

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Columvi 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Columvi 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Columvi 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med 2,5 ml koncentrat indeholder 2,5 mg glofitamab i en koncentration på 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder 10 mg glofitamab i en koncentration på 1 mg/ml.

Glofitamab er et humaniseret anti-CD20, anti-CD3 bispecifikt monoklonalt antistof, der produceres i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hvert 2,5 ml hætteglas Columvi indeholder 1,25 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 20.

Hvert 10 ml hætteglas Columvi indeholder 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Farveløs, klar opløsning med en pH-værdi på 5,5 og en osmolalitet på 270-350 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom, ikke nærmere specificeret (DLBCL NOS), som er uegnede til analog stemcelletransplantation (ASCT).

Columvi som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger.

4.2 Dosering og administration

Columvi må kun administreres under opsyn af sundhedspersoner med erfaring i diagnosticering og behandling af kræftpatienter, og som har adgang til passende medicinsk støtte til håndtering af alvorlige reaktioner forbundet med cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).

Mindst 1 dosis tocilizumab til brug i tilfælde af CRS skal være tilgængelig forud for infusion af Columvi i serie 1 og 2. Der skal sikres adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter brug af den foregående tocilizumabdosis (se pkt. 4.4).

Forbehandling med obinutuzumab

Alle patienter i studiet NP30179 og i studiet GO41944 (STARGLO) modtog en enkelt dosis på 1.000 mg obinutuzumab som forbehandling på dag 1 i serie 1 (7 dage før påbegyndelse af behandling med Columvi), for at mindske antallet af cirkulerende og lymfoide B-celler (se tabel 2, "Forsinkede eller manglende doser", samt pkt. 5.1).

Obinutuzumab blev administreret som en intravenøs infusion ved 50 mg/t. Infusionshastigheden blev øget i trin på 50 mg/t hvert 30. minut til maksimalt 400 mg/t.

Der henvises til informationen om ordination af obinutuzumab for fuldstændige oplysninger om præmedicinering, forberedelse, administration og håndtering af bivirkninger ved obinutuzumab.

Præmedicinering og profylakse

Profylakse af cytokinfrigivelsessyndrom

Columvi skal administreres til velhydrerede patienter. Anbefalet præmedicinering for CRS (se pkt. 4.4) er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1. Præmedicinering før infusion af Columvi

Behandlingsserie (Dag)	Patienter, der kræver præmedicinering	Præmedicinering	Administration
Serie 1 (Dag 8, Dag 15) Serie 2 (Dag 1) Serie 3 (Dag 1)	Alle patienter	20 mg intravenøs dexamethason ¹	Mindst 1 time før infusion af Columvi
		Oralt analgesika/antipyretika ²	Mindst 30 minutter før infusion af Columvi
		Antihistamin ³	
Alle efterfølgende infusioner	Alle patienter	Oralt analgesika/antipyretika ²	Mindst 30 minutter før infusion af Columvi
		Antihistamin ³	
	Patienter, der har oplevet CRS i forbindelse med den tidligere dosis	20 mg intravenøs dexamethason ^{1, 4}	Mindst 1 time før infusion af Columvi

¹ Hvis patienten er intolerant over for dexamethason eller dexamethason ikke er tilgængeligt, skal der administreres 100 mg prednison/prednisolon eller 80 mg methylprednisolon.

² F.eks. 1.000 mg paracetamol.

³ F.eks. 50 mg diphenhydramin.

⁴ Skal administreres som supplement til den præmedicinering, der kræves for alle patienter

Infektionsprofylakse

Profylakse anbefales for at reducere risikoen for infektion (se pkt. 4.4).

Overvej profylakse mod cytomegalovirus (CMV), herpes, pneumocystis jiroveci-pneumoni og andre opportunistiske infektioner hos patienter med øget risiko (se pkt. 4.8).

Dosering

Dosering af Columvi begynder med en doseringsplan for optrapning (som har til formål at mindske risikoen for CRS), der skal resultere i den anbefalede dosis på 30 mg.

Doseringsplan til optrapning af Columvi som monoterapi

Columvi skal administreres som en intravenøs infusion i henhold til doseringsplanen for optrapning, som skal resultere i den anbefalede dosis på 30 mg (som vist i tabel 2), efter afslutning af præmedicinering med obinutuzumab på dag 1 i serie 1. Hver serie varer 21 dage.

Tabel 2. Columvi monoterapi optrappingsdosis for patienter med recidiverende eller refraktært DLBCL

Behandlingsserie, Dag		Dosis Columvi	Infusionens varighed
Serie 1 (Forbehandling og optrappingsdosis)	Dag 1	Præmedicinering med obinutuzumab 1.000 mg ¹	
	Dag 8	2,5 mg	4 timer ²
	Dag 15	10 mg	
Serie 2	Dag 1	30 mg	2 timer ³
Serie 3 til 12	Dag 1	30 mg	

¹ Se "Forbehandling med obinutuzumab" ovenfor.

² For patienter, der har oplevet CRS i forbindelse med deres tidligere dosis Columvi, kan infusionens varighed forlænges med op til 8 timer (se pkt. 4.4).

³ Efter den behandlende læges skøn, hvis den tidligere infusion var veltolereret. Hvis patienten oplevede CRS i forbindelse med en tidligere dosis, skal infusionens varighed opretholdes på 4 timer.

Doseringsplan til optrapning af Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin

Columvi skal administreres som en intravenøs infusion i henhold til doseringsplanen til optrapning, som skal resultere i den anbefalede dosis på 30 mg (som vist i tabel 3), efter afslutning af præmedicinering med obinutuzumab på dag 1 i serie 1.

Columvi gives i kombination med gemcitabin og oxaliplatin i serie 1-8 og som monoterapi i serie 9-12. Hver serie varer 21 dage.

Tabel 3. Doseringsplan til optrapning af Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin til patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL

Behandlingsserie, Dag		Dosis Columvi (infusionens varighed)	Dosis gemcitabin	Dosis oxaliplatin
Serie 1 (Forbehandling og optrappingsdosis)	Dag 1	Forbehandling med obinutuzumab 1.000 mg ^a		
	Dag 2	--	1.000 mg/m ² ^b	100 mg/m ² ^b
	Dag 8	2,5 mg (4 timer) ^c	--	--
	Dag 15	10 mg (4 timer) ^c		
Serie 2	Dag 1	30 mg (4 timer) ^{c,d}	1.000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
Serie 3 til 8	Dag 1	30 mg (2 timer) ^{d,e}	1.000 mg/m ² ^{b,d}	100 mg/m ² ^{b,d}
Serie 9 til 12	Dag 1	30 mg (2 timer) ^e	--	--

^a Se "Forbehandling med obinutuzumab" beskrevet ovenfor.

^b Serie 1-8: Administrer gemcitabin før oxaliplatin.

^c For patienter, der har oplevet CRS med deres tidligere dosis af Columvi, kan infusionstiden forlænges op til 8

timer (se pkt. 4.4).

^d Serie 2-8: Administrer Columvi før gemcitabin og oxaliplatin. Gemcitabin og oxaliplatin kan gives på dag 1 eller 2.

^e Infusionstiden kan afkortes til 2 timer efter den behandlende læges skøn, hvis den tidligere infusion var veltolereret. Hvis patienten oplevede CRS med en tidligere dosis, skal infusionens varighed opretholdes på 4 timer.

Patientmonitorering

- Når Columvi gives som monoterapi skal patienterne monitoreres for tegn og symptomer på potentiel CRS under alle Columvi infusioner og i mindst 10 timer efter afslutning af infusionen af den første dosis Columvi (2,5 mg på dag 8 i serie 1) (se pkt. 4.8).
- Når Columvi gives i kombination med gemcitabin og oxaliplatin, skal patienterne monitoreres for tegn og symptomer på potentiel CRS under alle Columvi infusioner og i 4 timer efter afslutning af den første dosis Columvi (2,5 mg på dag 8 i serie 1) (se pkt. 4.8).

Patienter, der oplevede CRS af grad ≥ 2 i forbindelse med en tidligere infusion, skal monitoreres efter afslutning af infusionen (se tabel 4 i pkt. 4.2).

Alle patienter skal overvåges for tegn og symptomer på CRS og immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) efter administration af Columvi.

Alle patienter skal rådgives om risikoen for, tegn og symptomer på CRS og ICANS og rådes til straks at kontakte sundhedspersoner, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS på noget tidspunkt (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

Behandling med Columvi som monoterapi anbefales i højst 12 serier eller indtil sygdomsprogression eller uhåndterbar toksicitet, alt efter hvad der forekommer først. Hver serie varer 21 dage.

Behandling med Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin anbefales i 8 serier, efterfulgt af 4 serier Columvi som monoterapi, op til et maksimalt antal på 12 serier med Columvi i alt, eller indtil sygdomsprogression eller ukontrollerbar toksicitet, alt efter hvad der forekommer først. Hver serie varer 21 dage.

