până la primul răspuns complet	
TPRC median, zile [ÎÎ 95%]	42 [41, 47]
Interval, zile	31-308

ÎÎ = interval de încredere; NE = nu se poate estima (*not estimable*); PR = răspuns parțial.

Testarea ipotezelor s-a realizat pentru criteriul principal, reprezentat de rata RC evaluată de IRC.

¹ DRC a fost definită prin intervalul cuprins între data primului răspuns complet și momentul progresiei bolii sau decesului de orice cauză.

² Observații cenzurate.

³ Ratele de supraviețuire fără evenimente pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

⁴ DR a fost definită prin intervalul cuprins între data primului răspuns (RC sau RP) și momentul progresiei bolii sau al decesului de orice cauză.

Perioada mediană de urmărire pentru DR a fost de 12,8 luni (interval: 0 - 20 luni).

Imunogenitatea

Dintre cei 418 pacienți ai studiului NP30179, doar doi pacienți (0,5%) au fost inițial negativi la testul pentru anticorpi anti-glofitamab și ulterior au devenit pozitivi în urma administrării tratamentului. Din cauza numărului limitat de pacienți cu anticorpi anti-glofitamab nu au putut fi formulate concluzii cu privire la un potențial efect al imunogenității asupra eficacității sau siguranței tratamentului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Columvi la una sau mai multe dintre subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmelor cu celule B mature (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Conform analizelor non-compartimentale, concentrația serică a glofitamab atinge nivelul maxim (C_{max}) la finalul perfuziei intravenoase și ulterior scade în manieră biexponențială. Glofitamab are o farmacocinetică liniară, proporțională cu doza pe intervalul dozelor studiate (de la 0,005 la 30 mg) și independentă de timp.

Absorbție

Columvi se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Concentrația maximă (C_{max}) a glofitamab a fost atinsă la finalul perfuziei.

Distribuție

După administrarea pe cale intravenoasă, volumul de distribuție în compartimentul central a fost de 3,33 l, fiind apropiat de volumul seric total. Volumul de distribuție în compartimentul periferic a fost de 2,18 l.

Metabolizare

Metabolizarea glofitamab nu a fost studiată. Anticorpii sunt în general eliminați prin catabolism.

Eliminare

Datele privind concentrațiile serice ale glofitamab în timp sunt descrise prin intermediul unui model farmacocinetic populațional cu două compartimente și clearance atât independent, cât și variabil în funcție de timp.

Clearance-ul independent de timp a fost estimat la 0,602 l/zi și valoarea inițială a clearance-ului variabil în timp a fost de 0,396 l/zi, cu degradare exponențială în timp ($K_{des} \sim 0,445/zi$). Timpul de înjumătățire prin degradare de la valoarea clearance-ului total inițial la valoarea clearance-ului independent de timp a fost estimat la 1,56 zile.

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică în faza liniară (mai precis, după diminuarea la un nivel neglijabil a contribuției clearance-ului variabil în timp) este de 6,54 zile (ÎI 95%: 3,74, 9,41) conform analizei farmacocinetice populaționale.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește expunerea la glofitamab între pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și cei cu vârsta sub 65 de ani, pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Insuficiență renală

Analiza farmacocineticii glofitamab la nivelul populațiilor de pacienți nu a evidențiat niciun efect al clearance-ului creatininei asupra farmacocineticii glofitamab. Farmacocinetica glofitamab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr de 30 până la < 90 ml/minut) a fost similară cu cea observată la pacienții cu funcție renală normală. Columvi nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că insuficiența hepatică ușoară nu afectează farmacocinetica glofitamab. Farmacocinetica glofitamab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară

(bilirubină totală > LSVN până la $\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ sau AST > LSVN) a fost similară cu cea înregistrată la pacienții cu funcție hepatică normală. Columvi nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Efectele vârstei, sexului și greutății corporale

