SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Columvi®, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju
Columvi®, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: glofitamab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Columvi, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 2,5 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 2,5 mg glofitamaba u koncentraciji 1 mg/ml.

Columvi, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju

Jedna bočica sa 10 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 10 mg glofitamaba u koncentraciji od 1 mg/ml.

Glofitamab je humanizovano bispecifično monoklonsko antitelo na CD20/CD3 koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary,* CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna bočica od 2,5 ml leka Columvi, sadrži 1,25mg (0,5 mg/ml) polisorbata 20.
Jedna bočica od 10 ml leka Columvi, sadrži 5mg (0,5 mg/ml) polisorbata 20.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju (sterilni koncentrat).

Bezbojan, bistar rastvor pH vrednosti 5,5 i osmolalnosti 270-350 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Columvi je u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom indikovan za lečenje odraslih pacijenata s relapsnim ili refraktornim nespecificiranim difuznim B-krupnoćelijskim limfomom, koji nisu podobni za autolognu transplantaciju matičnih ćelija (ATMĆ).

Lek Columvi je indikovan kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim difuznim B-krupnoćelijskim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*,

DLBCL) nakon dve ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primene

Lek Columvi se mora primenjivati samo pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u oblasti dijagnoze i lečenja onkoloških pacijenata i koji ima pristup odgovarajućoj medicinskoj podršci za zbrinjavanje ozbiljnih neželjenih reakcija, kao što je sindrom oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS) i sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).
Pre infuzije leka Columvi u 1. i 2. ciklusu mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba za upotrebu u slučaju CRS-a. Mora se osigurati i dostupnost dodatne doze tocilizumaba u roku od 8 sati od upotrebe prethodne doze tocilizumaba (videti odeljak 4.4).

Predterapija obinutuzumabom

Svi pacijenti u studiji NP30179 i u studiji GO41944 (STARGLO) primili su jednu dozu obinutuzumaba od 1000 mg kao predterapiju prvog dana 1. ciklusa (7 dana pre početka lečenja lekom Columvi) radi smanjenja broja cirkulišućih i limfoidnih B-ćelija (videti Tabelu 2, *Odložene ili propuštene doze* i odeljak 5.1).

Obinutuzumab je primenjen kao intravenska infuzija brzinom od 50 mg/h. Brzina infuzije je povećavana u sekvencama od 50 mg/h svakih 30 minuta, do maksimalne brzine od 400 mg/h.

Za potpune informacije o premedikaciji, pripremi, primeni i upravljanju neželjenim reakcijama povezanim sa obinutuzumabom, vidite informacije o leku za obinutuzumab.

Premedikacija i profilaksa

Profilaksa sindroma oslobađanja citokina

Lek Columvi treba da primaju pacijenti koji su dobro hidrirani. Preporučena premedikacija za CRS (videti odeljak 4.4) je detaljno opisana u Tabeli 1.

Tabela 1 Premedikacija koja se daje pacijentima pre infuzije leka Columvi

Ciklus lečenja (dan)	Pacijenti kojima je potrebna premedikacija	Premedikacija	Primena
1. ciklus (8. dan, 15. dan); **2. ciklus (1. dan);** **3. ciklus (1. dan)**	Svi pacijenti	20 mg intravenskog deksametazona [1]	Primeniti lek najmanje sat vremena pre primene infuzije leka Columvi
		Oralni analgetik / antipiretik[2]	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Columvi
		Antihistaminik[3]	
Sve kasnije infuzije	Svi pacijenti	Oralni analgetik / antipiretik[2]	Najmanje 30 minuta pre infuzije leka Columvi
		Antihistaminik[3]	

	Pacijenti kod kojih se javio CRS sa prethodnom dozom	20 mg intravenskog deksametazona [1, 4]	Primeniti lek najmanje sat vremena pre primene infuzije leka Columvi

[1] Ako pacijent ne podnosi deksametazon ili deksametazon nije dostupan, primeniti 100 mg prednizona/prednizolona ili 80 mg metilprednizolona.
[2] Na primer, 1000 mg paracetamola.
[3] Na primer, 50 mg difenhidramina.
[4] Primeniti uz dodatnu premedikaciju koja je obavezna za sve pacijente.

Profilaksa infekcija

Preporučuje se profilaksa radi smanjenja rizika od infekcije (videti odeljak 4.4).

Razmotrite profilaksu za citomegalovirus (CMV), herpes, pneumoniju izazvanu *Pneumocystis jiroveci* i druge oportunističke infekcije kod pacijenata sa povećanim rizikom (videti odeljak 4.8).

Doziranje

Doziranje za lek Columvi počinje sa postepenim povećavanjem doze (u cilju smanjenja rizika od CRS), što dovodi do preporučene doze od 30 mg.

Raspored postepenog povećanja doze monoterapije lekom Columvi
Lek Columvi se mora primenjivati kao intravenska infuzija prema rasporedu povećanja doze koji dovodi do preporučene doze od 30 mg (kako je prikazano u Tabeli 2), nakon završetka predterapije obinutuzumabom prvog dana prvog ciklusa. Svaki ciklus traje 21 dan.

Tabela 2 Raspored povećanja doze monoterapije lekom Columvi za pacijente sa relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Ciklus lečenja, dan		**Doza leka Columvi**	**Trajanje davanja infuzije**
1. ciklus	1. dan	Predterapija obinutuzumabom od 1000 mg [1]	
(Predterapija i povećanje doze)	8. dan	2,5 mg	4 sata[2]
	15. dan	10 mg	
2. ciklus	1. dan	30 mg	
3. - 12. ciklus	1. dan	30 mg	2 sata[3]

[1] Vidite odeljak *Predterapija obinutuzumabom* opisan iznad.
[2] Za pacijente kod kojih se javio CRS sa prethodnom dozom leka Columvi, trajanje infuzije može biti produženo do 8 sati (videti odeljak 4.4).
[3] Prema odluci nadzornog lekara, ako je pacijent dobro podneo prethodnu infuziju. Ako se kod pacijenta javio CRS sa prethodnom dozom, trajanje infuzije treba održati na 4 sata.

Raspored postepenog povećavanja doze leka Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom

Lek Columvi se mora primenjivati kao intravenska infuzija prema rasporedu postepenog povećavanja doze, koji dovodi do preporučene doze od 30 mg (kako je prikazano u Tabeli 3), nakon završetka predterapije obinutuzumabom prvog dana prvog ciklusa.

Lek Columvi se primenjuje u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom od 1. do 8. ciklusa i kao monoterapija od 9. do 12. ciklusa. Svaki ciklus traje 21 dan.

Tabela 3. Raspored postepenog povećavanja doze leka Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom za pacijente s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Ciklus lečenja, dan		Doza leka Columvi (trajanje infuzije)	Doza gemcitabina	Doza oksaliplatina
1. ciklus (predterapija i postepeno povećanje doze)	1. dan	Predterapija obinutuzumabom u dozi od 1000 mg[a]		
	2. dan	--	1000 mg/m^2 [b]	100 mg/m^2 [b]
	8. dan	2,5 mg (4 sata)[c]	--	--
	15. dan	10 mg (4 sata)[c]		
2. ciklus	1. dan	30 mg (4 sata)[c,d]	1000 mg/m^2 [b,d]	100 mg/m^2 [b,d]
Od 3. do 8. ciklusa	1. dan	30 mg (2 sata)[d,e]	1000 mg/m^2 [b,d]	100 mg/m^2 [b,d]
Od 9. do 12. ciklusa	1. dan	30 mg (2 sata)[e]	--	--

[a] Videti odeljak „*Predterapija obinutuzumabom*“ opisan iznad.
[b] U 1. -8. ciklusu: primeniti gemcitabin pre oksaliplatina.
[c] Za pacijente kod kojih se javio CRS sa prethodnom dozom leka Columvi, trajanje infuzije može biti produženo do 8 sati (videti odeljak 4.4).
[d] Od 2. do 8. ciklusa: primeniti lek Columvi pre gemcitabina i oksaliplatina. Gemcitabin i oksaliplatin mogu se primeniti 1. ili 2. dana.
[e] Trajanje infuzije može se skratiti na 2 sata prema odluci nadležnog lekara ako je pacijent dobro podneo prethodnu infuziju. Ako se kod pacijenta kod prethodne doze razvio CRS, trajanje infuzije treba zadržati na 4 sata.

Praćenje pacijenta

- Kad se lek Columvi primenjuje kao monoterapija, pacijenti moraju biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a tokom svake infuzije leka Columvi i najmanje 10 sati nakon završetka infuzije prve doze leka Columvi (2,5 mg 8. dana 1. ciklusa) (videti odeljak 4.8).

- Kad se lek Columvi primenjuje u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom, pacijenti moraju biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a tokom svake infuzije leka Columvi i još 4 sata nakon završetka infuzije prve doze leka Columvi (2,5 mg 8. dana 1. ciklusa) (videti odeljak 4.8).

- Pacijenti koji su imali CRS ≥ 2. stepena tokom prethodne infuzije treba da budu praćeni nakon završetka infuzije (videti Tabelu 4 u odeljku 4.2).

Nakon primene leka Columvi svi pacijenti moraju biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova i simptoma CRS-a i sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS).
Svi pacijenti moraju biti upoznati sa rizikom od CRS-a i ICANS-a i njihovim znacima i simptomima i savetovani da se odmah obrate zdravstvenom radniku ako se u bilo kom trenutku pojave znakovi i simptomi CRS-a i/ili ICANS-a (videti odeljak 4.4).

Trajanje terapije
Preporučuje se lečenje lekom Columvi u monoterapiji do maksimalno 12 ciklusa ili do progresije bolesti ili toksičnosti koja se ne može zbrinuti, u zavisnosti od toga šta nastupi prvo. Svaki ciklus traje 21 dan.

Lečenje lekom Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom preporučuje se tokom 8 ciklusa, nakon čega sledi 4 ciklusa leka Columvi u monoterapiji do sveukupno najviše 12 ciklusa ili do progresije bolesti, odnosno pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti, u zavisnosti o toga što nastupi prvo. Svaki ciklus traje 21 dan.

Odložene ili propuštene doze
Tokom postepenog doziranja (nedeljno doziranje):

- Nakon prethodne terapije obinutuzumabom, ukoliko se doza leka Columvi od 2,5 mg odloži više od 1 nedelje, tada se ponavlja prethodna terapija obinutuzumabom.

- Nakon doze leka Columvi od 2,5 mg ili 10 mg, ukoliko postoji interval bez terapije lekom Columvi od 2 do 6 nedelja, tada se ponavlja poslednja doza leka Columvi koju je pacijent dobro podneo i nastavlja se planirano postepeno doziranje.

- Nakon doze leka Columvi od 2,5 mg ili 10 mg, ukoliko postoji interval bez terapije lekom Columvi više od 6 nedelja, tada se ponavlja prethodna terapija obinutuzumabom i pojačava se doziranje leka Columvi (vidite 1. ciklus u Tabeli 2 i Tabeli 3).

Posle 2. ciklusa (doza od 30 mg):
- Ako postoji interval bez terapije lekom Columvi više od 6 nedelja između ciklusa, tada se ponavlja prethodna terapija obinutuzumabom i pojačava se doziranje leka Columvi (vidite 1. ciklus u Tabeli 2 i Tabeli 3), a zatim nastavite sa planiranim ciklusom lečenja (doza od 30 mg).

Modifikacije doza
Ne preporučuju se smanjenja doze leka Columvi.

Lečenje sindroma oslobađanja citokina
CRS se utvrđuje na osnovu kliničke slike (videti odeljke 4.4 i 4.8). Treba proceniti da li kod pacijenata postoji neki drugi uzrok povišene telesne temperature, hipoksije i hipotenzije, kao što su infekcija ili sepsa. Ukoliko se sumnja na CRS, pacijenta treba lečiti prema preporukama za lečenje CRS-a zasnovanim na klasifikaciji Američkog društva za transplantaciju i celularnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) koje su navedene u Tabeli 4.