Forsinkede eller manglende doser

I forbindelse med optrappingsdosis (ugentlig dosis):

- Efter forbehandling med obinutuzumab skal forbehandlingen med obinutuzumab gentages, hvis 2,5 mg-dosis Columvi forsinkes med mere end 1 uge.
- Efter 2,5 mg-dosis eller 10 mg-dosis Columvi, hvis der er et behandlingsfrit interval for Columvi på 2-6 uger, skal den senest tolererede dosis Columvi gentages, og den planlagte optrappingsdosis genoptages.
- Efter 2,5 mg-dosis eller 10 mg-dosis Columvi, hvis der er et behandlingsfrit interval for Columvi på mere end 6 uger, skal forbehandlingen med obinutuzumab og optrappingsdosis med Columvi gentages (se serie 1 i tabel 2 og tabel 3).

Efter Serie 2 (30 mg-dosis):

- Hvis der er et behandlingsfrit interval med Columvi på mere end 6 uger mellem serierne, skal forbehandlingen med obinutuzumab og optrappingsdosis med Columvi gentages (se serie 1 i tabel 2 og tabel 3), hvorefter den planlagte behandlingsserie genoptages (30 mg dosis).

Dosisændringer

Der anbefales ingen dosisreduktioner af Columvi.

Håndtering af cytokinfrigivelsessyndrom

CRS skal identificeres på baggrund af den kliniske præsentation (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienterne skal evalueres for andre årsager til feber, hypoksi og hypotension, som f.eks. infektioner eller sepsis. Hvis der er mistanke om CRS, skal det håndteres i overensstemmelse med anbefalingerne for håndtering af CRS baseret på konsensusklassificeringen i tabel 4 fra American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

Tabel 4. ASTCT CRS-klassificering og vejledning til håndtering af CRS

Grad¹	CRS-håndtering	Til næste planlagte infusion af Columvi
Grad 1 Feber $\geq 38^\circ\text{C}$	Hvis der opstår CRS under infusion: • Afbryd infusionen og behandl symptomerne • Genoptag infusionen med langsommere hastighed, når symptomerne forsvinder • Hvis symptomerne vender tilbage, afbrydes den aktuelle infusion Hvis der opstår CRS efter infusion: • Behandl symptomer Hvis CRS varer mere end 48 timer efter symptomatisk behandling: • Overvej kortikosteroider³ • Overvej tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS henvises til tabel 5.	• Sørg for, at symptomerne har været væk i mindst 72 timer før næste infusion • Overvej nedsat infusionshastighed²
Grad 2 Feber $\geq 38^\circ\text{C}$ og/eller hypotension, der ikke kræver vasopressorer og/eller hypoksi, der kræver iltbehandling med lavt flow via nasale kanyler eller gennemblæsning	Hvis der opstår CRS under infusion: • Afbryd den aktuelle infusion og behandl symptomer • Indgiv kortikosteroider³ • Overvej tocilizumab⁴ Hvis der opstår CRS efter infusion: • Behandl symptomer • Indgiv kortikosteroider³ • Overvej tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS henvises til tabel 5.	• Sørg for, at symptomerne har været væk i mindst 72 timer før næste infusion • Overvej nedsat infusionshastighed² • Overvåg patienterne efter infusion⁵
Ved grad 2: Brug af Tocilizumab Giv ikke mere end 3 doser tocilizumab inden for en periode på 6 uger. Hvis der ikke tidligere er brugt tocilizumab, eller hvis der er brugt 1 dosis tocilizumab inden for de seneste 6 uger: • Indgiv første dosis tocilizumab⁴ • Hvis der ikke ses forbedring inden for 8 timer, gives anden dosis tocilizumab⁴ • Efter 2 doser tocilizumab skal alternativ anti-cytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling overvejes Hvis der er brugt 2 doser tocilizumab inden for de seneste 6 uger: • Indgiv kun én dosis tocilizumab⁴ • Hvis der ikke ses forbedring inden for 8 timer, skal alternativ anti-cytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling overvejes		

Grad ¹	CRS-håndtering	Til næste planlagte infusion af Columvi
Grad 3 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotension, der kræver vasopressor (med eller uden vasopressin) og/eller hypoksi, der kræver iltbehandling med hurtigt flow med nasale kanyler, ansigtsmaske, non-rebreather maske eller Venturimaske	Hvis der opstår CRS under infusion: - Afbryd den aktuelle infusion og behandl symptomer - Indgiv kortikosteroider³ - Indgiv tocilizumab⁴ Hvis der opstår CRS efter infusion: - Behandl symptomer - Indgiv kortikosteroider³ - Indgiv tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS henvises til tabel 5.	- Sørg for, at symptomerne har været væk i mindst 72 timer før næste infusion - Overvej langsommere infusionshastighed² - Overvåg patienterne efter infusion⁵ - Hvis CRS af grad ≥ 3 forekommer igen ved efterfølgende infusion, skal infusionen straks standses og Columvi seponeres permanent.
Grad 4 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotension, der kræver flere vasopressorer (uden vasopressin) og/eller hypoksi, der kræver iltbehandling med positivt tryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og respirator)	Hvis CRS opstår under eller efter infusion: - Seponer Columvi permanent og behandl symptomerne - Indgiv kortikosteroider³ - Indgiv tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS henvises til tabel 5.	
For grad 3 og 4: Brug af Tocilizumab Giv ikke mere end 3 doser tocilizumab inden for en periode på 6 uger. Hvis der ikke tidligere er brugt tocilizumab, eller hvis der er brugt 1 dosis tocilizumab inden for de seneste 6 uger: - Indgiv første dosis tocilizumab⁴ - Hvis der ikke ses forbedring inden for 8 timer eller ved hurtig progression af CRS, administreres anden dosis tocilizumab⁴ - Efter 2 doser tocilizumab skal alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling overvejes Hvis der er brugt 2 doser tocilizumab inden for de seneste 6 uger: - Indgiv kun én dosis tocilizumab⁴ - Hvis der ikke ses forbedring inden for 8 timer eller ved hurtig progression af CRS, skal alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling overvejes		

¹ American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) kriterier for konsensusklassificering (Lee 2019).

² Infusionsvarigheden kan forlænges op til 8 timer alt efter hvad der er hensigtsmæssigt for den pågældende serie (se tabel 2).

³ Kortikosteroider (f.eks. 10 mg intravenøs dexamethason, 100 mg intravenøs prednisolon, 1-2 mg/kg intravenøs methylprednisolon pr. dag eller tilsvarende).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst (ikke over 800 mg), som administreret i studie NP30179.

⁵ Se pkt. 4.8 for hyppighed og tid til indtræden af CRS af grad ≥ 2 efter administration af doser på 10 mg og 30 mg Columvi.

Behandling af immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Ved det første tegn på ICANS bør understøttende behandling, neurologisk evaluering og seponering af Columvi overvejes på grundlag af type og sværhedsgrad (se tabel 5). Udeluk andre årsager til neurologiske symptomer. Hvis der er mistanke om ICANS, skal det håndteres i overensstemmelse med anbefalingerne i tabel 5.

Tabel 5. Vejledning i klassificering og håndtering af ICANS

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1	Ice ³ score 7-9 Eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ : vågner spontant	• Håndter CRS i overensstemmelse med tabel 4. • Overvåg neurologiske symptomer, og overvej konsultation med en neurolog med henblik på evaluering, efter lægens skøn.	• Overvåg neurologiske symptomer, og overvej konsultation med en neurolog med henblik på evaluering, efter lægens skøn.
		Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	
Grad 2	Ice ³ score 3-6 Eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ : vågner ved stemmer	• Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 4 til behandling af CRS. • Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis der ikke allerede tages andre kortikosteroider, og der ikke ses forbedring efter påbegyndelse af behandling med tocilizumab. Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.	• Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.
		Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering efter behov	

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 3	Ice ³ score 0-2 Eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ : vågner kun ved taktil stimulering Eller anfald ⁴ , enten: • Enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller • ikke-konvulsive anfald på elektroencefalografi (EEG), som går over efter intervention	• Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 4 til behandling af CRS. • Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst sammen med den første dosis tocilizumab. Fortsæt med dosen hver 6. time, hvis der ikke allerede tages andre kortikosteroider. Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.	• Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter.
		Udsæt behandlingen, indtil ICANS ophører. Overvej seponering af behandlingen med Columvi permanent, hvis der ikke ses forbedring inden for 7 dage ved ICANS-hændelser af grad 3. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering, efter behov.	

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering af ICANS	
		Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 4	Ice ³ score 0 eller nedsat bevidsthedsniveau ⁴ , enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma Eller anfald ⁴ , enten: • livstruende længerevarigt krampeanfald (> 5 minutter) eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfaldene Eller motoriske fund ⁴ : • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese Eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebral ødem ⁴ med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade	• Administrer tocilizumab i overensstemmelse med tabel 4 til behandling af CRS. • Som ovenfor, eller overvej administration af methylprednisolon 1.000 mg pr. dag intravenøst med den første dosis tocilizumab, og fortsæt methylprednisolon 1.000 mg pr. dag intravenøst i 2 dage eller derover.	• Administrer dexamethason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt med dexamethason indtil resolution til grad 1 eller mindre, og aftrap derefter. • Overvej alternativ behandling med methylprednisolon 1.000 mg per dag intravenøst i 3 dage; hvis symptomerne bedres, behandles som nævnt ovenfor.
		Seponer Columvi permanent. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej konsultation med en neurolog og andre specialister med henblik på yderligere evaluering, efter behov. I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem henvises der til institutionelle retningslinjer for behandling.	