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica glofitamab în funcție de vârstă (21 ani până la 90 ani), sex și greutate corporală (31 kg până la 148 kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii de pentru stabilirea potențialului carcinogen și mutagen al glofitamab.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea efectelor glofitamab asupra fertilității la animale.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale pentru a se evalua efectul glofitamab din acest punct de vedere. Pe baza nivelului scăzut de transfer placentar al anticorpilor în primul trimestru de sarcină, pe baza mecanismului de acțiune a glofitamab (depleția limfocitelor B, activarea dependentă de țintă a limfocitelor T și eliberarea citokinică), a datelor disponibile cu privire la siguranța glofitamab și datelor cu privire la alți anticorpi anti-CD20, riscul de teratogenitate este scăzut. Depleția prelungită a limfocitelor B poate crește riscul de infecții oportuniste, care pot determina pierderi fetale. SEC tranzitoriu asociat cu administrarea Columvi poate fi, de asemenea, nociv pentru făt (vezi pct. 4.6).

Toxicitatea sistemică

În cadrul unui studiu efectuat la maimuțe cynomolgus, animalele care au prezentat forme severe de SEC după administrarea unei singure doze intravenoase de glofitamab (0,1 mg/kg) fără tratament anterior cu obinutuzumab au avut eroziuni la nivelul tractului gastrointestinal și infiltrate de celule inflamatorii la nivelul splinei, al capilarelor sinusoide hepatice și, sporadic, la nivelul altor organe. Aceste infiltrate de celule inflamatorii au apărut probabil secundar activării induse de citokine a celulelor imune. Tratamentul anterior cu obinutuzumab a determinat atenuarea eliberării de citokine indusă de glofitamab și a reacțiilor adverse asociate prin depleția limfocitelor B din sângele periferic și țesuturile limfoide. Aceasta a permis administrarea unor doze de cel puțin 10 ori mai mari de glofitamab (1 mg/kg) la maimuțele cynomolgus, atingându-se astfel o C_{\max} de până la 3,74 ori mai mare decât C_{\max} la doza recomandată de 30 mg.

Toate aceste rezultate privind glofitamab au fost considerate efecte mediate farmacologic, de natură reversibilă. Nu s-au efectuat studii pe perioade mai lungi de 4 săptămâni, deoarece glofitamab s-a dovedit puternic imunogen la maimuțele cynomolgus, ceea ce a condus la pierderea expunerii și a efectului farmacologic.

Deoarece toți pacienții cu DLBCL, linia a 3-a de tratament, care urmează să fie tratați au fost expuși anterior la tratament anti-CD20, majoritatea vor avea probabil niveluri scăzute de celule B circulante din cauza efectelor reziduale ale terapiei anti-CD20 anterioare, înainte de tratamentul cu obinutuzumab. Prin urmare, este posibil ca modelul animal fără tratament anterior cu rituximab (sau alt tratament anti-CD20) să nu reflecte pe deplin contextul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
L-metionină
Sucroză
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

30 luni.

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de maximum 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, și pentru un interval de 24 ore la 30 °C, urmat de un interval maxim de administrare a perfuziei de 8 ore.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon de 6 ml (sticlă de tip I incoloră) cu dop (cauciuc butilic).

Mărimea ambalajului este de 1 de flacon.

Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon de 15 ml (sticlă de tip I incoloră) cu dop (cauciuc butilic).

Mărimea ambalajului este de 1 de flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni privind diluarea

- Columvi nu conține conservanți și este conceput doar pentru utilizare unică.
- Înainte de a fi administrat pe cale intravenoasă, Columvi trebuie diluat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizându-se o tehnică aseptică.
- Inspectați vizual flaconul de Columvi pentru detectarea eventualelor particule sau modificări de culoare înainte de administrare. Columvi este o soluție incoloră, limpede. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile.
- Extrageți din punga de perfuzie, folosind o seringă și un ac sterile, volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), conform descrierii din tabelul 7, și aruncați-l.
- Extrageți din flacon, folosind o seringă și un ac sterile, volumul necesar de Columvi concentrat pentru doza de administrat și diluați-l în punga de perfuzie (vezi tabelul 7). Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.
- Concentrația finală a glofitamab după diluare trebuie să fie între 0,1 mg/ml și 0,6 mg/ml.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția și a evita formarea unei cantități excesive de spumă. Nu agitați.
- Verificați ca soluția din punga de perfuzie să nu conțină particule și aruncați-o dacă acestea sunt prezente.
- Înainte de începerea perfuziei intravenoase, conținutul pungii de perfuzie trebuie să fie la temperatura camerei (25 °C).