Tabela 4 ASTCT CRS klasifikacija i smernice za lečenje CRS-a

Stepen[1]	**Lečenje CRS-a**	**Za narednu planiranu infuziju leka Columvi**
1. stepen Povišena telesna temperatura ≥ 38 °C	Ako se CRS javi u toku infuzije: • Privremeno prekinite infuziju i lečiti simptome • Ponovo započeti infuziju sporijim tempom kada simptomi nestanu • Ukoliko se simptomi ponove, prekinuti trenutnu infuziju Ako se CRS javi nakon infuzije: • Lečiti simptome Ako CRS traje više od 48 sati nakon lečenja simptoma: • Razmotriti upotrebu kortikosteroida[3] • Razmotriti upotrebu tocilizumaba[4] Za CRS sa istovremenim ICANS-om videti Tabelu 5.	• Proveriti da su simptomi nestali najmanje 72 sata pre sledeće infuzije • Razmotriti sporiju brzinu primene infuzije[2]
2. stepen Povišena telesna temperatura ≥ 38 °C i/ili hipotenzija koja ne zahteva primenu vazopresora i/ili hipoksija koja zahteva kiseonik niskog protoka putem nosne kanile ili pomoću nebulizatora	Ako se CRS javi u toku infuzije: • Prekinuti trenutnu infuziju i lečiti simptome • Primeniti kortikosteroide[3] • Razmotriti upotrebu tocilizumaba[4] Ako se CRS javi nakon infuzije: • Lečiti simptome • Primeniti kortikosteroide[3] • Razmotriti upotrebu tocilizumaba[4] Za CRS sa istovremenim ICANS-om videti Tabelu 5.	• Proveriti da su simptomi nestali najmanje 72 sata pre sledeće infuzije • Razmotriti sporiju brzinu primene infuzije[2] • Pratiti pacijente nakon infuzije[5,]

<table>
<tr><td colspan="3">Za 2. stepen: Upotreba tocilizumaba
Ne smeju se primeniti više od 3 doze tocilizumaba u periodu od 6 nedelja.

Ukoliko nije bilo prethodne upotrebe tocilizumaba ili je 1 doza tocilizumaba uzeta u poslednjih 6 nedelja:
• Primenite prvu dozu tocilizumaba[4]
• Ukoliko nema poboljšanja u roku od 8 sati, primeniti drugu dozu tocilizumaba[4]
• Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotriti drugu terapijsku opciju protiv citokina i/ili drugu imunosupresivnu terapiju

Ukoliko su 2 doze tocilizumaba uzete u poslednjih 6 nedelja:
• Primeniti samo jednu dozu tocilizumaba[4]
• Ukoliko nema poboljšanja u roku od 8 sati, razmotriti drugu terapijsku opciju protiv citokina i/ili drugu imunosupresivnu terapiju</td></tr>
<tr><th>Stepen[1]</th><th>Lečenje CRS-a</th><th>Za narednu planiranu infuziju leka Columvi</th></tr>
<tr><td>3. stepen
Povišena telesna temperatura ≥ 38 °C i/ili hipotenzija koja zahteva primenu vazopresora (sa ili bez vazopresina) i/ili hipoksija koja zahteva kiseonik visokog protoka putem nosne kanile, maske za lice, kiseonične maske ili Venturi maske</td><td>Ako se CRS javi u toku infuzije:
• Prekinuti trenutnu infuziju i lečiti simptome
• Primeniti kortikosteroide[3]
• Primeniti tocilizumab[4]

Ako se CRS javi nakon infuzije:
• Lečiti simptome
• Primeniti kortikosteroide[3]
• Primeniti tocilizumab[4]

Za CRS sa istovremenim ICANS-om videti Tabelu 5.</td><td>• Proveriti da su simptomi nestali najmanje 72 sata pre sledeće infuzije
• Razmotriti sporiju brzinu primene infuzije[2]
• Pratiti pacijente nakon
• infuzije[5]
• Ukoliko se CRS ≥ 3. stepena ponovi tokom sledeće infuzije, odmah prekinuti infuziju i trajno prekinuti upotrebu leka Columvi</td></tr>
<tr><td>4. stepen
Povišena telesna temperatura ≥ 38 °C i/ili hipotenzija koja zahteva primenu više vazopresora (bez vazopresina) i/ili hipoksija koja zahteva primenu kiseonika pomoću uređaja koji održava pozitivan pritisak (npr. kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. continuous positive airway pressure, CPAP], dvofazni pozitivni pritisak u disajnim putevima [engl. biphasic positive airway pressure, BiPAP], intubacija i mehanička ventilacija)</td><td colspan="2">Ako se CRS javi u toku infuzije ili nakon infuzije:
• Trajno prekinuti upotrebu leka Columvi i lečiti simptome
• Primeniti kortikosteroide[3]
• Primeniti tocilizumab[4]

Za CRS sa istovremenim ICANS-om videti Tabelu 5.</td></tr>
</table>

Za 3. i 4. stepen: Upotreba tocilizumaba
Ne smeju se primeniti više od 3 doze tocilizumaba u periodu od 6 nedelja.

Ukoliko nije bilo prethodne upotrebe tocilizumaba ili je 1 doza tocilizumaba uzeta u poslednjih 6 nedelja:
- Primeniti prvu dozu tocilizumaba[4]
- Ukoliko nema poboljšanja u roku od 8 sati ili dođe do brzog pogoršanja CRS, primeniti drugu dozu tocilizumaba[4]
- Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotriti drugu terapijsku opciju protiv citokina i/ili drugu imunosupresivnu terapiju

Ukoliko su 2 doze tocilizumaba uzete u poslednjih 6 nedelja:
- Primeniti samo jednu dozu tocilizumaba[4]
- Ukoliko nema poboljšanja u roku od 8 sati ili dođe do brzog pogoršanja CRS, razmotriti drugu terapijsku opciju protiv citokina i/ili drugu imunosupresivnu terapiju

[1] Usaglašeni ASTCT kriterijumi za određivanje stepena težine (Lee, 2019).
[2] Trajanje infuzije može biti produženo do 8 sati, prema odgovarajućem ciklusu (videti Tabelu 2).
[3] Kortikosteroidi (npr. 10 mg intravenskog deksametazona, 100 mg intravenskog prednizolona, 1-2 mg/kg intravenskog metilprednizolona dnevno ili drugi ekvivalentan lek).
[4] Tocilizumab 8 mg/kg intravenski (ne prekoračiti 800 mg), kako je primenjeno u Studiji NP30179.
[5] Za učestalost i vreme do pojave CRS-a ≥ 2. stepena nakon doza leka Columvi od 10 mg i 30 mg, videti odeljak 4.8.

Lečenje sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS)

Pri prvom znaku ICANS-a, na osnovu vrste i težine, treba razmotriti suportivno lečenje, neurološku procenu i privremeni prekid primene leka Columvi (videti Tabelu 5). Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma. Ako se sumnja na ICANS, potrebno ga je lečiti u skladu sa preporukama u Tabeli 5.

Tabela 5 Stepen težine ICANS-a i smernice za njegovo lečenje

Stepen težine[1]	**Simptomi koji se manifestuju[2]**	**Lečenje ICANS-a**	
		Istovremeni CRS	**Bez istovremenog CRS-a**
1. stepen	ICE[3] rezultat 7-9 ili smanjen nivo svesti[4]: pacijent se spontano budi	• Lečenje CRS-a u skladu sa Tabelom 4. • Pratiti neurološke simptome i razmotriti savetovanje sa neurologom i neurološku procenu, prema odluci lekara.	• Pratiti neurološke simptome i razmotriti savetovanje sa neurologom i neurološku procenu, prema odluci lekara.
		Privremeno prekinuti primenu leka Columvi dok se ICANS ne povuče. Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu napada.	

<table>
<tr><th rowspan="2">Stepen težine[1]</th><th rowspan="2">Simptomi koji se manifestuju[2]</th><th colspan="2">Lečenje ICANS-a</th></tr>
<tr><th>Istovremeni CRS</th><th>Bez istovremenog CRS-a</th></tr>
<tr><td rowspan="2">2. stepen</td><td rowspan="2">ICE[3] rezultat 3-6

ili smanjen nivo svesti[4]: pacijent se budi na zvuk.</td><td>• Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 4. za zbrinjavanje CRS-a.
• Ako nakon početka primene tocilizumaba nije došlo do poboljšanja, intravenski primeniti deksametazon[5] od 10 mg svakih 6 sati ako se već ne primenjuju drugi kortikosteroidi. Nastaviti sa primenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stepen, zatim postupno ukidati njegovu primenu.</td><td>• Primeniti deksametazon[5] od 10 mg intravenski svakih 6 sati.
• Nastaviti sa primenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stepen, zatim postupno ukidati njegovu primenu.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Privremeno prekinuti primenu leka Columvi dok se ICANS ne povuče.

Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu napada. Razmotriti savetovanje sa neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procene, prema potrebi.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3. stepen</td><td rowspan="2">ICE[3] rezultat 0-2
ili smanjen nivo svesti[4]: pacijent se budi samo na taktilni stimulus;
ili napadi[4]:
• bilo koji klinički napad, fokalni ili generalizovani, koji se brzo povlači, ili
• nekonvulzivni napadi na elektroencefalogramu (EEG-u) koji se povlače uz intervenciju
ili povišen intrakranijalni pritisak: fokalni/lokalni edem vidljiv pri snimanju mozga[4]</td><td>• Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 4. za zbrinjavanje CRS-a.
• Osim toga, primeniti deksametazon[5] od 10 mg intravenski sa prvom dozom tocilizumaba i ponoviti dozu svakih 6 sati, ako se već ne primenjuju drugi kortikosteroidi. Nastaviti sa primenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stepen, zatim postupno ukidati njegovu primenu.</td><td>• Primeniti deksametazon[5] od 10 mg intravenski svakih 6 sati.
• Nastaviti sa primenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stepen, zatim postupno ukidati njegovu primenu.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Privremeno prekinuti primenu leka Columvi dok se ICANS ne povuče.

U slučaju događaja ICANS-a 3. stepena koji se ne poboljšaju u roku od 7 dana, razmotriti trajni prekid primene leka Columvi.

Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu napada. Razmotriti savetovanje sa neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procene, prema potrebi.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th rowspan="2">Stepen težine[1]</th><th rowspan="2">Simptomi koji se manifestuju[2]</th><th colspan="2">Lečenje ICANS-a</th></tr>
<tr><th>Istovremeni CRS</th><th>Bez istovremenog CRS-a</th></tr>
<tr><td rowspan="2">4. stepen</td><td rowspan="2">ICE[3] rezultat 0
ili smanjen nivo svesti[4]:
• pacijent koji se ne može probuditi ili kojem je potrebna snažna ili ponovljena taktilna stimulacija za buđenje ili
• stupor ili koma
ili napadi[4]:
• životno ugrožavajući napad produženog trajanja (> 5 minuta), ili
• ponovljeni klinički napadi ili električna pražnjenja između kojih nema povratka u početno stanje
ili sledeći motorički nalazi[4]:
• duboka fokalna motorička slabost, poput hemipareze ili parapareze
ili povišen intrakranijalni pritisak / cerebralni edem[4], sa znakovima/simptomima kao što su:
• difuzni cerebralni edem vidljiv pri snimanju mozga ili
• decerebracijski ili dekortikacijski položaj ili
• paraliza VI moždanog živca ili
• edem papile ili
• Cushingova trijada</td><td>• Primeniti tocilizumab u skladu sa Tabelom 4. za zbrinjavanje CRS-a.
• Kao što je prethodno navedeno, ili razmotriti primenu metilprednizolona od 1000 mg na dan intravenski uz prvu dozu tocilizumaba i nastaviti sa metilprednizolonom od 1000 mg na dan intravenski tokom dva ili više dana.</td><td>• Primeniti deksametazon[5] 10 mg intravenski svakih 6 sati.
• Nastaviti sa primenom deksametazona do povlačenja na 1. ili niži stepen, zatim postupno ukidati njegovu primenu.
• Alternativno, razmotriti primenu metilprednizolona od 1000 mg na dan tokom tri dana intravenski; ako se simptomi poboljšaju, onda postupiti kako je prethodno navedeno.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trajno prekinuti primenu leka Columvi.

Razmotriti primenu nesedativnih antiepileptika (npr. levetiracetam) za profilaksu napada. Razmotriti savetovanje sa neurologom i drugim specijalistima radi dodatne procene, prema potrebi. U slučaju povišenog intrakranijalnog pritiska / cerebralnog edema videti smernice za lečenje pojedine zdravstvene ustanove.</td></tr>
</table>

[1] Kriterijumi za određivanje stepena težine ICANS-a usaglašeni od strane Američkog društva za transplantaciju i ćelijsku terapiju (ASTCT) (Lee, 2019.).
[2] Lečenje se određuje prema najtežem događaju koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.
[3] Ako se pacijent može probuditi i podvrgnuti **proceni encefalopatije povezane sa imunološkim efektorskim ćelijama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*, ICE)**, treba proceniti:
orijentaciju (pacijent zna koja je godina i mesec i u kojem gradu i bolnici se nalazi = 4 boda)
imenovanje (pacijent može imenovati 3 predmeta, npr. pokažite sat, olovku, dugme = 3 boda)
praćenje komandi (npr. „pokažite mi 2 prsta“ ili „zatvorite oči i isplazite jezik“ = 1 bod)
pisanje (sposobnost pacijenta da zapiše standardne rečenice = 1 bod)
pažnju (pacijent može brojiti desetice unazad počevši od 100 = 1 bod).
Ako se pacijent ne može probuditi i podvrgnuti proceni ICE-a (ICANS 4. stepena) = 0 bodova.
[4] Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.
[5] Svi navodi o primeni deksametazona odnose se na deksametazon ili ekvivalent.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno podešavanje doze za pacijente starosti ≥ 65 godina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nema potrebe za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa blago oštećenom funkcijom jetre (ukupni bilirubin > gornje granice normalnih vrednosti [GGN] i do ≤ 1,5 x GGN ili aspartat aminotransferaza [AST] > GGN). Lek Columvi nije ispitivan kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 do < 90 ml/min) nije potrebno nikakvo podešavanje doze. Lek Columvi nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Columvi kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Columvi je namenjen isključivo za intravensku primenu.