¹ ASTCT-kriterier for konsensusklassificering for ICANS (Lee 2019).

² Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

³ Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en **immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICE)-vurdering**, skal følgende vurderes:

Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point)

Navngivning (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point)

Evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene og ræk tungen") = 1 point)

Skriveevne (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point)

Opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point).

Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point.

⁴ Kan ikke tilskrives nogen anden årsag.

⁵ Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende lægemidler.

Særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Leverfunktionsnedsættelse:

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > øvre normalgrænse [ULN] til $\leq 1,5 \times$ ULN eller aspartattransaminase [ASAT] > ULN). Columvi er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nyrefunktionsnedsættelse

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30 til < 90 ml/min). Columvi er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Columvis sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Columvi er kun til intravenøs brug.

Columvi skal fortyndes af sundhedspersoner ved brug af aseptisk teknik forud for intravenøs administration. Columvi skal administreres som en intravenøs infusion gennem en dertil egnet infusionsslange.

Columvi må ikke administreres som intravenøs stød- eller bolusinjektion.

For instruktioner om fortynding af Columvi før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, obinutuzumab, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

For specifikke kontraindikationer over for obinutuzumab henvises til informationen om ordination af obinutuzumab.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

CD20-negativ sygdom

Der er begrænset data tilgængelige om patienter med CD20-negativ DLBCL behandlet med Columvi, og det er muligt, at patienter med CD20-negativ DLBCL kan have færre fordele sammenlignet med

patienter med CD20-positiv DLBCL. De potentielle risici og fordele forbundet med behandling af patienter med CD20-negativ DLBCL med Columvi bør overvejes.

Cytokinfrigivelsessyndrom

Der er indberettet CRS, herunder livstruende reaktioner, hos patienter, der fik Columvi (se pkt. 4.8).

De mest almindelige manifestationer af CRS var pyreksi, takykardi, hypotension, kuldegysninger og hypoksi. Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) kan være svære at skelne fra manifestationer af CRS.

De fleste CRS-hændelser opstod efter den første dosis Columvi. Forhøjede leverfunktionstest (ASAT og ALAT > 3 x ULN og/eller total bilirubin > 2 x ULN) samtidig med CRS er blevet indberettet efter brug af Columvi (se pkt. 4.8).

Patienter i studierne NP30179 og GO41944 (STARGLO) blev forbehandlet med obinutuzumab, for at reducere de cirkulerende og lymfoide B-celler, 7 dage før påbegyndelse af behandling med Columvi. Alle patienter skal præmedicineres med et antipyretikum, antihistamin og et glukokortikoid (se tabel 1).

Mindst 1 dosis tocilizumab til brug i tilfælde af CRS skal være tilgængelig forud for infusion af Columvi i serie 1 og 2. Der skal sikres adgang til en yderligere dosis tocilizumab inden for 8 timer efter brug af den foregående dosis tocilizumab.

Når Columvi gives som monoterapi, skal patienterne monitoreres under alle infusioner af Columvi og i mindst 10 timer efter afslutningen af den første infusion.

Når Columvi gives i kombination med gemcitabin og oxaliplatin, skal patienterne monitoreres under alle infusioner med Columvi og i 4 timer efter afslutningen af den første infusion.

For yderligere oplysninger om overvågning, se pkt. 4.2. Patienterne skal rådgives om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på CRS (se nedenstående "Patientkort").

Patienterne skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoksi og hypotension, som f.eks. infektioner eller sepsis. CRS skal håndteres på baggrund af patientens kliniske indikation og i henhold til vejledningen for håndtering af CRS i tabel 4 (pkt. 4.2).

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

Efter behandling med Columvi (se pkt. 4.8) er der forekommet alvorlige tilfælde af immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), som kan være livstruende eller fatale.

ICANS kan debutere samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrænset til, forvirring, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, kramper, afasi og dysgrafi.

Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på ICANS efter administration af Columvi og behandles med det samme. Patienterne skal rådgives om at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på noget tidspunkt (se patientkortet nedenfor).

Ved de første tegn eller symptomer på ICANS, bør behandlingen håndteres i overensstemmelse med vejledningen om ICANS i tabel 5. Behandling med Columvi bør afbrydes eller seponeres permanent som anbefalet.

Patientkort

Den ordinerende læge skal informere patienten om risikoen for CRS og ICANS og om tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienterne skal instrueres i at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de oplever tegn og symptomer på CRS og ICANS. Patienterne skal have udleveret et patientkort og instrueres i at have det på sig hele tiden. Dette kort beskriver symptomer på CRS og ICANS, som, hvis de opstår, skal gøre, at patienten søger øjeblikkelig lægehjælp.

Interaktion med CYP450 substrater

Den indledende frigivelse af cytokiner forbundet med opstart af Columvi-behandlingen kan undertrykke CYP450-enzymet og føre til udsving i koncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler. Ved påbegyndelse af Columvi-behandling skal patienter, der behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, monitoreres, da udsvingene i koncentrationerne af samtidige lægemidler kan føre til toksicitet, tab af effekt eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Alvorlige infektioner

Alvorlige infektioner, herunder opportunistiske infektioner, er set hos patienter, der var i behandling med Columvi (se pkt. 4.8).

Columvi må ikke administreres til patienter med aktiv infektion. Der skal udvises forsigtighed, når brug af Columvi overvejes hos patienter med tidligere kroniske eller tilbagevendende infektioner, patienter med underliggende sygdomme, der kan prædisponere for infektioner, eller patienter som tidligere har været i omfattende immunsuppressiv behandling. Administrer profylaktiske antimikrobielle stoffer efter behov. Patienterne skal overvåges før og under behandling med Columvi i forhold til forekomst af mulige bakterieinfektioner, svampeinfektioner og nye eller reaktiverede virusinfektioner og behandles efter sædvanlig praksis.

Columvi skal seponeres midlertidigt i tilfælde af en aktiv infektion og indtil infektionen er forsvundet. Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer, der tyder på en infektion.

Febril neutropeni er blevet indberettet i forbindelse med behandling med Columvi. Patienter med febril neutropeni skal evalueres for infektion og behandles omgående.

Tumorflare

Der er indberettet tumorflare hos patienter, der har fået behandling med Columvi (se pkt. 4.8). Manifestationerne omfattede lokaliseret smerte og hævelse.

I overensstemmelse med Columvis virkningsmekanisme skyldes tumorflare sandsynligvis tilstrømningen af T-celler til tumorområder efter administration af Columvi og kan minde om sygdomsprogression. Tumorflare er ikke ensbetydende med behandlingssvigt eller tumorprogression.

Der er ikke identificeret specifikke risikofaktorer for tumorflare, men der er en øget risiko for kompromittering og morbiditet på grund af masseeffekt, som er sekundær til tumorflare, hos patienter med større tumorer placeret i umiddelbar nærhed af luftveje og/eller et vitalt organ. Overvågning og undersøgelse for tumorflare på kritiske anatomiske steder anbefales hos patienter, der får behandling med Columvi og håndteres på klinisk indikation. Kortikosteroider og smertestillende midler skal overvejes til behandling af tumorflare.

Tumorlysesyndrom

Der er indberettet tumorlysesyndrom (TLS) hos patienter, der får Columvi (se pkt. 4.8). Patienter med stor tumorbyrde, hurtigt proliferative tumorer, nyreinsufficiens eller dehydrering er i større risiko for tumorlysesyndrom.

Risikopatienter skal overvåges nøje ved hjælp af passende laboratorietest og kliniske test for elektrolytstatus, hydrering og nyrefunktion. Passende profylaktiske foranstaltninger med anti-hyperurikæmiske lægemidler (f.eks. allopurinol eller rasburicase) og tilstrækkelig hydrering skal overvejes før forbehandling med obinutuzumab og før infusion af Columvi.

Behandlingen af TLS kan omfatte aggressiv hydrering, korrektion af elektrolytforstyrrelser, anti-hyperurikæmisk behandling og understøttende pleje.

Immunisering

Sikkerheden ved immunisering med levende vacciner under eller efter behandling med Columvi er ikke blevet undersøgt. Immunisering med levende vacciner anbefales ikke under behandling med Columvi.

Polysorbater

Dette lægemiddel indeholder 1,25 mg polysorbat 20 pr. 2,5 ml hætteglas og 5 mg polysorbat 20 pr. 10 ml hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der forventes ingen interaktioner med Columvi via cytokrom P450-enzymen, andre metaboliserende enzymer eller transportører.