Tabelul 7. Diluarea Columvi pentru perfuzie

Doza de Columvi de administrat	Volumul pungii de perfuzie	Volumul de soluție de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) care trebuie extras și aruncat	Volumul de Columvi concentrat care trebuie adăugat
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

Pentru diluarea Columvi trebuie utilizată numai soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%), deoarece nu s-au testat alți solvenți.

Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%), Columvi este compatibil cu pungile de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), polietilenă (PE), polipropilenă (PP) sau poliolefină non-PVC. Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi este compatibil cu pungile de perfuzie din PVC.

Nu s-au observat incompatibilități cu seturile de perfuzie ale căror suprafețe de contact cu medicamentul sunt din poliuretan (PUR), PVC sau PE, nici cu membranele de filtrare încorporate în linia de perfuzie care sunt compuse din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă. Utilizarea membranelor filtrante în linia de perfuzie este opțională.

Eliminare

Flaconul de Columvi este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 7 Iulie 2023
Data ultimei reautorizări: 27 Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în articolul 9 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 și, în consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS la fiecare 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea Columvi în fiecare stat membru, DAPP va agree cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare media, modului de diseminare și asupra altor aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop:

- Să-i informeze pe medici despre faptul că trebuie să furnizeze fiecărui pacient un card dedicat și să explice pacientului conținutul acestuia, care include o listă a simptomelor de SEC și SNCEI la a căror apariție pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.
- Să stimuleze pacienții să acționeze în cazul apariției simptomelor de SEC și/sau SNCEI, inclusiv prin solicitarea imediată de asistență medicală.
- Să informeze medicii despre riscul exacerbării tumorale și manifestările asociate.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Columvi, toți profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) despre care se anticipează că vor prescrie, elibera sau utiliza Columvi vor avea acces la/vor primi broșura adresată profesioniștilor din domeniul sănătății, care va conține:

- O descriere a fenomenului de exacerbare tumorală și informații cu privire la recunoașterea din timp, diagnosticarea adecvată și monitorizarea exacerbării tumorale.
- O atenționare privind necesitatea de a furniza fiecărui pacient un card dedicat care include o listă a simptomelor de SEC și SNCEI, la a căror apariție pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.

Toți pacienții cărora li se administrează Columvi trebuie să primească un card al pacientului, care va conține următoarele elemente esențiale:

- Datele de contact ale medicului care prescrie Columvi.
- Lista simptomelor de SEC și SNCEI pentru a-i încuraja pe pacienți să acționeze, inclusiv să solicite asistență medicală imediată, în cazul apariției acestora.
- Un text prin care pacientul este instruit să poarte permanent cardul asupra sa și să îl prezinte PDS implicați în îngrijirea sa (de exemplu, medicii care oferă asistență de urgență etc.).
- Informații pentru PDS care tratează pacientul despre faptul că tratamentul Columvi este asociat cu riscul de SEC și SNCEI.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP va pune la dispoziție raportul actualizat al studiului clinic cu includerea a minimum 2 ani de urmărire de la finalizarea tratamentului de către ultimul pacient înrolat în populația principală pentru evaluarea siguranței din studiul NP30179 în cadrul procedurii EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
Pentru a furniza dovezi suplimentare cu privire la eficacitatea și siguranța glofitamab în DLBCL, DAPP va furniza rezultatele studiului Study GO41944, un studiu de fază III deschis, multicentric, randomizat, pentru evaluarea eficacității și siguranței glofitamab în asociere cu gemcitabină plus oxaliplatină comparativ cu rituximab în asociere cu gemcitabină și oxaliplatină la pacienți cu DLBCL recidivat sau refractar.	Q3 2024

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
glofitamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon de 2,5 ml conține glofitamab 2,5 mg în concentrație de 1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, sucroză, polisorbata 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
2,5 mg/2,5 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare
Pentru utilizare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1742/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Columvi 2,5 mg concentrat steril pentru soluție perfuzabilă
glofitamab
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 mg/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
glofitamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 flacon de 10 ml conține glofitamab 10 mg în concentrație de 1 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, sucroză, polisorbata 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 mg/10 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare
Pentru utilizare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se agita