Pre intravenske primene lek Columvi mora biti razblažen od strane zdravstvenog radnika primenom aseptične tehnike. Daje se kao intravenska infuzija kroz posebnu liniju za infuziju.

Lek Columvi se ne sme primnjivati kao brza ili bolusna intravenska injekcija.

Za uputstva o razblaživanju leka Columvi pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, obinutuzumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
Za specifične kontraindikacije povezane sa obinutuzumabom, molimo vidite informacije o leku za obinutuzumab.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv leka i broj serije primenjenog leka.

CD20-negativna bolest

Postoje ograničeni podaci o pacijentima sa DLBCL negativnim na CD20 koji su lečeni lekom Columvi i moguće je da pacijenti sa CD20-negativnim DLBCL-om mogu imati manje koristi u poređenju sa pacijentima sa CD20-pozitivnom bolešću. Treba razmotriti potencijalne rizike i koristi lečenja lekom Columvi kod pacijenata sa CD20-negativnim DLBCL-om.

Sindrom oslobađanja citokina

CRS, uključujući životno ugrožavajuće reakcije, zabeležen je kod pacijenata koji su primali lek Columvi (videti odeljak 4.8).
Najčešće manifestacije CRS-a su bile povišena telesna temperatura, tahikardija, hipotenzija, drhtavica i hipoksija. Reakcije povezane sa primenom infuzije mogu klinički da se ne razlikuju od manifestacija CRS-a.

Većina slučajeva CRS-a se javila nakon primene prve doze leka Columvi. Prijavljeno je povećanje vrednosti parametara funkcije jetre (AST i alanin transaminaza [ALT] > 3 x GGN i/ili ukupni bilirubin > 2 x GGN) istovremeno sa CRS-om nakon upotrebe leka Columvi (videti odeljak 4.8).

U studijama NP30179 i GO41944 (STARGLO) pacijenti su 7 dana pre uvođenja leka Columvi, prethodno lečeni obinutuzumabom radi smanjenja cirkulišućih i limfoidnih B-ćelija. Svi pacijenti treba da prime premedikaciju antipiretikom, antihistaminikom i glukokortikoidom (videti Tabelu 1).
Najmanje 1 doza tocilizumaba za upotrebu u slučaju CRS-a mora biti dostupna pre infuzije leka Columvi u 1. i 2. ciklusu. Pristup dodatnoj dozi tocilizumaba u roku od 8 sati od upotrebe prethodne doze tocilizumaba mora biti obezbeđen.

Kad se lek Columvi primenjuje u monoterapiji, pacijenti moraju biti praćeni tokom svih infuzija lekom Columvi i najmanje 10 sati nakon završetka prve infuzije.

Kad se lek Columvi primenjuje u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom, pacijent se mora pratiti tokom svih infuzija leka Columvi i još 4 sata nakon završetka prve infuzije.

Za potpune informacije o praćenju, videti odeljak 4.2. Pacijente treba savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi CRS-a jave u bilo kom trenutku (videti deo *Kartica sa upozorenjima za pacijenta* u nastavku).

Treba proceniti da li postoji kod pacijenata neki drugi uzrok povišene telesne temperature, hipoksije i hipotenzije, kao što su infekcija ili sepsa. CRS treba da se leči na osnovu kliničke slike pacijenta i prema smernicama za upravljanje CRS-om koje su date u Tabeli 4 (odeljak 4.2).

Sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema

Nakon lečenja lekom Columvi pojavili su se ozbiljni slučajevi sindroma neurotoksičnosti povezanog sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS) koji može biti životno ugrožavajući ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

ICANS se može javiti istovremeno sa CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsustvu CRS-a. Klinički znakovi i simptomi ICANS-a mogu uključivati, između ostalog, konfuziju, smanjen nivo svesti, dezorijentisanost, epileptične napade, afaziju i disgrafiju.

Nakon primene leka Columvi pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma ICANS-a i njihovog brzog lečenja. Pacijente je potrebno savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi pojave u bilo kom trenutku (videti deo *Kartica sa upozorenjima za pacijenta* u nastavku).

Pri prvim znakovima ili simptomima ICANS-a, potrebno je uvesti lečenje u skladu sa smernicama za ICANS navedenim u Tabeli 5. U skladu sa preporukama, lečenje lekom Columvi treba odložiti ili trajno prekinuti.

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Lekar koji propisuje lek mora da informiše pacijenta o riziku od CRS-a i ICANS-a i njihovim

znakovima i simptomima. Pacijenti moraju biti upućeni da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko dođe do pojave znakova i simptoma CRS-a i ICANS-a. Pacijentima treba obezbediti karticu za pacijente i uputiti ih da u svakom trenutku nose karticu sa sobom. U ovoj kartici su opisani simptomi CRS-a i ICANS-a koji, ukoliko se jave, treba da navedu pacijenta da odmah potraži medicinsku pomoć.

Interakcija sa supstratima enzima CYP450
Početno oslobađanje citokina povezano sa početkom terapije lekom Columvi može potisnuti enzime CYP450 i dovesti do fluktuacija koncentracije istovremeno primenjenih lekova. Na početku lečenja lekom Columvi pacijente koji se leče CYP450 supstratima sa uskim terapijskim indeksom treba pratiti jer fluktuacije u koncentraciji istovremeno primenjenih lekova mogu dovesti do toksičnosti, gubitka efekta ili neželjenih događaja (videti odeljak 4.5).

Ozbiljne infekcije
Ozbiljne infekcije, uključujući oportunističke infekcije, javljale su se kod pacijenata koji su lečeni lekom Columvi (videti odeljak 4.8).

Lek Columvi se ne sme propisivati pacijentima koji imaju aktivnu infekciju. Treba obratiti pažnju pri razmatranju upotrebe leka Columvi kod pacijenata sa hroničnim ili učestalim infekcijama u anamnezi, sa osnovnim stanjima koja su sklona infekcijama ili koji su prethodno primali značajnu imunosupresivnu terapiju. Po potrebi treba primenjivati profilaktičke antimikrobne lekove. Pacijente treba pratiti pre i tokom terapije leka Columvi zbog mogućeg nastanka bakterijskih, gljivičnih i novih ili reaktiviranih virusnih infekcija, koje treba lečiti na odgovarajući način.

Lek Columvi treba privremeno prekinuti u prisustvu aktivne infekcije sve dok se infekcija ne izleči. Pacijente treba uputiti da potraže medicinski savet ukoliko se jave znaci ili simptomi koji ukazuju na infekciju.

Tokom terapije lekom Columvi prijavljena je febrilna neutropenija. Pacijente sa febrilnom neutropenijom treba pregledati zbog infekcije i odmah lečiti.

Privremeno povećanje tumorske mase (engl. *tumour flare*)
Privremeno povećanje tumorske mase je zabeleženo kod pacijenata koji su primali lek Columvi (videti odeljak 4.8). Manifestacije uključuju lokalizovanu bol i otok.

U skladu sa mehanizmom dejstva leka Columvi, privremeno povećanje tumorske mase je verovatno posledica priliva T-ćelija u mesta tumora nakon primene leka Columvi i može da oponaša napredovanje bolesti. Privremeno povećanje tumorske mase ne znači neuspeh terapije niti predstavlja napredovanje tumora.

Specifični faktori rizika za privremeno povećanje tumorske mase nisu utvrđeni, međutim, kod pacijenata sa velikom tumorskom masom u neposrednoj blizini disajnih puteva i/ili nekog vitalnog organa postoji povećan rizik od oštećenja funkcije tih struktura i bolova zbog kompresijskog efekta povećanog volumena tumora (engl. *mass effect*) usled njegovog pogoršanja. Preporučuje se praćenje i procena privremenog povećanja tumorske mase na kritičnim anatomskim mestima kod pacijenata koji se leče lekom Columvi i lečenje prema kliničkim indikacijama. Za lečenje privremenog povećanja tumorske mase treba razmotriti primenu kortikosteroida i analgetika.

Sindrom lize tumora
Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS) je zabeležen kod pacijenata koji su primali lek Columvi (videti odeljak 4.8). Pacijenti s velikim tumorskim opterećenjem, brzo proliferativnim tumorima, bubrežnim disfunkcijama ili dehidratacijom imaju veći rizik od pojave sindroma lize tumora.

Pacijente sa rizikom treba pažljivo pratiti odgovarajućim laboratorijskim i kliničkim testovima za status elektrolita, hidrataciju i bubrežnu funkciju. Pre primene obinutuzumaba i pre infuzije leka

Columvi treba razmotriti odgovarajuće profilaktičke mere sa lekovima protiv hiperurikemije (npr. alopurinolom ili razburikazom) i adekvatnom hidratacijom.

Terapija TLS može uključivati agresivnu hidrataciju, korekciju poremećaja ravnoteže elektrolita, terapiju protiv hiperurikemije i suportivnu negu.

Imunizacija

Bezbednost imunizacije živim vakcinama tokom ili nakon terapije lekom Columvi nije ispitivana.

Imunizacija živim vakcinama se ne preporučuje tokom lečenja lekom Columvi.

Polisorbati

Ovaj lek sadrži 1,25 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 2,5 ml i 5 mg polisorbata 20 u jednoj bočici od 10 ml, što predstavlja ekvivalentnu koncentraciju od 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija između lekova. Ne očekuju se interakcije sa lekom Columvi putem enzima citohroma P450 (CYP450), drugim metabolizirajućim enzimima ili transporterima.

Početno oslobađanje citokina povezano sa početkom terapije lekom Columvi može potisnuti enzime CYP450. Najveći rizik od interakcija jednog leka sa drugim je tokom perioda od jedne nedelje nakon svake od prve 2 doze leka Columvi (tj. 1. ciklus 8. i 15. dana) kod pacijenata koji primaju istovremene CYP450 supstrate sa uskim terapijskim indeksom (npr. varfarin, ciklosporin). Na početku lečenja lekom Columvi pacijente koji se leče CYP450 supstratima sa uskim terapijskim indeksom treba pratiti.

Na farmakokinetiku (FK) glofitimaba ne utiče istovremena primena gemcitabina ili oksaliplatina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Pacijentkinje u reproduktivnom periodu treba da koriste delotvorne metode kontracepcije tokom terapije lekom Columvi, kao i tokom najmanje 2 meseca nakon primene poslednje doze leka Columvi.

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Columvi kod trudnica. Nisu sprovedene studije o reproduktivnoj toksičnosti na životinjama (videti odeljak 5.3).

Glofitamab je imunoglobulin G (IgG). Poznato je da IgG prelazi placentalnu barijeru. Na osnovu svog mehanizma delovanja, glofitamab je verovatno uzrok deplecije B-ćelija fetusa kada ga prima trudnica.

Lek Columvi se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste kontracepciju. Pacijentkinje koje primaju lek Columvi treba upozoriti na moguća štetna dejstva na fetus. Pacijentkinjama treba preporučiti da se jave lekaru ukoliko dođe do trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se glofitamab izlučuje u majčino mleko. Nisu sprovedene studije za procenu uticaja glofitamaba na lučenje mleka ili njegovog prisustva u majčinom mleku. Poznato je da je humano IgG prisutno u ljudskom mleku. Potencijalna resorpcija glofitamaba i mogućnost neželjenih reakcija kod dece koja doje su nepoznate. Ženama treba savetovati da prekinu dojenje

tokom uzimanja leka Columvi i 2 meseca nakon poslednje doze leka Columvi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti kod ljudi. Nisu sprovedene procene plodnosti na životinjama kojima bi se procenilo dejstvo glofitamaba na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Columvi ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Zbog moguće pojave ICANS-a pacijenti koji primaju lek Columvi su izloženi riziku od smanjenog nivoa svesti (videti odeljak 4.4). Pacijente treba savetovati da izbegavaju upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama tokom sledećih 48 sati nakon svake od prve dve doza tokom faze postupnog povećavanja doze i u slučaju nove pojave bilo kakvih simptoma ICANS-a (konfuzija, dezorijentisanost, smanjen nivo svesti) i/ili CRS (pireksija, tahikardija, hipotenzija, drhtavica, hipoksija) dok se simptomi ne povuku (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Monoterapija lekom Columvi
Najčešće neželjene reakcije (≥ 20%) su bile sindrom oslobađanja citokina, neutropenija, anemija, trombocitopenija i osip.