Den første frigivelse af cytokiner, som er forbundet med opstart af behandling med Columvi, kan undertrykke CYP450-enzymen. Den højeste risiko for lægemiddelinteraktion er i perioden på en uge efter hver af de to første doser Columvi (dvs. dag 8 og 15 i serie 1) hos patienter, der samtidig får CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, cyclosporin). Ved opstart af behandling med Columvi skal nøje overvågning af patienter, der behandles med CYP450-substrater med et snævert terapeutisk indeks, overvejes.

Glofitamabs farmakokinetik (PK) påvirkes ikke ved samtidig administration af gemcitabin eller oxaliplatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/Prævention

Fertile kvindelige patienter skal anvende meget sikker prævention under behandlingen med Columvi og i mindst 2 måneder efter sidste dosis Columvi.

Graviditet

Der foreligger ingen data for brug af Columvi hos gravide. Der er ikke gennemført reproduktionstoksicitetsforsøg hos dyr (se pkt. 5.3).

Glofitamab er et immunoglobulin G (IgG). IgG er kendt for at krydse placenta. På baggrund af dets virkningsmekanisme er det sandsynligt, at glofitamab kan medføre depletering af føtale B-celler, når det administreres til en gravid.

Columvi frarådes under graviditet og til fertile kvinder, som ikke bruger prævention. Kvindelige patienter, der får Columvi, skal informeres om den potentielle skade på fosteret. Kvindelige patienter skal rådgives om at kontakte den behandlende læge i tilfælde af graviditet.

Amning

Det vides ikke, om glofitamab udskilles i human mælk. Der er ikke gennemført studier for at vurdere glofitamabs indvirkning på mælkeproduktionen eller dets tilstedeværelse i human mælk. Human IgG vides at være til stede i human mælk. Glofitamabs absorptionspotentiale og potentialet for bivirkninger hos det ammede barn er ukendt. Kvinder skal rådgives om at ophøre med at amme under behandling med Columvi og i 2 måneder efter den sidste dosis Columvi.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om human fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr for at vurdere glofitamabs virkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Columvi påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

På grund af risikoen for ICANS kan patienter, der får Columvi, være i fare for nedsat bevidsthedsniveau (se pkt. 4.4). Patienter skal rådgives om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i 48 timer efter at have gennemført hver af de 2 optrappingsdoser samt i tilfælde af ny debut af eventuelle symptomer på ICANS (forvirring, desorientering, nedsat bevidsthedsniveau) og/eller CRS (pyreksi, takykardi, hypotension, kuldegysninger, hypoksi), indtil symptomerne forsvinder (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Columvi som monoterapi

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) var cytokinfrigivelsessyndrom, neutropeni, anæmi, trombocytopeni og udslæt.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger, der er blevet indberettet hos $\geq 2\%$ af patienterne, var cytokinfrigivelsessyndrom (22,1 %), sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %), tumorflare (3,4 %), COVID-19-pneumoni (2,8 %), febril neutropeni (2,1 %), neutropeni (2,1 %) og pleuraeffusion (2,1 %).

Columvi måtte seponeres permanent som følge af en bivirkning hos 5,5 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering af Columvi, var COVID-19 (1,4 %) og neutropeni (1,4 %).

Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) var trombocytopeni, cytokinfrigivelsessyndrom, neutropeni, anæmi, kvalme, perifer neuropati, diarré, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase, udslæt, lymfopeni, pyreksi og opkastning.

De mest almindelige alvorlige bivirkninger, der blev indberettet hos $\geq 2\%$ af patienterne, var cytokinfrigivelsessyndrom (20,3 %), pyreksi (6,4 %), pneumoni (5,8 %), COVID-19 (5,8 %),

trombocytopeni (4,7 %), luftvejsinfektion (3,5 %), sepsis (2,3 %), febril neutropeni (2,3 %) og diarré (2,3 %).

Permanent seponering af Columvi på grund af en bivirkning forekom hos 20,9 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering af Columvi, var COVID-19 (11,6 %), sepsis (1,2 %) og pneumonitis (1,2 %).

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkninger hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, der blev behandlet med Columvi som monoterapi i den anbefalede dosis (N=145) i studie NP30179, er anført i tabel 6. Patienterne fik median 5 serier med Columvi (interval: 1 til 13 serier).

Bivirkninger, hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, der blev behandlet med Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (n=172) i studie GO41944 (STARGLO), er anført i tabel 7. Patienterne fik median 11 behandlingsserier med Columvi (interval: 1 til 13 serier).

Bivirkningerne er angivet efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de alvorligste først.

Tabel 6. Indberettede bivirkninger hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL behandlet med Columvi som monoterapi

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infektioner og parasitære sygdomme	Virusinfektioner ¹	Meget almindelig	Almindelig*
	Bakterieinfektioner ²	Almindelig	Almindelig
	Infektioner i de øvre luftveje ³	Almindelig	Meget sjælden**
	Sepsis ⁴	Almindelig	Almindelig*
	Infektioner i de nedre luftveje ⁵	Almindelig	Meget sjælden**
	Pneumoni	Almindelig	Ikke almindelig
	Urinvejsinfektion ⁶	Almindelig	Ikke almindelig
	Svampeinfektioner ⁷	Almindelig	Meget sjælden**
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Tumourflare	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig	Almindelig
	Lymfopeni	Almindelig	Almindelig
	Febril neutropeni ⁸	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet	Cytokinfrigivelsessyndrom ⁹	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Hypomagnesiæmi	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Hypocalcæmi	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Hypokaliæmi	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Hyponatriæmi	Almindelig	Almindelig
	Tumorlysesyndrom	Almindelig	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Psykiske forstyrrelser	Forvirret tilstand	Almindelig	Meget sjælden**
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom ¹⁰	Almindelig	Ikke almindelig
	Somnolens	Almindelig	Ikke almindelig
	Rysten	Almindelig	Meget sjælden**
	Myelitis ¹¹	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Diarré	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Kvalme	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Gastrointestinal blødning ¹²	Almindelig	Almindelig
	Opkastning	Almindelig	Meget sjælden**
	Colitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹³	Meget almindelig	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig	Meget sjælden**
Undersøgelser	Forhøjet alaninaminotransferase	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet bilirubin i blodet	Almindelig	Ikke almindelig
	Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Almindelig

* Der er indberettet bivirkninger af grad 5. Se alvorlige infektioner under “Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

** Der er ikke indberettet bivirkninger af grad 3 og 4

¹ Omfatter COVID-19, COVID-19-pneumoni, herpes zoster, influenza og herpes zoster i øjnene.

² Omfatter infektion i vaskulært implantat, bakterieinfektion, Campylobacter-infektion, bakterieinfektion i galdevejene, bakterieinfektion i urinvejene, *Clostridium difficile*-infektion, Escherichia-infektion og peritonitis.

³ Omfatter infektion i de øvre luftveje, sinusitis, nasopharyngitis, kronisk sinusitis og rhinitis.

⁴ Omfatter sepsis og septisk chok.

⁵ Omfatter infektion i de nedre luftveje og bronkitis.

⁶ Omfatter urinvejsinfektion og Escherichia urinvejsinfektion.

⁷ Omfatter øsofageal candidiasis og oral candidiasis.

⁸ Omfatter febril neutropeni og neutropen infektion.

⁹ Baseret på ASTCT-konsensusklassificering (Lee 2019).

¹⁰ ICANS er baseret på Lee 2019 og omfatter somnolens, kognitive forstyrrelser, konfusionstilstand, delirium og desorientering.

¹¹ Myelitis opstod samtidig med CRS.

¹² Omfatter gastrointestinal blødning, blødning fra tyktarmen og blødning fra maven.

¹³ Omfatter udslæt, kløende udslæt, makulopapuløst udslæt, dermatitis, akne-lignende dermatitis, eksfoliativ dermatitis, erytem, erythema palmare, pruritis og erythematøst udslæt.