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1742/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

Columvi 10 mg concentrat steril pentru soluție perfuzabilă
glofitamab
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

i.v. după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Columvi 2,5 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Columvi 10 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă glofitamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de utiliza acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
 - Medicul vă va furniza un Card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile din el. Păstrați permanent acest Card al pacientului la dumneavoastră.
 - Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale Cardul pacientului atunci când mergeți la consultație sau dacă mergeți la spital.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Columvi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Columvi
3. Cum se administrează Columvi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Columvi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Columvi și pentru ce se utilizează

Ce este Columvi

Columvi este un medicament împotriva cancerului care conține substanța activă glofitamab.

Pentru ce se utilizează Columvi

Columvi este utilizat pentru tratarea adulților cu un tip de cancer denumit „limfom difuz cu celule B mari” (DLBCL). Este utilizat atunci când cancerul:

- a revenit (recidivat) sau
- nu a răspuns la tratamente anterioare.

Limfomul difuz cu celule B mari este un cancer ce afectează o parte a sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare a organismului).

- afectează un tip de celule albe sanguine denumite „celule B”.
- în DLBCL, celulele B se multiplică în mod necontrolat și se acumulează în țesuturile dumneavoastră.

Cum acționează Columvi

- Substanța activă din Columvi, glofitamab, este un anticorp monoclonal bispecific, un tip de proteină care se atașează de două ținte specifice din organism. Se atașează de o proteină specifică de pe suprafața celulelor B, inclusiv a celulelor B canceroase, precum și de o altă proteină de pe suprafața celulelor T (un alt tip de celule albe sanguine). Acest lucru activează celulele T și determină multiplicarea acestora, fapt care, la rândul său, conduce la distrugerea celulelor B, inclusiv a celulelor canceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Columvi

Nu trebuie să vi se administreze Columvi

- dacă sunteți alergic la glofitamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la obinituzumab, un alt medicament care se administrează înainte de începerea tratamentului cu Columvi (vezi și pct. 3; „Cum se administrează Columvi”), sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vi se aplică vreuna din situațiile de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Columvi.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Columvi, discutați cu medicul dumneavoastră dacă

- aveți o infecție
- aveți o infecție care persistă de mult timp (cronică) sau o infecție care reapare în mod constant (recurentă)
- aveți sau ați avut orice fel de probleme la rinichi, ficat sau inimă
- intenționați să faceți un vaccin în viitorul apropiat

Dacă vi se aplică oricare din cele de mai sus (sau nu sunteți sigur), consultați medicul sau farmacistul înainte de a vi se administra Columvi.

Aveți în vedere reacțiile adverse grave.

Unele reacții adverse asociate cu administrarea Columvi sunt grave și pot pune viața în pericol. Acestea pot apărea oricând pe durata tratamentului cu Columvi.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse următoare în timpul tratamentului cu Columvi. Simptomele fiecăreia dintre aceste reacții adverse sunt enumerate la pct. 4.

- **Sindromul eliberării de citokine:** o afecțiune inflamatorie exagerată asociată cu medicamentele ce stimulează activitatea celulelor T, caracterizată prin febră și afectarea mai multor organe din corp. Este mai probabil ca sindromul de eliberare de citokine să apară în timpul Ciclului 1 după administrarea Columvi (vezi pct. 3 „Cum se administrează Columvi”). Este necesară monitorizarea atentă. Înainte de fiecare perfuzie, este posibil să vi se administreze medicamente ce ajută la reducerea posibilelor reacții adverse asociate cu sindromul eliberării de citokine.
- **Toxicitate neurologică, și anume sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune:** Efecte asupra sistemului nervos. Simptomele sunt confuzie, dezorientare, reducere a stării de atenție, convulsii sau dificultăți de scriere și/sau vorbire. Este necesară o monitorizare atentă.