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije prijavljene kod ≥ 2% pacijenata bile su: sindrom oslobađanja citokina (22,1%), sepsa (4,1%), COVID-19 (3,4%), privremeno povećanje tumorske mase (3,4%), pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (2,8%), febrilna neutropenija (2,1%), neutropenija (2,1%) i pleuralni izliv (2,1%).

Do trajnog prekida primene leka Columvi zbog neželjene reakcije došlo je kod 5,5% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do trajnog prekida primene leka Columvi su bile COVID-19 (1,4%) i neutropenija (1.4%).

Lek Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom
Najčešće neželjene reakcije (≥ 20%) bile su: trombocitopenija, sindrom oslobađanja citokina, neutropenija, anemija, mučnina, periferna neuropatija, proliv, povećana vrednost aspartat aminotransferaze, povećana vrednost alanin aminotransferaze, osip, limfopenija, pireksija i povraćanje.

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije prijavljene kod ≥ 2% pacijenata bile su sindrom oslobađanja citokina (20,3%), pireksija (6,4%), pneumonija (5,8%), COVID-19 (5,8%), trombocitopenija (4,7%), infekcija disajnih puteva (3,5%), sepsa (2,3%), febrilna neutropenija (2,3%) i proliv (2,3%).

Do trajnog prestanka primene leka Columvi zbog neželjene reakcije došlo je kod 20,9% pacijenata. Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prestanka lečenja lekom Columvi bile su COVID-19 (11,6%), sepsa (1,2%) i pneumonitis (1,2%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje se javljaju kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim DLBCL lečenim samo lekom Columvi u monoterapiji (n=145) u studiji NP30179 navedene su u Tabeli 6. Pacijenti su primili medijanu od 5 ciklusa terapije lekom Columvi (opseg: 1 do 13 ciklusa).

Neželjene reakcije koje su se javile kod pacijenata s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

lečenih lekom Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom (n=172) u studiji GO41944 (STARGLO) navedene su u Tabeli 7. Pacijenti su primili u proseku 11 ciklusa terapije lekom Columvi (opseg: od 1 do 13 ciklusa).

Neželjene reakcije na lek navedene su u nastavku prema MedDRA klasi sistema organa (SOC) i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane kao: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije navedene su u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 6 Prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim DLBCL koji su lečeni samo lekom Columvi (monoterapija)

Klasa sistema organa	**Neželjena reakcija**	**Svi stepeni**	**3. – 4. stepen**
Infekcije i infestacije	virusne infekcije[1]	veoma često	često*
	bakterijske infekcije[2]	često	često
	infekcije gornjeg respiratornog trakta[3]	često	veoma retko**
	sepsa[4]	često	često*
	infekcije donjeg respiratornog trakta[5]	često	veoma retko**
	pneumonija	često	povremeno
	infekcija urinarnog trakta[6]	često	povremeno
	gljivične infekcije[7]	često	veoma retko**
Neoplazme benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	privremeno povećanje tumorske mase (engl. *tumour flare*)	veoma često	često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	neutropenija	veoma često	veoma često
	anemija	veoma često	često
	trombocitopenija	veoma često	često
	limfopenija	često	često
	febrilna neutropenija[8]	često	često
Poremećaji imunskog sistema	sindrom oslobađanja citokina[9]	veoma često	često
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipofosfatemija	veoma često	često
	hipomagnezemija	veoma često	veoma retko**
	hipokalcemija	veoma često	veoma retko**
	hipokalemija	veoma često	povremeno
	hiponatremija	često	često
	sindrom lize tumora	često	često
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije	često	veoma retko**
Poremećaji	glavobolja	veoma često	veoma retko**

nervnog sistema	sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema [10]	često	Povr emeno*
	pospanost	često	povremeno
	tremor	često	veoma retko**
	mijelitis[11]	povremeno	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija	veoma često	veoma retko**
	dijareja	veoma često	veoma retko**
	mučnina	veoma često	veoma retko**
	gastrointestinalno krvarenje[12]	često	često
	povraćanje	često	veoma retko**
	kolitis	povremeno	povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip[13]	veoma često	često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	veoma često	veoma retko**
Ispitivanja	povećane vrednosti alanin aminotransferaze	često	često
	povećane vrednosti aspartat aminotransferaze	često	često
	povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često
	povećane vrednosti gamaglutamil transferaze	često	često
	povećane vrednosti bilirubina u krvi	često	povremeno
	povećane vrednosti enzima jetre	često	često

* Prijavljene su reakcije petog stepena. Vidite *Opis odabranih neželjenih reakcija.*

** Nisu prijavljeni događaji trećeg i četvrtog stepena.

[1] Uključuje COVID-19, pneumoniju izazvanu bolešću COVID-19, herpes zoster, grip, i oftalmički herpes zoster.

[2] Uključuje infekciju povezanu sa ugradnjom vaskularnog medicinskog sredstva, bakterijsku infekciju, infekciju *Campylobacter*, bakterijsku infekciju žučnih puteva, bakterijsku infekciju urinarnog trakta, infekciju bakterijom *Clostridium difficile*, infekciju bakterijom roda *Escherichia* i peritonitis.

[3] Uključuje infekciju gornjih disajnih puteva, sinuzitis, nazofaringitis, hronični sinuzitis i rinitis.

[4] Uključuje sepsu i septički šok.

[5] Uključuje infekciju donjih disajnih puteva i bronhitis.

[6] Uključuje infekciju urinarnog trakta i infekciju mokraćnih puteva bakterijom roda *Eschericia*.

[7] Uključuje ezofagealnu kandidijazu i oralnu kandidijazu.

[8] Uključuje febrilnu neutropeniju i neutropeničnu infekciju.

[9] Na osnovu ASTCT kriterijuma za određivanje stepena težine (Lee, 2019).

[10] ICANS prema *Lee*-ju (2019.) i uključujući pospanost, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, delirijum i dezorijentaciju.

[11] Mijelitis se pojavio istovremeno sa CRS-om.

[12] Uključuje gastrointestinalno krvarenje, krvarenje u debelom crevu i krvarenje u želucu.

[13] Uključuje osip, svrab, makulo-papulozni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, eksfoliativni dermatitis, eritem, palmarni eritem, pruritis i eritematozni osip.

Tabela 7. Neželjene reakcije zabeležene kod pacijenata s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om koji su lečeni lekom Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Svi stepeni	3. – 4. stepen
Infekcije i infestacije	COVID-19[1]	veoma često	često*
	infekcije disajnih puteva[2]	veoma često	često*
	pneumonija[3]	veoma često	često*
	infekcije citomegalovirusom[4]	često	povremeno
	infekcije virusom herpesa[5]	često	povremeno
	infekcija mokraćnih puteva[6]	često	često
	sepsa[7]	često	često*
	infekcije gljivicom *Candida*[8]	često	veoma retko **
	pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*	povremeno	povremeno
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	privremeno povećanje tumorske mase (engl. *tumour flare*)[9]	često	veoma retko **
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija	veoma često	veoma često
	neutropenija	veoma često	veoma često
	anemija	veoma često	veoma često
	limfopenija	veoma često	veoma često
	febrilna neutropenija	često	često
Poremećaji imunskog sistema	sindrom oslobađanja citokina[10]	veoma često	često
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipokalemija	veoma često	često
	hiponatremija	veoma često	povremeno
	hipomagnezemija	često	veoma retko **
	hipokalcemija	često	povremeno
	hipofosfatemija	često	često
	sindrom lize tumora	često	često
Poremećaji nervnog sistema	periferna neuropatija[11]	veoma često	često
	sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema [12]	često	povremeno
	glavobolja	često	veoma retko **
	tremor	povremeno	veoma retko **
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	pneumonitis	često	veoma retko*,**
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	veoma često	povremeno
	dijareja	veoma često	često
	povraćanje	veoma često	povremeno
	bol u abdomenu[13]	veoma često	često
	konstipacija	veoma često	veoma retko **
	kolitis[14]	često	često
	pankreatitis[15]	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip[16]	veoma često	povremeno

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija	Svi stepeni	3. – 4. stepen
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol[17]	veoma često	često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	veoma često	povremeno
Ispitivanja	povećane vrednosti aspartat aminotransferaze	veoma često	često
	povećane vrednosti alanin aminotransferaze	veoma često	često
	povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	veoma često	povremeno
	povećane vrednosti gama-glutamiltransferaze	veoma često	često
	povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi	veoma često	veoma retko **
	povećane vrednosti bilirubina u krvi[18]	često	veoma retko **
	povećane vrednosti enzima jetre	povremeno	veoma retko **

* Prijavljene su reakcije 5. stepena. Pogledajte *Opis odabranih neželjenih reakcija*.
** Nisu prijavljeni događaji trećeg i četvrtog stepena.
[1] Uključuje COVID-19, pneumoniju izazvanu bolešću COVID-19 i pozitivan rezultat testa na SARS-CoV-2.
[2] Uključuje infekciju gornjih disajnih puteva, infekciju donjih disajnih puteva, infekciju disajnih puteva i bakterijsku infekciju disajnih puteva.
[3] Uključuje pneumoniju, bakterijsku pneumoniju i pneumokoknu pneumoniju.
[4] Nova pojava ili reaktivacija. Uključuje infekciju citomegalovirusom, pozitivan test na citomegalovirus, reaktivaciju infekcije citomegalovirusom i citomegalovirusnu viremiju.
[5] Nova pojava ili reaktivacija. Uključuje herpes zoster i infekciju virusom herpesa.
[6] Uključuje infekciju urinarnog trakta i urosepsu.
[7] Uključuje sepsu, streptokoknu sepsu, septički šok i enterokoknu sepsu.
[8] Uključuje oralnu kandidijazu i infekciju kandidom.
[9] Uključuje privremeno povećanje tumorske mase (engl. *tumour flare*) i tumorski bol.
[10] Na osnovu ASTCT kriterijuma za određivanje stepena težine (Lee 2019).
[11] Uključuje perifernu neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, dizesteziju, paresteziju, hipoesteziju, perifernu motoričku neuropatiju i polineuropatiju.
[12] Uključuje stanje konfuzije, delirijum i ICANS.
[13] Uključuje bol u abdomenu, nelagodu u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena, bol u donjem delu abdomena i gastrointestinalnu bol.
[14] Uključuje kolitis, ishemijski kolitis i enterokolitis.
[15] Uključuje pankreatitis i akutni pankreatitis.
[16] Uključuje osip, pruritički osip, makulopapularni osip, eritem, pruritus, eritemski osip, urtikariju i multiformni eritem.
[17] Uključuje artralgiju, mišićno-koštanu bol, bol u leđima, bol u kostima, mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetu, mišićno-koštanu bol u grudima i nekardiogenu bol u grudima.
[18] Uključuje povišene vrednosti bilirubina u krvi i hiperbilirubinemiju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Opisi u nastavku, odražavaju podatke o značajnim neželjenim reakcijama kod monoterapije lekom Columvi i/ili kombinovane terapije. Pojedinosti o značajnim neželjenim reakcijama leka Columvi kada se primenjuje u kombinaciji, navedene su odvojeno ukoliko su zabeležene klinički značajne razlike u poređenju s monoterapijom lekom Columvi.

Sindrom oslobađanja citokina (CRS)
Monoterapija lekom Columvi

Kod 67,6% pacijenata, koji su primali monoterapiju lekom Columvi, pojavio se CRS (prema ASTCT kriterijumima) bilo kog stepena, pri čemu je CRS 1. stepena prijavljen kod 50,3% pacijenata, CRS 2. stepena kod 13,1% pacijenata, CRS 3. stepena kod 2,8% pacijenata i CRS 4. stepena kod 1,4% pacijenata. CRS se pojavio više od jednom kod 32,4% (47/145) pacijenata; Samo 36/47 pacijenata imalo je višestruke događaje samo CRS 1. stepena. Nije bilo smrtnih slučajeva uzrokovanih CRS-om. CRS se povukao kod svih pacijenata osim kod jednog. Jedan pacijent je prekinuo terapiju zbog CRS-a.

Kod pacijenata sa CRS-om, najčešće manifestacije CRS-a su bile pireksija (99,0%), tahikardija (25,5%), hipotenzija (23,5%), drhtavica (14,3%) i hipoksija (12,2%). Događaji 3 ili višeg stepena povezani sa CRS-om uključivali su hipotenziju (3,1%), hipoksiju (3,1%), pireksiju (2,0%) i tahikardiju (2,0%).