Tabel 7. Bivirkninger indberettet hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL behandlet med Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	COVID-19 ¹	Meget almindelig	Almindelig*
	Luftvejsinfektioner ²	Meget almindelig	Almindelig*
	Pneumoni ³	Meget almindelig	Almindelig*
	Cytomegalovirusinfektioner ⁴	Almindelig	Ikke almindelig
	Herpesvirusinfektioner ⁵	Almindelig	Ikke almindelig
	Urinvejsinfektion ⁶	Almindelig	Almindelig
	Sepsis ⁷	Almindelig	Almindelig*
	Candida-infektioner ⁸	Almindelig	Meget sjælden**
	Pneumocystis jiroveci-pneumoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Tumorflare ⁹	Almindelig	Meget sjælden**
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
	Lymfopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Febril neutropeni	Almindelig	Almindelig
Immunsystemet	Cytokinfrigivelsessyndrom ¹⁰	Meget almindelig	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig
	Hyponatriæmi	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Hypomagnesiæmi	Almindelig	Meget sjælden**
	Hypokalkæmi	Almindelig	Ikke almindelig
	Hypofosfatæmi	Almindelig	Almindelig
	Tumorlysesyndrom	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Perifer neuropati ¹¹	Meget almindelig	Almindelig
	Immuneffektorcelleassocieret neurotoksicitetssyndrom ¹²	Almindelig	Ikke almindelig
	Hovedpine	Almindelig	Meget sjælden**
	Tremor	Ikke almindelig	Meget sjælden**
Luftveje, thorax og mediastinum	Pneumonitis	Almindelig	Meget sjælden***
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Diarré	Meget almindelig	Almindelig
	Opkastning	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Mavesmerter ¹³	Meget almindelig	Almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Colitis ¹⁴	Almindelig	Almindelig
	Pancreatitis ¹⁵	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹⁶	Meget almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter ¹⁷	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet aspartataminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet alkalisk fosfatase	Meget almindelig	Ikke almindelig
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet laktatdehydrogenase	Meget almindelig	Meget sjælden**
	Forhøjet bilirubin i blodet ¹⁸	Almindelig	Meget sjælden**
	Forhøjede leverenzzymer	Ikke almindelig	Meget sjælden**

* Indberettede grad 5 reaktioner. Se *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*.

** Der blev ikke indberettet nogen grad 3-4 hændelser.

¹ Omfatter COVID-19, COVID-19-pneumoni og positiv SARS-CoV-2-test.

² Omfatter øvre luftvejsinfektion, nedre luftvejsinfektion, luftvejsinfektion og bakteriel luftvejsinfektion.

³ Omfatter pneumoni, bakteriel pneumoni og pneumokokpneumoni.

⁴ Ny debut eller reaktivering. Omfatter cytomegalovirusinfektion, positiv cytomegalovirus-test, reaktivering af CMV-infektion og CMV-viræmi.

⁵ Ny debut eller reaktivering. Omfatter herpes zoster og herpesvirusinfektion.

⁶ Omfatter urinvejsinfektion og urosepsis.

⁷ Omfatter sepsis, streptokoksepsis, septisk shock og enterokoksepsis.

⁸ Omfatter oral candidiasis og candidainfektion.

⁹ Omfatter tumorflare og tumorsmerter.

¹⁰ Graderet baseret på ASTCT's konsensuskriterier (Lee 2019).

¹¹ Omfatter perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, dysæstesi, paræstesi, hypoæstesi, perifer motorisk neuropati og polyneuropati.

¹² Omfatter sindsforvirring, delirium og ICANS.

¹³ Omfatter abdominalsmerter, abdominalubehag, smerter i øvre del af abdomen, smerter i nedre del af abdomen og mave-tarm-smerter.

¹⁴ Omfatter colitis, iskæmisk colitis og enterocolitis.

¹⁵ Omfatter pankreatitis og akut pankreatitis.

¹⁶ Omfatter udslæt, pruritisk udslæt, makulopapulært udslæt, erytem, pruritus, erytematøst udslæt, urticaria og erythema multiforme.

¹⁷ Omfatter artralgi, muskuloskeletale smerter, rygsmerter, knoglesmerter, myalgi, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletale brystsmerter og ikke-kardielle brystsmerter.

¹⁸ Omfatter forhøjet bilirubin i blodet og hyperbilirubinæmi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelserne nedenfor afspejler oplysninger om signifikante bivirkninger ved Columvi som monoterapi og/eller kombinationsbehandling. Oplysninger om Columvis signifikante bivirkninger, når det gives i kombination, er angivet separat, hvis der blev bemærket klinisk relevante forskelle i forhold til Columvi som monoterapi.

Cytokinfrigivelsessyndrom Columvi som monoterapi

CRS af enhver grad (efter ASTCT-kriterierne) forekom hos 67,6 % af patienterne som fik Columvi som monoterapi, idet CRS af grad 1 blev indberettet hos 50,3 % af patienterne, CRS af grad 2 hos 13,1 % af patienterne, CRS af grad 3 hos 2,8 % af patienterne og CRS af grad 4 hos 1,4 % af patienterne. CRS opstod mere end én gang hos 32,4 % (47/145) af patienterne, 36/47 patienter oplevede flere CRS-hændelser af grad 1. Der var ingen tilfælde af CRS med dødelig udgang. CRS forsvandt hos alle patienter undtagen en. En patient afbrød behandlingen på grund af CRS.

Hos patienter med CRS var de mest almindelige manifestationer af CRS pyreksi (99,0 %), takykardi (25,5 %), hypotension (23,5 %), kuldegysninger (14,3 %) og hypoksi (12,2 %). Hændelser af grad 3 eller højere i forbindelse med CRS omfattede hypotension (3,1 %), hypoksi (3,1 %), pyreksi (2,0 %) og takykardi (2,0 %).

CRS af en hvilken som helst grad opstod hos 54,5 % af patienterne efter den første 2,5 mg-dosis Columvi på dag 8 i serie 1 med en mediantid til debut (fra start af infusion) på 12,6 timer (interval: 5,2 til 50,8 timer) og en medianvarighed på 31,8 timer (interval: 0,5 til 316,7 timer), hos 33,3 % af patienterne efter 10 mg-dosis på dag 15 i serie 1 med en mediantid til debut på 26,8 timer (interval: 6,7 til 125,0 timer) og en medianvarighed på 16,5 timer (interval: 0,3 til 109,2 timer), og hos 26,8 % af patienterne efter 30 mg-dosis i serie 2 med en mediantid til debut på 28,2 timer (interval: 15,0 til 44,2 timer) og en medianvarighed på 18,9 timer (interval: 1,0 til 180,5 timer). CRS blev indberettet hos 0,9 % af patienterne i serie 3 og hos 2 % af patienterne efter serie 3.

CRS af grad ≥ 2 opstod hos 12,4 % af patienterne efter den første dosis Columvi (2,5 mg) med en mediantid til debut på 9,7 timer (interval: 5,2 til 19,1 timer) og en medianvarighed på 50,4 timer (interval: 6,5 til 316,7 timer). Efter en 10 mg dosis Columvi på dag 15 i serie 1 faldt forekomsten af CRS af grad ≥ 2 til 5,2 % af patienterne med en mediantid til debut på 26,2 timer (interval: 6,7 til 144,2 timer) og en medianvarighed på 30,9 timer (interval: 3,7 til 227,2 timer). Grad ≥ 2 CRS efter en 30 mg-dosis Columvi på dag 1 i serie 2 opstod hos én patient (0,8 %) med en tid til debut på 15,0 timer og en varighed på 44,8 timer. Der blev ikke indberettet CRS af grad ≥ 2 efter serie 2.

Blandt 145 patienter oplevede 7 patienter (4,8 %) forhøjede leverfunktionstest (ASAT og ALAT $> 3 \times$ ULN og/eller total bilirubin $> 2 \times$ ULN), der blev indberettet samtidig med CRS (n=6) eller optrådte samtidig med sygdomsprogression (n=1).

Blandt de 25 patienter, der fik CRS af grad ≥ 2 efter Columvi, fik 22 (88,0 %) tocilizumab, 15 (60,0 %) fik kortikosteroider, og 14 (56,0 %) fik både tocilizumab og kortikosteroider. Ti patienter (40,0 %) fik ilt. Alle 6 patienter (24,0 %) med CRS af grad 3 eller 4 fik en enkelt vasopressor.

Indlæggelser som følge af patienter oplever CRS, efter administration af Columvi, forekom hos 22,1 % af patienterne, og den indberettede medianvarighed af indlæggelserne var 4 dage (interval: 2 til 15 dage).

Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin

CRS af enhver grad (efter ASTCT-kriterier) forekom hos 44,2 % af de patienter, der fik Columvi sammen med gemcitabin og oxaliplatin, med CRS af grad 1 indberettet hos 31,4 % af patienterne, CRS af grad 2 hos 10,5 % af patienterne og CRS af grad 3 hos 2,3 % af patienterne. CRS forekom mere end én gang hos 21,5 % (37/172) af patienterne, 30/37 patienter oplevede flere CRS-hændelser af grad 1. Der var ingen CRS-hændelser af grad 4 eller med dødelig udgang. CRS ophørte hos alle patienter undtagen én. Én patient afbrød behandlingen på grund af CRS.

Hos patienter med CRS var de mest almindelige manifestationer af CRS pyreksi (98,7 %), hypotension (22,4 %), kuldegysninger (17,1 %) og hypoxi (14,5 %). Hændelser af grad 3 eller højere associeret med CRS omfattede hypotension (6,6 %), hypoxi (5,3 %), pyreksi (3,9 %), kuldegysninger (1,3 %) og diarré (1,3 %).