- **Sindromul de liză tumorală:** la unele persoane, nivelurile anumitor săruri din sânge (cum ar fi potasiul și acidul uric) pot atinge valori anormale – fapt cauzat de distrugerea rapidă a celulelor canceroase în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor face teste pentru a verifica dacă aveți această afecțiune. Înainte de fiecare perfuzie, trebuie să fiți bine hidratat și vi se pot administra medicamente care pot ajuta la reducerea nivelurilor crescute de acid uric. Acestea pot ajuta la diminuarea posibilelor efecte adverse ale sindromului de liză tumorală.
- **Exacerbarea tumorală:** o reacție la anumite medicamente care acționează asupra sistemului imunitar și care este/pare similară cu înrăutățirea cancerului.
- **Infecțiile:** este posibil să prezentați semne de infecție, care pot varia în funcție de regiunea din organism afectată de infecție.

Dacă aveți sau credeți că aveți oricare dintre simptomele de mai sus, adresați-vă imediat medicului. Este posibil ca medicul dumneavoastră:

- să vă dea alte medicamente pentru reducerea simptomelor și prevenirea complicațiilor,
- să vă întrerupă tratamentul pe o scurtă perioadă sau
- să vă întrerupă definitiv tratamentul.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece Columvi nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Columvi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau este posibil să începeți să luați alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală și medicamentele din plante.

Sarcina și contracepția

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Nu trebuie să vi se administreze Columvi dacă sunteți gravidă. Motivul este acela că medicamentul Columvi ar putea avea efecte nocive asupra fătului.
- Dacă este posibil să rămâneți însărcinată, trebuie să utilizați metode eficace de contracepție atât timp cât vi se administrează Columvi și încă 2 luni după administrarea ultimei doze.
- Dacă rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu Columvi, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați pe durata administrării Columvi și timp de cel puțin 2 luni după ultima doză. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament poate trece în laptele matern, afectând astfel fătul.

Conducerea și folosirea utilajelor

Columvi vă poate influența capacitatea de a conduce, de a merge pe bicicletă, de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Nu conduceți vehicule, nu folosiți instrumente și utilaje timp de cel puțin 48 de ore după fiecare din primele două doze de Columvi sau dacă prezentați simptome de SNCEI (cum ar fi senzație de confuzie, dezorientare, reducere a stării de atenție, crize convulsive sau dificultăți de scriere și/sau de vorbire) și/sau simptome ale sindromului eliberării de citokine (de exemplu febră, bătăi rapide ale inimii, senzație de amețală sau de leșin, frisoane sau dificultăți de respirație). Dacă în prezent aveți

astfel de simptome, evitați aceste activități și adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Vezi pct. 4 pentru mai multe informații privind reacțiile adverse.

3. Cum se administrează Columvi

Columvi vi se va administra sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentele pentru cancer, într-un spital sau într-o clinică.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu Columvi

- **Cu șapte zile înainte de începerea administrării Columvi**, vi se va administra un alt medicament, obinituzumab, pentru a vi se reduce numărul de celule B din sânge, pentru a preveni apariția sindromului eliberării de citokine.
- **Cu 30 până la 60 minute înainte de a vi se administra Columvi**, este posibil să vi se administreze alte medicamente (premedicație) care să ajute la ameliorarea reacțiilor asociate sindromului eliberării de citokine. Aceste medicamente pot include:
 - Un corticosteroid, cum ar fi dexametazona
 - Un medicament care reduce febra, precum paracetamolul
 - Un antihistaminic, de exemplu difenhidramină

Cât de mult Columvi vi se va administra și cât de des

Vi se pot administra până la 12 cicluri de tratament cu Columvi. Fiecare ciclu are 21 de zile. Pe parcursul primelor două cicluri, medicul dumneavoastră va începe prin a vă administra Columvi în doză redusă, pe care apoi o va crește treptat până la doza completă.

Programul tipic de administrare este prezentat mai jos.