CRS bilo kog stepena se javio kod 54,5% pacijenata nakon prve doze od 2,5 mg leka Columvi u 1. ciklusu 8. dana sa medijanom vremena do pojave (od početka primene infuzije) od 12,6 sati (opseg: 5,2 do 50,8 sati) i medijanom trajanja od 31,8 sati (opseg: 0,5 do 316,7 sati); kod 33,3% pacijenata nakon doze od 10 mg u 1. ciklusu 15. dana sa medijanom vremena do pojave od 26,8 sati (opseg: 6,7 do 125,0 sati) i medijanom trajanja od 16,5 sati (opseg: 0,3 do 109,2 sati); kod 26,8% pacijenata nakon doze od 30 mg u 2. ciklusu sa medijanom vremena do pojave od 28,2 sati (opseg: 15,0 do 44,2 sati) i medijanom trajanja od 18,9 sati (opseg: 1,0 do 180,5 sata). CRS je prijavljen kod 0,9% pacijenata u 3. ciklusu i kod 2% pacijenata nakon 3. ciklusa.

CRS ≥ 2. stepena pojavio se kod 12,4% pacijenata nakon prve doze leka Columvi (2,5 mg) sa medijanom vremena do pojave od 9,7 sati (opseg: 5,2 do 19,1 sati) i medijanom trajanja od 50,4 sati (opseg: 6,5 do 316,7 sati). Nakon doze leka Columvi od 10 mg u 1. ciklusu 15. dana, incidenca CRS ≥ 2 . stepena se smanjila na 5,2% pacijenata sa medijanom vremena do pojave od 26,2 sata (opseg: 6,7 do 144,2 sati) i medijanom trajanja od 30,9 sati (opseg: 3,7 do 227,2 sata). CRS ≥ 2. stepena nakon doze leka Columvi od 30 mg u 2. ciklusu 1. dana javio se kod jednog pacijenta (0,8%), uz vreme do pojave od 15,0 sati i trajanje od 44,8 sati. Nije prijavljen nijedan CRS ≥ 2. stepena nakon 2. ciklusa.

Od 145 pacijenata, 7 pacijenata (4,8%) imalo je povišene vrednosti parametara funkcije jetre (AST i ALT > 3 x GGN i/ili ukupni bilirubin > 2 x GGN) prijavljene istovremeno sa CRS-om (n=6) ili sa progresijom bolesti (n=1).

Među 25 pacijenata koji su imali CRS ≥ 2. stepena nakon primene leka Columvi, njih 22 (88,0%) je primalo tocilizumab, 15 (60,0%) je primalo kortikosteroide, a 14 (56,0%) je primalo i tocilizumab i kortikosteroide. Deset pacijenata (40,0%) je primilo kiseonik. Svih šest pacijenata (24,0%) sa CRS-om 3. ili 4. stepena su primili jedan vazopresor.

Hospitalizacije usled CRS-a nakon primene leka Columvi su se desile kod 22,1% pacijenata, a prijavljeno je da je medijana trajanja hospitalizacije bila 4 dana (opseg: 2 do 15 dana).

Lek Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom

Kod 44,2% pacijenata koji su primali lek Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom, pojavio se (prema ASTCT kriterijumima) CRS bilo kog stepena, pri čemu je CRS 1. stepena prijavljen kod 31,4% pacijenata, CRS 2. stepena kod 10,5% pacijenata, a CRS 3. stepena kod 2,3% pacijenata. CRS se pojavio više od jednom, kod 21,5% pacijenata (37/172); Samo 30 od 37 pacijenata imalo je višestruke događaje CRS 1. stepena. Nije zabeležen nijedan slučaj CRS-a koji je bio 4. stepena ili sa smrtnim ishodom. CRS se povukao kod svih pacijenata osim kod jednog. Jedan pacijent je prekinuo terapiju zbog CRS-a.

Kod pacijenata sa CRS-om, najčešće manifestacije CRS-a su bile pireksija (98,7%), hipotenzija (22,4%), groznica (17,1%) i hipoksija (14,5%). Događaji 3. ili višeg stepena povezani s CRS-om uključivali su hipotenziju (6,6%), hipoksiju (5,3%), pireksiju (3,9%), drhtavicu (1,3%) i dijareju (1,3%).

CRS bilo kog stepena se javio kod 34,9% pacijenata nakon prve doze od 2,5 mg leka Columvi primenjene 8. dana 1. ciklusa, sa medijanom vremena do pojave (od početka primene infuzije) od 12,6 sati (opseg: 4,4 – 54,7 sati) i medijanom trajanja od 19,8 sati (opseg: 2,0 – 168,0 sati); kod 14,4% pacijenata nakon doze od 10 mg primenjene u 1. ciklusu 15. dana sa medijanom vremena do pojave od 22,8 sati (opseg: 7,4 – 81,2 sata) i medijanom trajanja od 10,6 sati (opseg: 1,0 – 248,5 sati); i kod 9,3% pacijenata nakon doze od 30 mg primenjene u 2. ciklusu, sa medijanom vremena do pojave od 23,5 sati (opseg: 14,7 – 33,4 sata) i medijanom trajanja od 18,4 sata (opseg: 8,3 – 137,0 sati). CRS je prijavljen kod 6,7% pacijenata u 3. ciklusu i kod 11,0% pacijenata nakon 3. ciklusa.

CRS ≥ 2. stepena pojavio se kod 10,5% pacijenata, nakon prve doze leka Columvi (2,5 mg) sa medijanom vremena do pojave od 12,0 sati (opseg: 4,4 – 30,5 sati) i medijanom trajanja od 42,3 sata (opseg: 3,5 – 143,7 sati). Kod većine (14/18) pacijenata kod kojih se javio CRS ≥ 2. stepena, CRS se razvio unutar 8 sati od početka prve doze leka Columvi (2,5 mg) ili su pacijenti imali povišenu telesnu temperaturu ≥ 1,5 sati pre pojave drugih simptoma CRS-a ≥ 2. stepena. Nakon doze leka Columvi od 10 mg primenjene 15. dana 1. ciklusa incidencija CRS-a ≥ 2. stepena pala je na 1,8%, sa medijanom vremena do pojave od 22,3 sata (opseg: 7,4 – 22,8 sati) i medijanom trajanja od 37,0 sati (opseg: 34,8 – 248,5 sati). Nije zabeležen nijedan događaj CRS-a ≥ 2. stepena nakon primene doze leka Columvi od 30 mg od 1. dana 2. ciklusa. Tri pacijenta (2,0%) imala su CRS stepena ≥ 2 nakon drugog ciklusa (svi događaji su bili 2. stepena).

Od 172 pacijenata, 2 pacijenta (1,2%) su imala povišene vrednosti parametara funkcije jetre (AST i ALT > 3 × GGN) prijavljene istovremeno s CRS-om.

Među 76 pacijenata koji su imali CRS-om bilo kog stepena, njih 28 (36,8%) lečeno je tocilizumabom, 39 pacijenata (51,3%) lečeno je kortikosteroidima, a 18 pacijenata (23,7%) primalo je i tocilizumab i kortikosteroide.

Među 22 pacijenata kod kojih je došlo do pojave CRS-a ≥ 2. stepena, nakon primene leka Columvi, 16 pacijenata (72,7%) primilo je tocilizumab, 15 (68,2%) je primilo kortikosteroide, a 12 (54,5%) je primilo i tocilizumab i kortikosteroide. Jedanaest pacijenata (50,0%) primilo je kiseonik. Sva 4 pacijenta (18,2%) s CRS-om 3. stepena primili su jedan vazopresor.

Hospitalizacije usled CRS-a nakon primene leka Columvi su se desile kod 19,8% pacijenata, a prijavljeno je da je medijana trajanja hospitalizacije bila 5 dana (opseg: 2 – 85 dana).

Sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema
Slučajevi ICANS-a, uključujući 3. ili viši stepen, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet. Najčešće kliničke manifestacije ICANS-a bile su konfuzija, smanjen nivo svesti, dezorijentisanost, epileptički napad, afazija i disgrafija. Na osnovu dostupnih podataka, u većini slučajeva neurološka toksičnost se pojavila istovremeno sa CRS-om.

Uočeno vreme do pojave većine slučajeva ICANS-a iznosilo je 1 – 7 dana sa medijanom od 2 dana nakon poslednje doze. Zabeleženo je samo nekoliko događaja koji su se dogodili više od mesec dana nakon početka primene leka Columvi.

Ozbiljne infekcije
Ozbiljne infekcije su prijavljene kod 15,9% pacijenata koji su primali monoterapiju lekom Columvi. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene kod ≥ 2% pacijenata bile su sepsa (4,1%), COVID-19 (3,4%) i pneumonija uzrokovana COVID-19 bolešću (2,8%). Smrtni slučajevi povezani sa infekcijom prijavljeni su kod 4,8% pacijenata (zbog sepse, pneumonije uzrokovane

bolešću COVID-19 i bolesti COVID-19). Četiri pacijenta (2,8%) imalo je ozbiljne infekcije istovremeno sa neutropenijom 3. i 4. stepena.

Ozbiljne infekcije su prijavljene kod 22,7% pacijenata koji su primali lek Columvi sa gemcitabinom i oksaliplatinom. Najčešće ozbiljne infekcije prijavljene kod ≥ 2% pacijenata bile su pneumonija (5,8%), COVID-19 (4,7%) i infekcija donjih disajnih puteva (2,9%). Smrtni slučajevi povezani sa infekcijom prijavljeni su kod 3,5% pacijenata (zbog COVID-19 bolesti, pneumonije, infekcije respiratornog sistema i septičkog šoka). Jedan pacijent (0,6%) imao je ozbiljnu infekciju (pneumoniju) istovremeno s neutropenijom 3. stepena.

Pneumonitis
Događaji pneumonitisa (isključujući pneumonije infektivne etiologije) prijavljeni su kod 2 pacijenta (1,2%) koja su primala lek Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom, a oba slučaja su imala smrtni ishod. Medijana vremena do pojave pneumonitisa od prve doze leka Columvi bila je 168 dana (opseg: 102 – 255 dana).

Kolitis
Kolitis (4. stepena) prijavljen je kod jednog pacijenta (0,7%) koji je primao monoterapiju lekom Columvi, a vreme od prve doze leka Columvi do pojave kolitisa, iznosilo je 104 dana.

Događaji kolitisa (isključujući infektivnu etiologiju) prijavljeni su kod 4/172 pacijenata (2,3%) koji su primali lek Columvi s gemcitabimom i oksaliplatinom. Kod 2 pacijenta (1,2%) zabeleženi su događaji 3. stepena. Medijana vremena od prve doze leka Columvi do pojave kolitisa iznosila je 154 dana (opseg: 115 – 187 dana).

Oportunističke infekcije
Događaji infekcije citomegalovirusom (CMV) prijavljeni su kod 6/467 pacijenata (1,3%) koji su primali monoterapiju lekom Columvi, od kojih se kod 1 pacijenta (0,2%) razvio horioretinitis 3. stepena, izazvan CMV-om. Pneumonija izazvana sojem *Pneumocystis jirovecii* prijavljena je kod 4/467 pacijenta (0,9%), od čega su 3 pacijenta imala događaj 3. stepena.

Događaji infekcije citomegalovirusom (CMV) prijavljeni su kod 11 pacijenata (6,4%) koji su primali lek Columvi s gemcitabinom i oksaliplatinom, od kojih je 1 pacijent (0,6%) razvio CMV viremiju 3. stepena. Oralna kandidijaza prijavljena je kod 3 pacijenta (1,7%), a svi slučajevi su bili 1. ili 2. stepena. Pneumonija izazvana Pneumocystis jirovecii (3. stepena) prijavljena je kod 1 pacijenta (0,6%), istog pacijenta s CMV viremijom 3. stepena. Meningitis izazvan borelijom (2. stepena) prijavljen je kod 1 pacijenta (0,6%).

Neutropenija
Neutropenija (uključujući smanjen broj neutrofila) je prijavljena kod 40,0% pacijenata, a teška neutropenija (stepen 3 ili 4) je prijavljena kod 29,0% pacijenata koji su primali monoterapiju lekom Columvi. Medijana vremena do pojave prvog slučaja neutropenije je bila 29 dana (opseg: 1 do 203 dana). Produžena neutropenija (koja traje duže od 30 dana) javila se kod 11,7% pacijenata. Većina pacijenata sa neutropenijom (79,3%) je lečena sa G-CSF. Febrilna neutropenija je prijavljena kod 3,4% pacijenata.