CRS af enhver grad forekom hos 34,9 % af patienterne efter den første 2,5 mg-dosis Columvi på dag 8 af serie 1 med en mediantid til debut (fra start af infusion) på 12,6 timer (interval: 4,4 til 54,7 timer) og en medianvarighed på 19,8 timer (interval: 2,0 til 168,0 timer), hos 14,4 % af patienterne efter en 10 mg-dosis på dag 15 i serie 1 med en mediantid til debut på 22,8 timer (interval: 7,4 til 81,2 timer) medianvarighed på 10,6 timer (interval: 1,0 til 248,5 timer) og hos 9,3 % af patienterne efter en 30 mg-dosis i serie 2 med en mediantid til debut på 23,5 timer (interval: 14,7 til 33,4 timer) og en medianvarighed på 18,4 timer (interval: 8,3 til 137,0 timer). CRS blev indberettet hos 6,7 % af patienterne i cyklus 3 og hos 11,0 % af patienterne efter serie 3.

Grad ≥ 2 CRS forekom hos 10,5 % af patienterne efter første dosis Columvi (2,5 mg) med en mediantid til debut på 12,0 timer (interval: 4,4 til 30,5 timer) og en medianvarighed på 42,3 timer (interval: 3,5 til 143,7 timer). Størstedelen (14/18) af de patienter, der fik CRS af grad ≥ 2 , havde debut af CRS inden for 8 timer efter starten på den første dosis Columvi (2,5 mg) eller havde feber $\geq 1,5$ timer før debut af andre symptomer af grad ≥ 2 CRS. Efter en 10 mg-dosis Columvi på dag 15 i serie 1 faldt forekomsten af CRS af grad ≥ 2 til 1,8 % af patienterne med en mediantid til debut på 22,3 timer (interval: 7,4 til 22,8 timer) og en medianvarighed på 37,0 timer (interval: 34,8 til 248,5 timer). Der var ingen CRS-hændelser af grad ≥ 2 efter en 30 mg-dosis Columvi på dag 1 i serie 2. Tre patienter (2,0 %) havde grad ≥ 2 CRS efter serie 2 (alle grad 2-hændelser).

Blandt 172 patienter oplevede 2 patienter (1,2 %) forhøjede leverfunktionstests (ASAT og ALAT $> 3 \times \text{ULN}$), der blev indberettet samtidig med CRS.

Blandt 76 patienter med CRS af enhver grad blev 28 patienter (36,8 %) behandlet med tocilizumab, 39 patienter (51,3 %) blev behandlet med kortikosteroider, og 18 patienter (23,7 %) fik både tocilizumab og kortikosteroider.

Blandt de 22 patienter, der havde CRS af grad ≥ 2 efter Columvi, fik 16 (72,7 %) tocilizumab, 15 (68,2 %) fik kortikosteroider, og 12 (54,5 %) fik både tocilizumab og kortikosteroider. 11 patienter (50,0 %) fik ilt. Alle 4 patienter (18,2 %) med CRS af grad 3 fik en enkelt vasopressor.

Indlæggelser på grund af, at patienter oplevede CRS efter administration af Columvi, forekom hos 19,8 % af patienterne, og den indberettede mediane indlæggelsesvarighed var 5 dage (interval: 2 til 85 dage).

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom

Der blev rapporteret om ICANS, herunder af grad 3 og højere, i kliniske forsøg og ud fra erfaringer efter markedsføringen. De mest almindelige kliniske manifestationer af ICANS var forvirring, nedsat bevidsthedsniveau, desorientering, kramper, afasi og dysgrafi. På grundlag af de foreliggende data opstod neurologisk toksicitet samtidig med CRS i de fleste tilfælde.

Den observerede tid til debut af ICANS var 1-7 dage med en mediantid til debut på 2 dage efter den seneste dosis. Der blev kun indberettet få hændelser, som havde fundet sted mere end en måned efter påbegyndelsen af behandlingen med Columvi.

Alvorlige infektioner

Der blev indberettet alvorlige infektioner hos 15,9 % af patienter, der fik Columvi som monoterapi. De hyppigste alvorlige infektioner, der blev indberettet hos ≥ 2 % af patienterne, var sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) og COVID-19-pneumoni (2,8 %). Der blev indberettet infektionsrelaterede dødsfald hos 4,8 % af patienterne (på grund af sepsis, COVID-19-pneumoni og COVID-19). Fire patienter (2,8 %) oplevede alvorlige infektioner samtidig med neutropeni af grad 3 eller 4.

Der blev indberettet alvorlige infektioner hos 22,7 % af de patienter, der fik Columvi sammen med gemcitabin og oxaliplatin. De hyppigst indberettede alvorlige infektioner hos ≥ 2 % af patienterne var pneumoni (5,8 %), COVID-19 (4,7 %) og infektioner i de nedre luftveje (2,9 %). Der blev indberettet infektionsrelaterede dødsfald hos 3,5 % af patienterne (på grund af COVID-19, pneumoni, luftvejsinfektion og septisk shock). En patient (0,6 %) havde en alvorlig infektion (pneumoni) samtidig med grad 3 neutropeni.

Pneumonitis

Pneumonitis hændelser (undtagen pneumoni med infektiøs ætiologi) blev indberettet hos 2 patienter (1,2 %), som fik Columvi sammen med gemcitabin og oxaliplatin, som begge var dødelige. Mediantiden til debut af pneumonitis fra den første dosis Columvi var 168 dage (interval: 102 til 255 dage).

Colitis

Colitis (grad 4) blev rapporteret hos 1 patient (0,7 %), som fik Columvi-monoterapi, med tid til debut fra den første Columvi-dosis på 104 dage.

Colitis hændelser (undtagen infektiøs ætiologi) blev indberettet hos 4/172 patienter (2,3 %), som fik Columvi sammen med gemcitabin og oxaliplatin. To patienter (1,2 %) havde hændelser af grad 3. Mediantiden til debut af colitis fra den første dosis Columvi var 154 dage (interval: 115 til 187 dage).

Opportunistiske infektioner

CMV-hændelser blev rapporteret hos 6/467 patienter (1,3 %), der fik Columvi-monoterapi, hvoraf 1 patient (0,2 %) oplevede grad 3 CMV-choriooretinitis. Pneumocystis jiroveci-pneumoni blev rapporteret hos 4/467 patienter (0,9 %), hvoraf 3 (0,6 %) havde grad 3-hændelser.

Der blev indberettet tilfælde af CMV hos 11 patienter (6,4 %), der fik Columvi sammen med gemcitabin og oxaliplatin, og 1 patient (0,6 %) fik grad 3 CMV-viræmi. Oral candidiasis blev indberettet hos 3 patienter (1,7 %), som alle var grad 1-2 hændelser. Pneumocystis jiroveci pneumoni (grad 3) blev indberettet hos 1 patient (0,6 %), den samme patient med CMV-viræmi af grad 3. Borellia meningitis (grad 2) blev indberettet hos 1 patient (0,6 %).

Neutropeni

Neutropeni (herunder nedsat antal neutrofiler) blev indberettet hos 40,0 % af patienterne, og alvorlig neutropeni (grad 3 eller 4) blev indberettet hos 29,0 % af patienterne, som fik Columvi som monoterapi. Mediantiden til debut af første hændelse med neutropeni var 29 dage (interval: 1 til 203 dage). Længerevarende neutropeni (længere end 30 dage) forekom hos 11,7 % af patienterne. Størstedelen af patienterne med neutropeni (79,3 %) blev behandlet med G-CSF. Febril neutropeni blev indberettet hos 3,4 % af patienterne.

Tumorflare

Der blev indberettet tumorflare hos 11,7 % af patienterne, som fik Columvi som monoterapi, herunder tumorflare af grad 2 hos 4,8 % af patienterne og tumorflare af grad 3 hos 2,8 % af patienterne. Der blev indberettet tumorflare med involvering af lymfeknuder i hoved og hals med smerter og involvering af lymfeknuder i thorax med symptomer på åndenød som følge af udvikling af pleuraeffusion. De fleste tilfælde af tumorflare (16/17) opstod i løbet af serie 1, og der blev ikke indberettet om tumorflare efter serie 2. Mediantiden til debut af tumorflare af enhver grad var 2 dage (interval: 1 til 16 dage), og medianvarigheden var 3,5 dage (interval: 1 til 35 dage).

Blandt de 11 patienter med tumorflare af grad ≥ 2 fik 2 patienter (18,2 %) analgetika, 6 patienter (54,5 %) fik kortikosteroider og analgetika, herunder morfinderivater, 1 patient (9,1 %) fik kortikosteroider og antiemetika, og 2 patienter (18,2 %) krævede ikke behandling. Alle tilfælde af tumorflare forsvandt med undtagelse af hos en patient med grad ≥ 2 . Ingen patienter afbrød behandlingen på grund af tumorflare.

Tumorlysesyndrom

TLS blev indberettet hos 2 patienter (1,4 %), som fik Columvi som monoterapi og var af grad 3 i begge tilfælde. Mediantiden til TLS-debut var 2 dage, og medianvarigheden var 4 dage (interval: 3 til 5 dage).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer, og antistof-lægemiddel konjugater. ATC-kode: L01FX28

Virkningsmekanisme

Glofitamab er et bispecifikt monoklonalt antistof, der binder sig bivalent (med høj aviditet) til CD20, der udtrykkes på overfladen af B-celler, og monovalent til CD3 i T-celle-receptorkomplekset, der udtrykkes på overfladen af T-celler. Ved samtidig binding til CD20 på B-cellen og CD3 på T-cellen medierer glofitamab dannelsen af en immunologisk synapse med efterfølgende potent T-celleaktivering og -proliferation, sekretion af cytokiner og frigivelse af cytolytiske proteiner, der resulterer i celledød af CD20-udtrykkende B-celler.