Ciclu 1: Acesta va include un tratament anterior și 2 doze reduse de Columvi pe parcursul a 21 de zile:

- Ziua 1 – tratament anterior cu obinituzumab
- Ziua 8 – doza de început de 2,5 mg de Columvi
- Ziua 15 – doza intermediară de 10 mg de Columvi

Ciclurile 2-12: Acestea vor implica administrarea unei singure doze pe parcursul celor 21 de zile:

- Ziua 1 – doza completă de 30 mg de Columvi

Modul de administrare a Columvi și monitorizarea

Columvi se administrează prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă). Medicul dumneavoastră va ajusta durata perfuziei în funcție de modul în care răspundeți la tratament.

- Prima perfuzie vi se va administra în decurs de 4 ore. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție în timpul primei perfuzii și încă 10 ore după încheierea perfuziei. Va face acest lucru pentru a depista eventuale semne sau simptome ale sindromului eliberării de citokine.
- La perfuziile următoare, medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze după finalizarea perfuziei. Acest lucru va fi necesar dacă ați avut o formă moderată sau severă a sindromului eliberării de citokine la administrarea dozei anterioare.
- Dacă nu ați manifestat sindromul eliberării de citokine după primele 3 doze, medicul dumneavoastră vă poate administra perfuziile următoare pe parcursul a 2 ore.

Dacă s-a omis o doză de Columvi

Dacă nu v-ați prezentat la o programare, stabiliți o alta cât mai curând posibil. Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficient, este foarte important să nu omiteți nicio doză.

Înainte de a întrerupe tratamentul cu Columvi

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul. Întreruperea tratamentului poate cauza înrăutățirea bolii dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos – este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

- **Sindromul eliberării de citokine (foarte frecvent):** simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, febră, bătăi rapide ale inimii, senzație de amețeală sau de leșin, greață, durere de cap, erupție cutanată tranzitorie, confuzie, frisoane, dificultăți de respirație
- **Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (frecvent):** simptomele pot include, dar nu se limitează la confuzie, dezorientare, reducere a stării de atenție, crize convulsive sau dificultăți de scriere și/sau vorbire
- **Infecții (foarte frecvente):** simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, febră, frisoane, dificultăți de respirație, senzație de arsură la eliminarea urinei
- **Exacerbarea tumorală (foarte frecventă):** simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, ganglioni limfatici umflați și dureroși, durere în piept, incapacitatea de a respira cu ușurință, durere în locul unde se află tumora.
- **Sindromul de liză tumorală (frecvent):** simptomele pot include, dar nu sunt limitate la, slăbiciune, dificultăți de respirație, senzație de confuzie, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați apariția sau înrăutățirea oricăreia dintre reacțiile adverse următoare:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Scădere indicată la analizele de sânge, a valorilor:
 - neutrofilelor (un tip de celule albe sanguine; neutropenie), care poate cauza febră sau alte simptome de infecție
 - celulelor roșii sanguine (anemie), care se poate asocia cu senzație de oboseală, stare generală de rău și paloarea pielii
 - trombocitelor (un tip de celule sanguine; trombocitopenie), care se poate manifesta prin apariția de vânătăi sau prin sângerări
- febră
- scădere indicată la analizele de sânge, a valorilor de fosfat, magneziu, calciu sau potasiu
- erupție trecătoare pe piele
- constipație
- diaree
- senzație de rău (greață)
- infecții virale, cum ar fi infecție la plămâni, herpes
- durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- scădere indicată la analizele de sânge, a concentrațiilor de sodiu, care poate cauza senzație de oboseală, spasme sau crampe musculare
- creștere indicată la analizele de sânge, a valorilor enzimelor ficatului și bilirubinei (substanță de culoare galbenă din sânge), ceea ce poate cauza îngălbenirea pielii sau ochilor și închiderea la culoare a urinei
- infecții bacteriene, cum ar fi infecția la nivelul tractului urinar, infecție la stomac sau în jurul stomacului
- infecții fungice
- infecții în nas sau gât (infecție la nivelul căilor respiratorii superioare)
- infecții la plămâni, cum ar fi bronșita sau pneumonia (infecții la nivelul căilor respiratorii superioare), care pot cauza febră, tuse și dificultăți de respirație
- infecție a sângelui (septicemie), care se poate manifesta prin febră, frisoane și confuzie
- scădere indicată la analizele de sânge, a numărului de limfocite (un tip de celule albe sanguine; limfopenie)
- febră asociată cu niveluri scăzute ale neutrofilelor (neutropenie febrilă)
- vărsături
- sângerare în stomac sau intestin (hemoragie gastro-intestinală) care se poate manifesta prin scaun de culoare neagră sau vărsături cu sânge
- confuzie
- tremurături
- somnolență