Privremeno povećanje tumorske mase (engl. *tumour flare*)

Privremeno povećanje tumorske mase je prijavljeno kod 11,7% pacijenata koji su primali monoterapiju lekom Columvi, uključujući privremeno povećanje tumorske mase 2. stepena kod 4,8% pacijenata i privremeno povećanje tumorske mase 3. stepena kod 2,8% pacijenata. Prijavljeno je da se privremeno povećanje tumorske mase javljalo u limfnim čvorovima glave i vrata sa simptomima bola, kao i u limfnim čvorovima grudnog koša sa simptomima otežanog disanja usled razvoja pleuralnog izliva. Većina slučajeva privremenog povećanja tumorske mase (16/17) se javila tokom 1. ciklusa, i nije prijavljen nijedan slučaj privremenog povećanja tumorske mase nakon 2. ciklusa. Medijana vremena do pojave privremenog povećanja tumorske mase bila je 2 dana (opseg: 1 do 16 dana), a medijana trajanja je bila 3,5 dana (opseg: 1 do 35 dana).

Među 11 pacijenata koji su doživeli privremeno povećanje tumorske mase ≥ 2. stepena, 2 pacijenta (18,2%) su primila analgetike, 6 pacijenata (54,5%) su primila kortikosteroide i analgetike uključujući derivate morfina, 1 pacijent (9,1%) je primio kortikosteroide i antiemetike, dok 2 pacijenta (18,2%) nisu zahtevala lečenje. Svi slučajevi privremenog povećanja tumorske mase su se rešili osim kod jednog pacijenta sa slučajem ≥ 2. stepena. Nijedan pacijent nije prekinuo terapiju zbog privremenog povećanja tumorske mase.

Sindrom lize tumora (TLS)
TLS je prijavljen kod 2 pacijenta (1,4%), koji su primali monoterapiju lekom Columvi i bio je 3. stepena težine u oba slučaja. Medijana vremena do pojave TLS-a je bila 2 dana, a medijana trajanja je bila 4 dana (opseg: 3 do 5 dana).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nema iskustva sa predoziranjem u kliničkim ispitivanjima. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma neželjenih reakcija, a treba i uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastični lekovi, druga monoklonska antitela i konjugati antitela i leka, ATC kod: L01FX28

Mehanizam dejstva

Glofitamab je bispecifično monoklonsko antitelo koje se vezuje bivalentno za CD20 eksprimiran

na površini B-ćelija i monovalentno za CD3 u kompleksu T-ćelijskog receptora eksprimiranom na površini T-ćelija. Glofitamab posredstvom simultanog vezivanja za CD20 na B-ćeliji i CD3 na T-ćeliji omogućava formiranje imunološke sinapse sa naknadnom aktivacijom i proliferacijom T-ćelija, lučenjem citokina i oslobađanjem citolitičkih proteina, što dovodi do lize B-ćelija koje eksprimiraju CD20.

Farmakodinamika

U studiji NP30179, kod 84% (84/100) pacijenata je već došlo do deplecije B-ćelija (< 70 ćelija/mikrolitar) pre predterapije obinutuzumabom. Udeo pacijenata sa deplecijom B-ćelija se povećao na 100% (94/94) nakon prethodnog lečenja obinutuzumabom pre započinjanja lečenja lekom Columvi, a broj B-ćelija ostao je nizak tokom lečenja lekom Columvi.

Tokom prvog ciklusa (postepeno povećavanje doze), primećeno je prolazno povećanje vrednosti IL-6 u plazmi 6 sati nakon infuzije leka Columvi. Te vrednosti su bile povišene i 20 sati nakon infuzije, a vratile su se na početne pre sledeće infuzije.

U studiji GO41944 (STARGLO), 63,9% pacijenata (115/180) je već imalo depleciju B-ćelija (< 70 ćelija/µl) pre predterapije obinutuzumabom. Udeo pacijenata s deplecijom B-ćelija povećao se na 79,4% (143/180) nakon prethodnog lečenja obinutuzumabom, pre započinjanja lečenja lekom Columvi, a broj B-ćelija ostao je nizak tokom terapije lekom Columvi.

Elektrofiziologija srca

U studiji NP30179, kod 16/145 pacijenata koji su bili izloženi lekom Columvi, zabeležena je vrednost QTc intervala > 450 ms posle početnog stanja. Jedan od ovih slučajeva je ocenjen kao klinički značajan od strane istraživača. Nijedan pacijent nije prekinuo terapiju zbog produženja QTc intervala.

U studiji GO41944 (STARGLO), 16/172 pacijenata koji su bili izloženi leku Columvi imalo je vrednost QTc intervala nakon početka ispitivanja > 450 ms. Nijedan pacijent nije prekinuo terapiju zbog produženja QTc intervala.

Klinička efikasnost i bezbednost

Relapsni ili refraktorni DLBCL

Monoterapija lekom Columvi

Otvoreno multicentrično, višekohortno ispitivanje (NP30179) je sprovedeno za procenu leka Columvi kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim B-ćelijskim ne-*Hodgkin*-ovim limfomom. U jednoj grupi pacijenata na monoterapiji DLBCL-a (n=108), pacijenti sa relapsnim ili refraktornim DLBCL-om morali su da prime najmanje dve prethodne linije sistemske terapije, uključujući monoklonsko antitelo na CD20 i lek iz grupe antraciklina. Pacijenti sa folikularnim limfomom gradusa 3b (FL3b) i *Richter*-ovom transformacijom nisu bili podobni. Od pacijenata se očekivalo da imaju CD20-pozitivan DLBCL, ali ispunjavanje uslova za biomarkere nije bio uslov za uključivanje (videti odeljak 4.4).

Studija nije uključivala pacijente sa funkcionalnim statusom ≥ 2 prema ECOG, značajnim kardiovaskularnim bolestima (kao što su srčana bolest stepena III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [New York Heart Association, NYHA], infarkt miokarda u proteklih 6 meseci, nestabilne aritmije ili nestabilna angina), ozbiljnim aktivnim plućnim bolestima, oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CrCl] < 50 ml/min sa povećanim vrednostima kreatinina u serumu), aktivnom autoimunom bolešću koja zahteva imunosupresivnu terapiju, aktivnim infekcijama (tj. hronična aktivna infekcija EBV-om, akutni odnosno hronični hepatitis C, hepatitis B, HIV infekcija), progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom, trenutnim limfomom centralnog nervnog sistema (CNS) ili limfomom CNS-a u anamnezi ili bolesti CNS-a, sindromom aktivacije makrofaga/hemofagocitne limfohistocitoze u anamnezi, prethodnom

alogenom transplantacijom matičnih ćelija, prethodnom transplantacijom organa ili povećanim vrednostima hepatičkih transaminaza ≥ 3 × GGN.

Svi pacijenti su primili predterapiju obinutuzumabom 1. dana 1. ciklusa. Pacijenti su primili 2,5 mg leka Columvi u 1. ciklusu 8. dana, 10 mg leka Columvi u 1. ciklusu 15. dana i 30 mg leka Columvi u 2. ciklusu 1. dana prema rasporedu postepenog povećavanja doziranja. Pacijenti su nastavili da primaju 30 mg leka Columvi prvog dana od 3. do 12. ciklusa. Trajanje svakog ciklusa bilo je 21 dan. Pacijenti su primili 5 ciklusa (medijana) leka Columvi (opseg: 1 do 13 ciklusa) 34,7% je primilo 8 ili više ciklusa, a 25,7% je primilo 12 ciklusa terapije lekom Columvi.

Osnovne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su: medijana starosti 66 godina (opseg: 21 do 90 godina) sa 53,7% pacijenata od 65 godina starosti ili više, a 15,7% sa 75 godina ili više; 69,4% muškaraca; 74,1% pripadnika bele rase, 5,6% azijata i 0,9% pripadnika crne rase ili afroamerikanaca; 5,6% Hispanoamerikanaca ili Latinoamerikanaca; i funkcionalnim statusom prema ECOG od 0 (46,3%) ili 1 (52,8%). Većina pacijenata (71,3%) je imala DLBCL koji nije drugačije naznačen, 7,4% je imalo DLBCL koji je nastao transformacijom folikularnog limfoma, 8,3% je imalo B-ćelijski limfom visokog stepena (engl. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL) ili drugu histologiju transformisanu iz folikularnog limfoma, 7,4% je imalo HGBCL, a 5,6% je imalo primarni medijastinalni B-krupnoćelijski limfom (engl. primary *mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL). Medijana broja prethodnih linija terapije bila je 3 (opseg: 2 do 7), 39,8% pacijenata primilo je 2 prethodne linije lečenja, a njih 60,2% je primilo tri ili više prethodnih linija terapije. Svi pacijenti su prethodno primali hemioterapiju (svi pacijenti su primali terapiju alkilirajućim lekom, a 98,1% pacijenata je primilo terapiju antraciklinom) i svi pacijenti su prethodno primali terapiju monoklonskim antitelom na CD20; 35,2% pacijenata je prethodno primalo terapiju CAR T-ćelijama, a 16,7% njih je primilo autolognu transplantaciju matičnih ćelija. Većina pacijenata (89,8%) je imala refraktornu bolest, 60,2% pacijenata je imalo primarno refraktornu bolest, a 83,3% pacijenata je bilo refraktorno na poslednju prethodnu terapiju.

Primarna mera ishoda efikasnosti bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) prema oceni nezavisne komisije za kontrolu (engl. *independent review committee*, IRC) koristeći kriterijume iz Lugana iz 2014. godine. Ukupna medijana praćenja je bila 15 meseci (opseg: 0 do 21 mesec). Sekundarne mere ishoda efikasnosti uključivale su ukupnu stopu odgovora (engl. *overall response rate*, ORR), trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), trajanje potpunog odgovora (engl. *duration of complete response*, DOCR) i vreme do prvog potpunog odgovora (engl. *time to first complete response*, TFCR) kako je procenio IRC.

Sažetak rezultata efikasnosti prikazan je u Tabeli 8.

Tabela 8 Sažetak rezultata efikasnosti kod pacijenata sa relapsnim ili refraktornim DLBCL-om

Parametri praćenja efikasnosti	**Columvi N=108**
Potpuni odgovor (CR)	
Pacijenti sa CR, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24; 44,96]
Stopa ukupnog odgovora (ORR)	
Pacijenti sa potpunim ili delimičnim odgovorom, n (%)	54 (50,0)
95% CI	[40,22; 59,78]
Trajanje potpunog odgovora[1]	
Medijana DOCR, meseci [95% CI]	NE [18,4; NE]

Opseg, meseci	0[2]-20[2]
DOCR od 12 meseci % [95% CI][3]	74,6 [59,19; 89,93]
Trajanje odgovora[4]	
Medijana trajanja, meseci [95% CI]	14,4 [8.6; NE]
Opseg, meseci	0[2]-20[2]
Vreme do prvog potpunog odgovora (TFCR)	
Medijana TFCR, dani [95% CI]	42 [41; 47]
Opseg, dani	31–308

CI (engl. *confidence interval*) =interval pouzdanosti; NE (engl. *not estimable*)=ne može se proceniti; PR (engl. *partial response*)=delimičan odgovor
Testiranje hipoteze je sprovedeno na primarnom parametru praćenja stope CR procenjene od strane IRC.
[1] DOCR se definiše kao datum prvog potpunog odgovora do progresije bolesti ili smrti zbog bilo kog uzroka.
[2] Cenzurisana zapažanja.
[3] Udeo pacijenata bez događaja na osnovu *Kaplan-Meier*-ovih procena.
[4] DOR se definiše kao datum prvog odgovora (PR ili CR) do progresije bolesti ili smrti usled bilo kog uzroka.

Medijana praćenja trajanja odgovora bila je 12,8 meseci (opseg: od 0 do 20 meseci).

Lek Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom

Efikasnost leka Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom (Columvi+GemOx) procenjena je u ispitivanju GO41944 (STARGLO), otvorenom, multicentričnom, randomizovanom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod 274 pacijenata s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om koji nije drugačije naznačen (DLBCL NOS, engl. *DLBCL not otherwise specified*).

U ispitivanju su bili uključeni pacijenti s DLBCL-om koji nije drugačije naznačen, koji su primili samo jednu prethodnu liniju terapije i nisu bili kandidati za autolognu transplantaciju matičnih ćelija (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT)) ili koji su prethodno primili ≥ 2 terapije. Pacijenti su morali da imaju funkcionalni ECOG status ≤ 2, vrednost CrCL ≥ 30 ml/min, transaminaze jetre ≤ 2,5 × GGN, nisu smeli da imaju značajnu kardiovaskularnu bolest (kao što su srčana bolest III ili IV stepena prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [engl. *New York Heart Association*, NYHA], infarkt miokarda unutar prethodna 3 meseca, nestabilne aritmije ili nestabilne angine), kao ni trenutni ili prethodni limfom CNS-a ili bolesti CNS-a, aktivnu autoimunu bolest koja zahteva imunosupresivnu terapiju, aktivnu infekciju (tj. hronične aktivne infekcije EBV-om, aktivni hepatitis B, hepatitis C), anamnezu bilo čega od sledećeg: HIV, progresivna multifokalna leukoencefalopatija, hemofagocitna limfohistiocitoza, prethodna transplantacija alogenih matičnih ćelija ili prethodna transplantacija organa. Isključeni su bili pacijenti s HGBCL-om, PMBCL-om ili transformacijom indolentne bolesti u DLBCL u anamnezi.