Farmakodynamisk virkning

I studie NP30179 var B-cellerne hos 84 % (84/100) af patienterne allerede depleteret (<70 celler/ μ l) inden forbehandling med obinutuzumab. Andelen af patienter med B-celledepletteringen steg til 100 % (94/94) efter forbehandling med obinutuzumab inden opstart af behandling med Columvi, og antallet af B-celler forblev lavt under behandlingen med Columvi.

Under serie 1 (optrappingsdosis) blev der observeret forbigående stigninger i plasma IL-6-niveauerne 6 timer efter infusion af Columvi, som forblev forhøjet 20 timer efter infusionen og vendte tilbage til baseline før den næste infusion.

I studie GO41944 (STARGLO) var B-cellerne hos 63,9 % (115/180) af patienterne allerede depleteret (< 70 celler/ μ l) inden forbehandling med obinutuzumab. Andelen af patienter med B-celledepletteringen steg til 79,4 % (143/180) efter forbehandling med obinutuzumab, inden opstart af behandling med Columvi, og antallet af B-celler forblev lavt under behandlingen med Columvi.

Kardiel elektrofysiologi

I studie NP30179 havde 16/145 patienter, der blev eksponeret for Columvi, en QTc-værdi efter baseline > 450 ms. Alle undtagen én blev af investigatoren vurderet som værende uden klinisk betydning. Ingen patienter afbrød behandlingen på grund af QTc-forlængelse.

I studie GO41944 (STARGLO) havde 16/172 patienter, der blev eksponeret for Columvi, en QTc-værdi > 450 ms efter baseline. Ingen patienter afbrød behandlingen på grund af QTc-forlængelse.

Klinisk virkning og sikkerhed

Recidiverende eller refraktær DLBCL

Columvi som monoterapi

Et åbent, multicenter, multi-kohortestudie (NP30179) blev gennemført for at evaluere Columvi hos patienter med recidiverende eller refraktær B-celle non-Hodgkins lymfom. I den enkeltarmede DLBCL-kohorte (n=108) skulle patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL have fået mindst to tidligere systemiske behandlinger, herunder et anti-CD20 monoklonalt antistof og et antracyklin.

Patienter med FL3b og Richter-transformation kunne ikke inkluderes i studiet. Patienterne forventedes at have CD20-positiv DLBCL, men biomarkørkrav var ikke en del af inklusionskriterierne (se pkt. 4.4).

Studiet ekskluderede patienter med ECOG-performancestatus ≥ 2 , signifikant kardiovaskulær sygdom (hjertesygdom klasse III eller IV i henhold til New York Heart Association, myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder, ustabile arytmier eller ustabil angina), signifikant aktiv lungesygdom, nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 50 \text{ ml/min}$ med forhøjet serumkreatininniveau), aktiv autoimmun sygdom, der kræver immunsuppressiv behandling, aktive infektioner (dvs. kronisk aktiv EBV, akut eller kronisk hepatitis C, hepatitis B, hiv), progressiv multifokal leukoencefalopati, nuværende eller tidligere CNS-lymfom eller CNS-sygdom, tidligere makrofagaktiveringssyndrom/hæmophagocytisk lymfohistiocytose, forudgående allogene stamcelletransplantation, forudgående organtransplantation eller hepatiske transaminaser $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Alle patienter fik forbehandling med obinutuzumab i på dag 1 i serie 1. Patienterne fik 2,5 mg Columvi på dag 8 i serie 1, 10 mg Columvi på dag 15 i serie 1 og 30 mg Columvi på dag 1 i serie 2 i henhold til dosiseskaleringsplanen. Patienterne fortsatte med at få 30 mg Columvi på dag 1 i serie 3 til 12. Hver serie varede 21 dage. Patienterne fik median 5 serier med Columvi (interval: 1 til 13 serier), hvor 34,7 % fik 8 eller flere serier og 25,7 % fik 12 serier med Columvi-behandling.

De demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved baseline var: medianalder 66 år (interval: 21 til 90 år), hvoraf 53,7 % var 65 år eller ældre og 15,7 % var 75 år eller ældre, 69,4 % mænd, 74,1 % hvide, 5,6 % asiater og 0,9 % sorte eller afroamerikanere, 5,6 % latinamerikanere, og ECOG-performancestatus 0 (46,3 %) eller 1 (52,8 %). De fleste patienter (71,3 %) havde DLBCL, der ikke var specificeret på anden vis, 7,4 % havde DLBCL transformeret fra follikulært lymfom, 8,3 % havde høj-grad B-cellelymfom (HGBCL) eller en anden histologi transformeret fra follikulært lymfom, 7,4 % havde HGBCL og 5,6 % havde primært mediastinalt stort B-cellelymfom (PMBCL). Mediantallet for tidligere behandlingslinjer var 3 (interval: 2 til 7), hvor 39,8 % af patienterne havde fået 2 tidligere behandlingslinjer og 60,2 % havde fået 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. Alle patienter havde tidligere fået i kemoterapi (alle patienter havde fået behandling med akylatorer og 98,1 % af patienterne havde fået behandling med antracykliner), og alle patienter havde tidligere været i behandling med anti-CD20 monoklonalt antistof, 35,2 % af patienterne havde fået tidligere CAR T-cellebehandling, og 16,7 % af patienterne havde fået autolog stamcelletransplantation. De fleste patienter (89,8 %) havde refraktær sygdom, 60,2 % af patienterne havde primær refraktær sygdom, og 83,3 % af patienterne var refraktære over for den seneste forudgående behandling.

Det primære effektresultatmål var komplet respons (CR) som vurderet af en uafhængig review komité (IRC) ved hjælp af Lugano-kriterierne fra 2014. Den samlede medianvarighed af opfølgning var 15 måneder (interval: 0 til 21 måneder). De sekundære effektmål omfattede samlet responsrate (ORR), varighed af respons (DOR), varighed af komplet respons (DOCR) og tid til første komplette respons (TFCR) som vurderet af IRC.

Effektresultaterne er sammenfattet i tabel 8.

Tabel 8. Sammenfatning af effekt hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL

Effektendepunkter	Columvi N=108
Komplet respons	
Patienter med komplet respons, n (%)	38 (35,2)
95 % konfidensinterval	[26,24; 44,96]
Samlet responsrate	
Patienter med komplet respons eller delvist respons, n (%)	54 (50,0)
95 % konfidensinterval	[40,22; 59,78]
Varighed af komplet respons¹	
Median varighed af komplet respons, måneder [95 % konfidensinterval]	NE [18,4; NE]
Interval, måneder	0 ² –20 ²
12-måneders varighed af komplet respons, % [95% konfidensinterval] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Varighed af respons⁴	
Medianvarighed, måneder [95 % konfidensinterval]	14,4 [8,6; NE]
Interval, måneder	0 ² –20 ²
Tid til første komplette respons	
Median tid til første komplette respons, dage [95 % konfidensinterval]	42 [41; 47]
Interval, dage	31–308

NE=ikke estimerbar

Hypotesetest blev udført på det primære endepunkt for IRC-vurderet komplet respons-rate.

¹ Varighed af komplet respons defineres som datoen for første komplette respons indtil sygdomsprogression eller død uanset årsag.

² Censurerede observationer.

³ Hændelsesfrie rater baseret på Kaplan-Meier-estimer.

⁴ Varighed af respons defineres som datoen for første respons (komplet respons eller delvist respons) indtil sygdomsprogression eller død uanset årsag.

Medianopfølgning for DOR var 12,8 måneder (interval: 0 til 20 måneder).

Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin

Virkningen af Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (Columvi+GemOx) blev evalueret i studie GO41944 (STARGLO), et åbent, randomiseret, klinisk multicenterstudie med 274 patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, ikke nærmere specificeret (DLBCL NOS).

Studiet inkluderede patienter med DLBCL NOS, som kun havde fået én tidligere behandlingslinje, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller som havde fået ≥ 2 tidligere behandlinger. Patienter skulle have ECOG-performancestatus ≤ 2 , CrCL ≥ 30 ml/min, levertransaminaser $\leq 2,5 \times$ ULN, ingen signifikant kardiovaskulær sygdom (såsom hjertesygdom klasse III eller IV i henhold til New York Heart Association, myokardieinfarkt inden for de sidste 3 måneder, ustabile arytmier eller ustabil angina) og ingen aktuel eller tidligere CNS-lymfom eller CNS-sygdom, ingen aktiv autoimmun sygdom, der kræver immunosuppressiv behandling, ingen aktive infektioner (dvs. kronisk aktiv EBV, aktiv hepatitis B, hepatitis C) og ingen anamnese af følgende: HIV, progressiv multifokal leukoencefalopati, hæmofagocytisk lymfocytose, tidligere allogene stamcelletransplantation eller tidligere organtransplantation. Patienter med HGBCL, PMBCL eller med anamnese af transformation af indolent sygdom til DLBCL blev ekskluderet.