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamarea măduvei spinării (mielită), care poate cauza slăbiciune musculară sau senzație de amorțeală

Dacă observați apariția sau înrăutățirea oricăreia dintre reacțiile adverse de mai sus, adresați-vă imediat medicului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Columvi

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală are responsabilitatea de a păstra acest medicament și de a elimina în mod corespunzător orice cantitate de medicament nefolosită.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după literele EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
- A nu se congela.
- A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați acest medicament dacă are un aspect tulbure, culoare modificată sau conține particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Columvi

- Substanța activă este glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Fiecare flacon conține 2,5 miligrame de glofitamab (în 2,5 ml de concentrat) la o concentrație de 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: Fiecare flacon conține 10 miligrame de glofitamab (în 10 ml de concentrat) la o concentrație de 1 mg/ml.
- Celelalte componente sunt: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, L-metionină, sucroză, polisorbitat 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Columvi și conținutul ambalajului

Columvi concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție incoloră, limpede, în flacon din sticlă.

Fiecare ambalaj de Columvi conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricant

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

Malta
(See Ireland)

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Columvi trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi mai jos.

Instrucțiuni privind diluarea

- Columvi nu conține conservanți și este conceput doar pentru utilizare unică
- Înainte de a fi administrat pe cale intravenoasă, Columvi trebuie diluat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizându-se o tehnică aseptică.
- Nu agitați flaconul. Inspectați vizual flaconul de Columvi pentru detectarea eventualelor particule sau modificări de culoare înainte de administrare. Columvi este o soluție incoloră, limpede. Aruncați flaconul dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau particule vizibile.
- Extrageți din punga de perfuzie, folosind o seringă și un ac sterile, volumul adecvat de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), conform descrierii din tabelul 1 și aruncați-l.
- Extrageți din flacon, folosind o seringă și un ac sterile, volumul necesar de Columvi concentrat pentru doza de administrat și diluați-l în punga de perfuzie (vezi tabelul 1). Orice cantitate rămasă neutilizată din flacon trebuie aruncată.
- Concentrația finală a glofitamab după diluare trebuie să fie între 0,1 mg/ml și 0,6 mg/ml.
- Răsturnați ușor punga de perfuzie pentru a amesteca soluția și a evita formarea unei cantități excesive de spumă. Nu agitați.
- Verificați ca soluția din punga de perfuzie să nu conțină particule și aruncați-o dacă acestea sunt prezente.
- Înainte de începerea perfuziei intravenoase, conținutul pungii de perfuzie trebuie să fie la temperatura camerei (25°C).

Tabelul 1. Diluarea Columvi pentru perfuzie

Doza de Columvi de administrat	Volumul pungii de perfuzie	Volumul de soluție de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) care trebuie extras și aruncat	Volumul de Columvi concentrat care trebuie adăugat
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

Pentru diluarea Columvi trebuie utilizată numai soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%), deoarece nu s-au testat alți solvenți.

Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 9 mg/ml (0,9%), Columvi este compatibil cu pungile de perfuzie din policlorură de vinil (PVC), polietilenă (PE), polipropilenă (PP) sau poliolefină non-PVC. Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi este compatibil cu pungile de perfuzie din PVC.

Nu s-au observat incompatibilități cu seturile de perfuzie ale căror suprafețe de contact cu medicamentul sunt din poliuretan (PUR), PVC sau PE, nici cu membranele de filtrare încorporate în linia de perfuzie care sunt compuse din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă. Utilizarea membranelor filtrante în linia de perfuzie este opțională.

Soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării au fost demonstrate pentru un interval de maximum 72 de ore la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C, și pentru un interval de 24 ore la 30 °C, urmat de un interval maxim de administrare a perfuziei de 8 ore.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalul de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazurilor în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Eliminare

Flaconul de Columvi este exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.