Pacijenti koji su primili samo jednu prethodnu liniju lečenja nisu se smatrali kandidatima za transplantaciju, ako su ispunjavali najmanje jedan od sledećih kriterijuma: starost ≥ 70 godina, funkcionalni ECOG status 2, ejekciona frakcija leve komore ≤ 40%, nedovoljan odgovor na terapiju spasavanja pre ASCT, CrCl ≤ 45 ml/min, prisutnost drugih komorbiditeta ili kriterijuma koji isključuju transplantaciju na osnovu lokalnih standarda prakse ili prema mišljenju istraživača, ili pacijentovo odbijanje hemoterapije u velikim dozama i/ili transplantacije.

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 za primanje leka Columvi+GemOx (N=183) ili rituksimaba u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom (R-GemOx; N=91) tokom 8 ciklusa, nakon čega su usledila 4 dodatna ciklusa monoterapije lekom Columvi, za pacijente u grupi koja je primala Columvi+GemOx. Randomizacija je bila stratifikovana prema broju prethodnih linija

sistemske terapije za DLBCL (1 naspram ≥ 2) i ishodu poslednje sistemske terapije (relapsni naspram refraktorni).

U grupi koja je primala Columvi+GemOx, pacijenti su primili prethodnu terapiju obinutuzumabom 1. dana 1. ciklusa, a nakon toga su primali 2,5 mg leka Columvi 8. dana 1. ciklusa, 10 mg leka Columvi 15. dana 1. ciklusa i 30 mg leka Columvi 1. dana 2. ciklusa, u skladu s rasporedom postepenog povećavanja doze. Pacijenti su nastavili da primaju 30 mg leka Columvi 1. dana od 3. do 12. ciklusa. Gemcitabin (1000 mg/m^2) i oksaliplatin (100 mg/m^2) primenjivani su intravenski 2. dana 1. ciklusa, a zatim 1. dana narednih ciklusa, do 8. ciklusa. Svaki ciklus u obe grupe traje 21 dan. Pacijenti su primili medijanu od 11 ciklusa terapije lekom Columvi (opseg: od 1 do 13 ciklusa); 64,5% primilo je 8 ili više ciklusa, dok je njih 44,8% primilo 12 ciklusa terapije lekom Columvi.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su sledeće: medijana starosti je 68 godina (opseg: 20 – 88 godina) uz 62,8% pacijenata starosti od 65 ili više godina i 23,7% starosti od 75 ili više godina; 57,7% muškaraca; 42% pripadnika bele rase, 50% Azijaca i 1,1% pripadnika crne rase ili Afroamerikanaca; 5,8% Hispanoamerikanaca ili Latinoamerikanaca i funkcionalni ECOG status 0 (43,3%), 1 (46,6%) ili 2 (10,1%). Većina pacijenata (62,8%) prethodno je primila jednu liniju sistemske terapije; 37,2% pacijenata prethodno je primilo dve ili više linija. Svi pacijenti su prethodno primali hemoterapiju i većina (98,5%) je prethodno primala terapiju monoklonskim antitelom na CD20; 7,7% pacijenata prethodno je primilo CAR T-ćelijsku terapiju, a 4,0% njih autolognu transplantaciju matičnih ćelija. Većina pacijenata (66,8%) je imala refraktornu bolest, 55,8% pacijenata imalo je primarnu refraktornu bolest, a 60,6% pacijenata bilo je refraktorno na poslednju prethodnu terapiju. Najčešći razlozi zbog kojih pacijenti nisu smatrani kandidatima za transplantaciju uključivali su starost (42,3%), pacijentovo odbijanje visokodozne hemoterapije i/ili transplantacije (34,7%) i nedovoljan odgovor na terapiju spasavanja (9,9%).

Primarna mera ishoda za efikasnost bila je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). U vreme unapred određene primarne analize, statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja opaženo je kod pacijenata randomizovanih u grupi koja je primala Columvi+GemOx u poređenju s pacijentima randomizovanih u grupi koja je primala R-GemOx (*hazard ratio*, HR 0,59; 95% CI: 0,40; 0,89; p-vrednost=0,011). Medijana ukupnog preživljavanja u grupi koja je primala R-GemOx iznosila je 9,0 meseci (95% CI: 7,3; 14,4) i nije bila postignuta u grupi koja je primala Columvi+GemOx (95% CI: 13,8; NP - ne može se proceniti). Statistički značajna poboljšanja u stopama preživljavanja bez progresije bolesti i potpunog odgovora, prema proceni nezavisne komisije za kontrolu, takođe su zapažene uz Columvi+GemOx u odnosu na R-GemOx. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 12,1 meseci (95% CI: 6,8; 18,3) u grupi koja je primala Columvi+GemOx u odnosu na 3,3 meseca (95%CI: 2,5; 5,6) u grupi koja je primala R-GemOx (HR 0,37; 95% CI: 0,25; 0,55; p-vrednost < 0,001). Stopa potpunog odgovora iznosila je 50,3% uz Columvi+GemOx naspram 22,0% uz R-GemOx, a razlika je iznosila 28,3% (p-vrednost < 0,001).

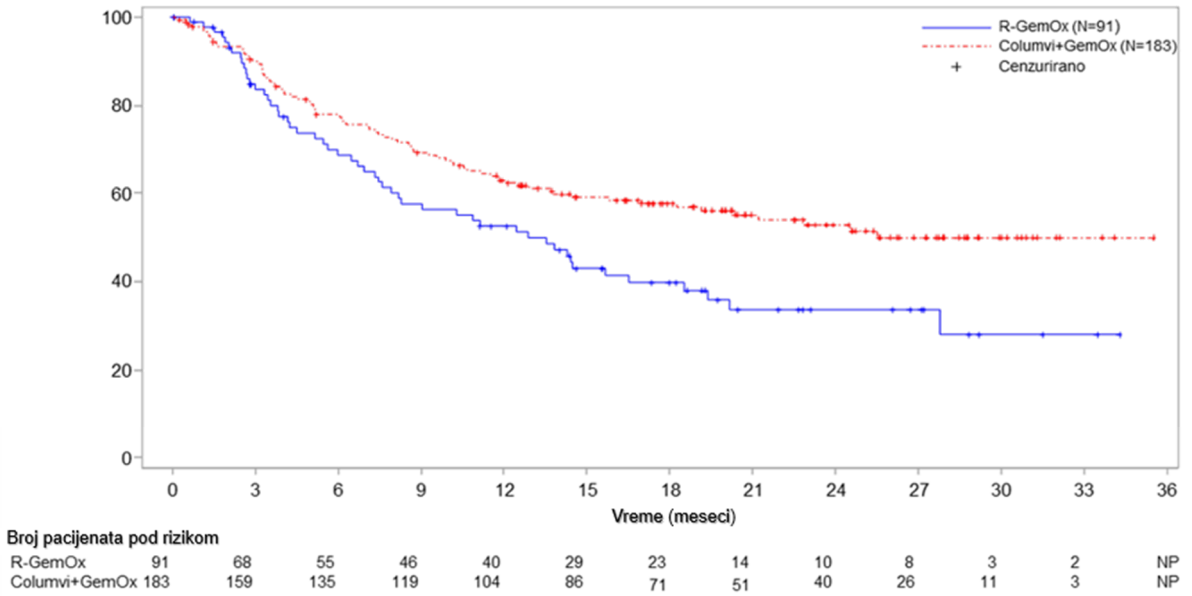
Rezultati ukupnog preživljavanja, preživljavanja bez progresije bolesti i potpunog odgovora iz analize ažuriranih podataka sprovedene nakon dodatnih 10,5 meseci praćenja i dalje pokazuju korist terapije Columvi+GemOx u poređenju s terapijom R-GemOx. Ključni rezultati sažeto su prikazani u Tabeli 9. Kaplan-Meierove kriva za ukupno preživljavanje i preživljavanje bez progresije bolesti iz analize ažuriranih podataka prikazane su na Slici 1, odnosno Slici 2. Eksploratorna analiza podgrupa sprovedena u vreme analize ažuriranih podataka pokazala je *hazard ratio* za ukupno preživljavanje od 1,09 (95% CI: 0,54; 2,18), a *hazard ratio* za preživljavanje bez progresije bolesti od 0,84 (95% CI: 0,44; 1,59) za pacijente uključene u Europi.

Tabela 9. Efikasnost kod pacijenata s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om koji su lečeni lekom Columvi u kombinaciji s gemcitabinom i oksaliplatinom (ITT)

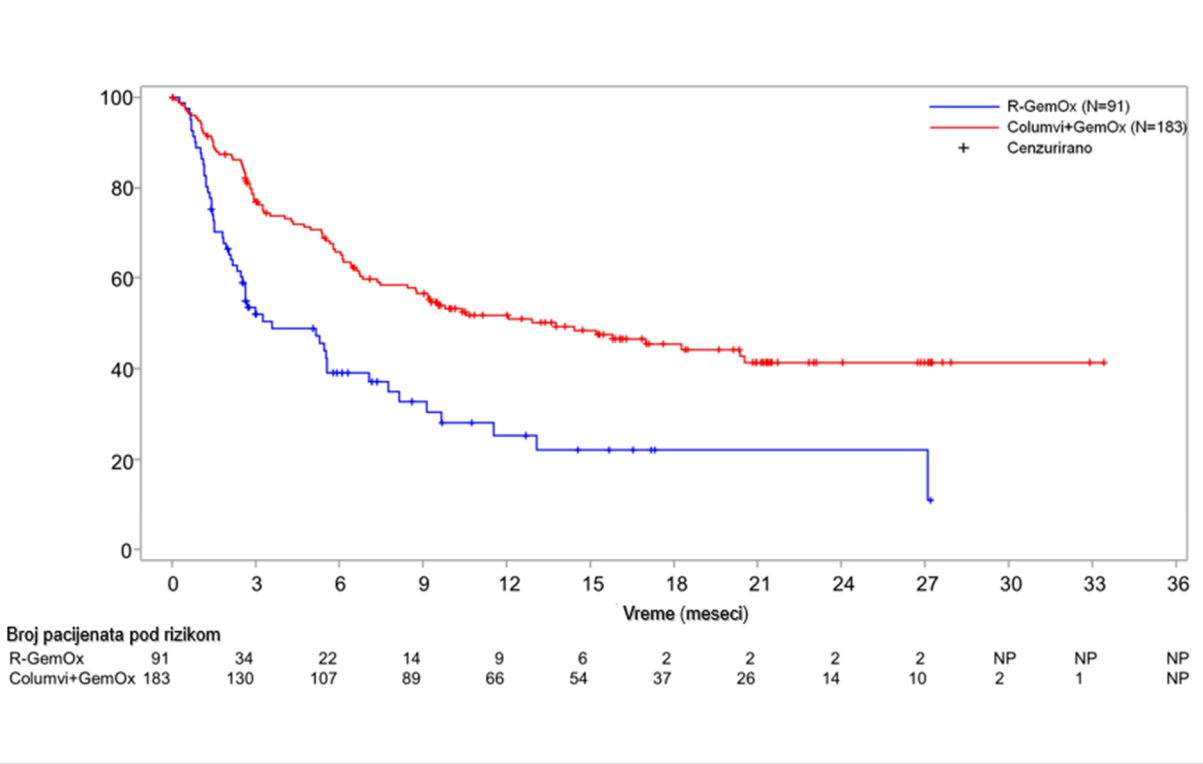
Parametri praćenja efikasnosti	Analiza ažuriranih podataka (medijana vremena posmatranja=20,7 meseci)	
	Columvi+ GemOx N=183	**R-GemOx N=91**
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih ishoda (%)	80 (43,7)	52 (57,1)
Medijana (95% CI), meseci	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (95% CI)	0,62 (0,43; 0,88)	
Preživljavanje bez progresije bolesti - prema proceni nezavisne komisije za kontrolu		
Broj (%) pacijenata s događajima	90 (49,2)	54 (59,3)
Medijana (95% CI), meseci	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (95% CI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Stopa potpunog odgovora - prema proceni nezavisne komisije za kontrolu		
Pacijenti s odgovorom (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Razlika u stopi odgovora (95% CI), %	33,2 (20,9; 45,5)	
Stopa objektivnog odgovora - prema oceni nezavisne komisije za kontrolu		
Pacijenti s odgovorom (%) (potpuni odgovor, delimični odgovor)	125 (68,3)	37 (40,7)
Razlika u stopi odgovora (95% CI), %	27,7 (14,7; 40,6)	

CI = interval pouzdanosti; HR=odnos rizika (engl. *Hazard Ratio*); NE = ne može se proceniti.

Slika 1. Kaplan-Meierova kriva ukupnog preživljavanja u studiji GO41944 (STARGLO, analiza ažuriranih podataka; ITT populacija)



Slika 2. Kaplan Meierova kriva preživljavanja bez progresije bolesti prema oceni nezavisne komisije za kontrolu u studiji GO41944 (STARGLO, analiza ažuriranih podataka; ITT populacija)



Imunogenost

Kada se sagledaju podaci iz različitih studija, od 608 pacijenata, samo su četiri pacijenta (0,7%) bila negativna na antitela na glofitamab na početku ispitivanja i postala pozitivna na njih nakon lečenja. Zbog ograničenog broja pacijenata sa antitelima protiv glofitamaba, nije moguće doneti zaključke o potencijalnom uticaju imunogenosti na efikasnost ili bezbednost.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Columvi u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije na terapiji zrelih B-ćelijskih neoplazmi (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Nekompartmentalne analize pokazuju da koncentracija glofitamaba u serumu dostiže maksimalnu vrednost (C_{max}) na kraju infuzije, a zatim se bieksponencijalno smanjuje. Farmakokinetika glofitamaba nakon primene doza unutar ispitivanog opsega (0,005 do 30 mg) linearna je, proporcionalna dozi i nezavisna od vremena.

Resorpcija

Lek Columvi se primenjuje kao intravenska infuzija. Maksimalna koncentracija glofitamaba (C_{max}) je dostignuta na kraju infuzije.

Distribucija

Nakon intravenske primene, centralni volumen distribucije bio je 3,34 l, što je blizu ukupnog volumena seruma. Periferalni volumen distribucije iznosio je 2,35 l.

Biotransformacija

Metabolizam glofitamaba nije ispitivan. Antitela se uglavnom iz tela uklanjaju katabolizmom.

Eliminacija

Podaci o koncentraciji glofitamaba u serumu tokom vremena su opisani populacionim farmakokinetičkim modelom sa dva kompartmenta, kao i klirensom nezavisnim od vremena i klirensom koji se menja tokom vremena.

Put klirensa nezavisnog od vremena je procenjen na 0,633 l/dan, a početni put koji se menja tokom vremena na 0,814 l/dan, sa eksponencijalnim opadanjem tokom vremena (K_{des} ~ 1,5/dan). Procenjeno je da je poluvreme raspada od početne vrednosti ukupnog klirensa do klirensa nezavisnog od vremena bio 0,471 na dan.

Poluvreme eliminacije u linearnoj fazi (tj. nakon što je doprinos klirensa koji se menja tokom vremena smanjen na zanemarivu količinu) iznosi 7,92 dana (geometrijska sredina, 95% CI: 4,69; 11,90) na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Posebne populacije

Starije osobe
Nisu primećene razlike u izloženosti glofitamabu kod pacijenata od 65 godina i starijih i kod pacijenata mlađih od 65 godina na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Oštećenje funkcije bubrega
Populaciona farmakokinetička analiza glofitamaba pokazala je da klirens kreatinina ne utiče na farmakokinetiku glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 do < 90 ml/min) slična je onoj kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Lek Columvi nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da blago oštećenje jetre ne utiče na farmakokinetiku glofitamaba. Farmakokinetika glofitamaba kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (ukupni bilirubin > GGN i ≤ 1,5 x GGN ili AST > GGN) slična je onoj kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre. Lek Columvi nije ispitivan kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Uticaj životne dobi, pola i telesne mase
Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici glofitamaba na osnovu životne dobi (21 godina do 90 godina), pola i telesne mase (31 kg do 148 kg).

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Plodnost

Nisu sprovedene procene uticaja glofitamaba na plodnost životinja.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedene studije reproduktivne i razvojne toksičnosti glofitamaba na životinjama. S obzirom na malu stopu prenošenja antitela kroz placentu u prvom tromesečju, mehanizam delovanja glofitamaba (deplecija B-ćelija, aktivacija T-ćelija zavisna od cilja i oslobađanje citokina), dostupne podatke o bezbednosti glofitamaba i podatke o drugim antitelima na CD20, rizik od teratogenosti je mali. Produžena deplecija B-ćelija može dovesti do povećanog rizika od oportunističke infekcije, što može dovesti do gubitka ploda. Prolazni CRS povezan sa primenom leka Columvi takođe može biti štetan za plod (videti odeljak 4.6).

Sistemska toksičnost

U studiji sprovedenoj na makaki majmunima, životinje koje su doživele ozbiljan CRS nakon jedne intravenske doze glofitamaba (0,1 mg/kg) bez predterapije obinutuzumabom imale su erozije u gastrointestinalnom traktu i infiltrate inflamatornih ćelija u slezini, sinusoidima jetre i sporadično u nekim drugim organima. Ovi infiltrati inflamatornih ćelija verovatno su posledica citokinima indukovanog aktiviranja imunih ćelija. Prethodno lečenje obinutuzumabom rezultiralo je slabljenjem oslobađanja citokina izazvanog glofitamabom i povezanih neželjenih efekata zahvaljujući depleciji B-ćelija u perifernoj krvi i limfoidnom tkivu. Ovo je omogućilo primenu glofitamaba u dozama koje su barem 10 puta veće (1 mg/kg) kod makaki majmuna, kojom je postignuta vrednost C_{max} do 3,74 puta veća od C_{max} nakon primene preporučene dozi od 30 mg kod ljudi.

Svi nalazi sa glofitamabom smatrani su farmakološki posredovanim i reverzibilnim efektima. Studije duže od 4 nedelje nisu sprovedene, jer je glofitamab bio u velikoj meri imunogen kod makaki majmuna i doveo do gubitka izloženosti i gubitka farmakološkog efekta.

Kako su svi pacijenti sa relapsnim ili refraktornim DLBCL-om na prethodnom lečenju već bili izloženi terapiji antitelima na CD20, većina će verovatno imati niske vrednosti cirkulišućih B-ćelija usled preostalih efekata prethodne terapije antitelima na CD20 terapije pre početka terapije obinutuzumabom. Zbog toga, životinjski model bez predterapije rituksimabom (ili drugim antitelima na CD20) možda neće u potpunosti odražavati klinički kontekst.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Histidin
Histidin-hidrohlorid, monohidrat
Metionin
Polisorbat 20 (E432)
Saharoza
Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3 Rok upotrebe

Neotvorena bočica

30 meseci

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Hemijska i fizička stabilnost tokom upotrebe je dokazana najviše 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C i 24 sata na temperaturi od 30°C, nakon čega sledi maksimalno vreme primene infuzije od 8 sati. Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblaženi rastvor treba odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja pri upotrebi i uslovi pre upotrebe jesu odgovornost korisnika i obično ne treba da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko je do razblaženja došlo u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Za uslove čuvanja nakon razblaživanja leka videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Columvi, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju
Unutrašnje pakovanje leka je bočica od 6 ml od stakla tipa 1 (bezbojno borsilikatno staklo) sa čepom od butil gume, koja sadrži 2,5 ml koncentrata za rastvor za infuziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Columvi, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju
Unutrašnje pakovanje leka je bočica od 15 ml od stakla tipa 1 (bezbojno borsilikatno staklo) sa čepom od butil gume, koja sadrži 10 ml koncentrata za rastvor za infuziju.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa koncentratom za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom

Razblažen rastvor leka Columvi može se primenjivati pomoću intravenske infuzijske kese (sve doze) ili intravenskog infuzijskog šprica (samo doza od 2,5 mg).

Uputstva za razblaživanje

- Lek Columvi ne sadrži konzervanse i namenjen je samo za jednokratnu primenu.
- Lek Columvi mora biti razblažen od strane zdravstvenog radnika koristeći aseptičnu tehniku pre intravenske primene.
- Vizuelno pregledajte bočicu leka Columvi radi uočavanja prisustva čestica ili promene boje pre primene. Lek Columvi je bezbojan, bistar rastvor. Odbacite bočicu ako je rastvor mutan, promenjene boje ili sadrži vidljive čestice.

Priprema intravenske infuzijske kese

- Koristeći sterilnu iglu i špric, izvucite odgovarajuću zapreminu rastvora za injekciju natrijum-hlorida od 9 mg/ml (0,9%) ili rastvora za injekciju natrijum-hlorida od 4,5 mg/ml (0,45%) iz infuzijske kese kao što je navedeno u Tabeli 10 i bacite je.
- Izvucite potrebnu zapreminu koncentrata leka Columvi za željenu dozu iz bočice leka sterilnom iglom i špricem i razblažite u kesi za infuziju (videti Tabelu 10). Bacite sve što je ostalo u bočici.
- Konačna koncentracija glofitamaba nakon razblaživanja mora biti od 0,1 mg/ml do 0,6 mg/ml.
- Blago prevrnite kesu za infuziju da se rastvor izmeša kako biste izbegli prekomerno penušanje. Ne mućkajte.
- Proverite da li u kesi za infuziju postoje čestice i bacite je ako postoje.
- Pre početka intravenske infuzije, neophodno je da kesa za infuziju bude na sobnoj temperaturi (25°C).

Tabela 10 Razblaživanje leka Columvi za intravensku infuzijsku kesu

Doza leka Columvi za primenu	**Veličina kese za infuziju**	**Zapremina rastvora natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) za injekcije, koja će biti izvučena i odbačena**	**Zapremina koncentrata leka Columvi koja će biti dodata**
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

Priprema intravenske infuzije u špricu (samo za dozu od 2,5mg)

Koristite metodu sa dva šprica i konektorom za pripremu doze. Konačna zapremina razblaženog rastvora je 25 ml.

- Izvucite 22,5 ml rastvora natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili rastvora natrijum hlorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju iz infuzijske kese u špric odgovarajuće veličine (npr. 30 ml)
- Koristeći sterilnu iglu izvucite 2,5 ml koncentrata leka Columvi iz bočice u drugi špric. Bacite sav neiskorišćeni ostatak iz bočice.
- Povežite konektor sa oba šprica i prebacite koncentrat leka Columvi u špric koji sadrži rastvor natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili rastvor natrijum hlorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju. Konačna koncentracija glofitamaba nakon razblaživanja treba da iznosi 0,1 mg/ml.
- Odvojite špriceve. Uvucite vazduh u špric koji sadrži razblaženi rastvor leka Columvi i zatvorite ga.
- Pažljivo okrećite špric kako bi se rastvor promešao i izbeglo stvaranje prevelike pene. Ne mućkati.
- Uklonite mehuriće vazduha iz šprica pre primene.

Način primene

Primeniti samo kao intravensku infuziju.

Ne sme se davati kao brza ili bolus intravenska injekcija.

Primenjivati kao intravensku infuziju uz pomoć posebne linije za infuziju, putem intravenske infuzijske pumpe ili špric pumpe najviše tokom 8 sati.

Kada se kesa ili špric za infuziju leka Columvi isprazni, uverite se da je cela doza leka Columvi primenjena tako što ćete očistiti liniju za infuziju kesom ili špricem koji sadrži rastvor natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije ili rastvor natrijum hlorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju. Nastavite infuziju istom brzinom prema Tabeli 2.

Inkompatibilnosti

Samo rastvor natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju treba koristiti za razblaživanje leka Columvi, jer drugi rastvarači nisu testirani.

Kada se razblažuje sa rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju, lek Columvi je kompatibilan sa kesama za intravensku infuziju od polivinil-hlorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP) ili poliolefina. Kada se razblažuje sa rastvorom natrijum-hlorida 4,5 mg/ml (0,45%) za injekciju, lek Columvi je kompatibilan sa kesama za intravensku infuziju od PVC-a.

Kada se razblažuje sa rastvorom natrijum hlorida 9 mg/ml (0,9%) ili 4,5 mg/ml (0,45%) za injekcije, lek Columvi je kompatibilan sa špricevima od PP.

Nisu primećene inkompatibilnosti sa infuzionim setovima sa površinama koje dolaze u kontakt sa proizvodom od poliuretana (PUR), PVC-a ili PE-a, polibutadiena (PBD), polieteruretana (PEU), polikarbonata (PC), silikona, politetrafluoroetilena (PTFE) ili akrilonitril butadien stirena (ABS), kao ni sa linijskim filter membranama koje su napravljene od polietersulfona (PES) ili polisulfona. Upotreba filter-membrana je opciona.

Odlaganje

Lek Columvi je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu s važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

ROCHE DOO BEOGRAD
Vladimira Popovića 8a
Beograd-Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Columvi, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 003148297 2025

Columvi, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 003148425 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Columvi, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 27.12.2024.

Columvi, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 27.12.2024.

Datum poslednje obnove dozvole:

Columvi, 2,5 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 30.04.2026.

Columvi, 10 mg, koncentrat za rastvor za infuziju: 30.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.