Patienter, der kun fik én tidligere behandlingslinje, blev ikke anset for at være kandidater til transplantation, hvis de opfyldte mindst ét af følgende kriterier: alder ≥ 70 år, ECOG-performancestatus 2, venstre ventrikels uddrivningsfraktion ≤ 40 %, utilstrækkeligt respons på substituerende behandling, tidligere autolog stamcelletransplantation, CrCl ≤ 45 ml/min, andre komorbiditeter eller kriterier, der udelukker brug af transplantation baseret på lokal standard for god praksis eller efter den forsøgsansvarlige læges, eller patientens afvisning af højdosis kemoterapi og/eller transplantation.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få Columvi+GemOx (N=183) eller rituximab i kombination med gemcitabin plus oxaliplatin (R-GemOx; N=91) i 8 serier, efterfulgt af yderligere 4 serier Columvi som monoterapi hos patienter i Columvi+GemOx-armen. Randomiseringen blev stratificeret efter antal tidligere systemiske behandlingslinjer for DLBCL (1 vs. ≥ 2) og resultatet af den sidste systemiske behandling (recidiverende versus refraktær).

I Columvi+GemOx-armen fik patienterne forbehandling med obinutuzumab på dag 1 i serie 1 efterfulgt af 2,5 mg Columvi på dag 8 i serie 1, 10 mg Columvi på dag 15 i serie 1 og 30 mg Columvi på dag 1 i serie 2 i henhold til doseringsplanen for optrapning. Patienterne fortsatte med at få 30 mg Columvi på dag 1 i serie 3 til 12. Gemcitabin (1.000 mg/m^2) og oxaliplatin (100 mg/m^2) blev administreret intravenøst på dag 2 i serie 1 og derefter på dag 1 i efterfølgende serier op til serie 8. Hver series varighed var 21 dage i begge arme. Patienterne modtog median 11 behandlingsserier med Columvi (interval: 1 til 13 behandlingsserier), 64,5 % fik 8 eller flere behandlingsserier, og 44,8 % fik 12 behandlingsserier med Columvi.

Demografi- og sygdomskaraktistika ved baseline var: medianalder 68 år (interval: 20 til 88 år) hvoraf 62,8 % var 65 år eller ældre og 23,7 % var 75 år eller ældre, 57,7 % mænd, 42 % hvide, 50 % asiater og 1,1 % sorte eller afroamerikanere, 5,8 % latinamerikanere og ECOG-performancestatus på 0 (43,3 %), 1 (46,6 %) eller 2 (11 %). De fleste af patienterne (62,8 %) havde tidligere fået 1 systemisk behandlingslinje, hvor 37,2 % af patienterne havde fået 2 eller flere tidligere behandlingslinjer. Alle patienter havde tidligere fået kemoterapi, og de fleste (98,5 %) havde tidligere været i behandling med anti-CD20 monoklonalt antistof, 7,7 % af patienterne havde tidligere fået CAR T-cellebehandling, og 4,0 % af patienterne havde fået autolog stamcelletransplantation. De fleste af patienterne (66,8 %) havde refraktær sygdom, 55,8 % af patienterne havde primær refraktær sygdom, og 60,6 % af patienterne var refraktære over for den seneste forudgående behandling. De hyppigste årsager til, at patienterne ikke blev anset for at være kandidater til transplantation, var alder (42,3 %), at patienten afslog højdosis kemoterapi og/eller transplantation (34,7 %) og utilstrækkelig respons på substituerende behandling (9,9 %).

Det primære effektresultat var samlet overlevelse (OS). På tidspunktet for den præspecificerede primære analyse blev der observeret en statistisk signifikant forbedring i OS hos patienter randomiseret til Columvi+GemOx-armen sammenlignet med patienter randomiseret til R-GemOx. (HR 0,59, 95 % KI: 0,40; 0,89, p-værdi=0,011). Median OS i R-GemOx-armen var 9,0 måneder (95 % KI: 7,3; 14,4) og blev ikke nået i Columvi+GemOx-armen (95 % KI: 13,8; NE). Der blev også observeret statistisk signifikante forbedringer i progressionsfri overlevelse (PFS) og CR-rate, vurderet af en IRC, med Columvi+GemOx i forhold til R-GemOx. Den mediane PFS var 12,1 måneder (95 % KI: 6,8; 18,3) i Columvi+GemOx-armen versus 3,3 måneder (95 % KI: 2,5; 5,6) i R-GemOx-armen (HR 0,37, 95 % KI: 0,25; 0,55; p-værdi<0,001). Andelen af patienter med komplet respons var 50,3 % med Columvi+GemOx versus 22,0 % med R-GemOx, en forskel på 28,3 % (p-værdi <0,001).

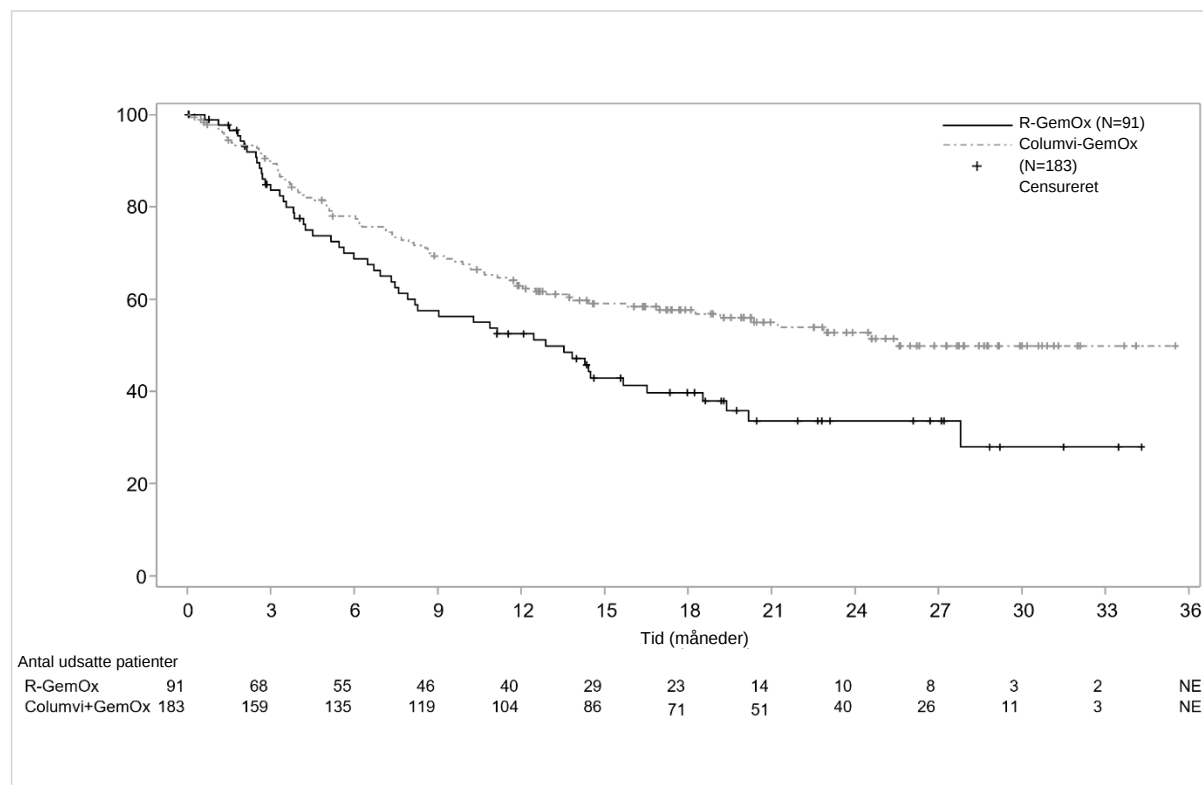
Resultaterne for samlet overlevelse, PFS og CR fra en opdateret analyse udført efter yderligere 10,5 måneders opfølgning fortsætter med at demonstrere fordele ved Columvi+GemOx i forhold til R-GemOx. De vigtigste resultater er anført i tabel 9. Kaplan-Meier kurver for OS og PFS fra den opdaterede analyse er vist i henholdsvis figur 1 og figur 2. En eksplorativ subgruppeanalyse på tidspunktet for den opdaterede analyse viste en samlet overlevelse-hazard ratio på 1,09 (95 % KI: 0,54, 2,18) og en PFS-hazard ratio på 0,84 (95 % KI: 0,44, 1,59) for patienter, der blev inkluderet i Europa.

Tabel 9. Virkning hos patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL behandlet med Columvi i kombination med gemcitabin og oxaliplatin (ITT)

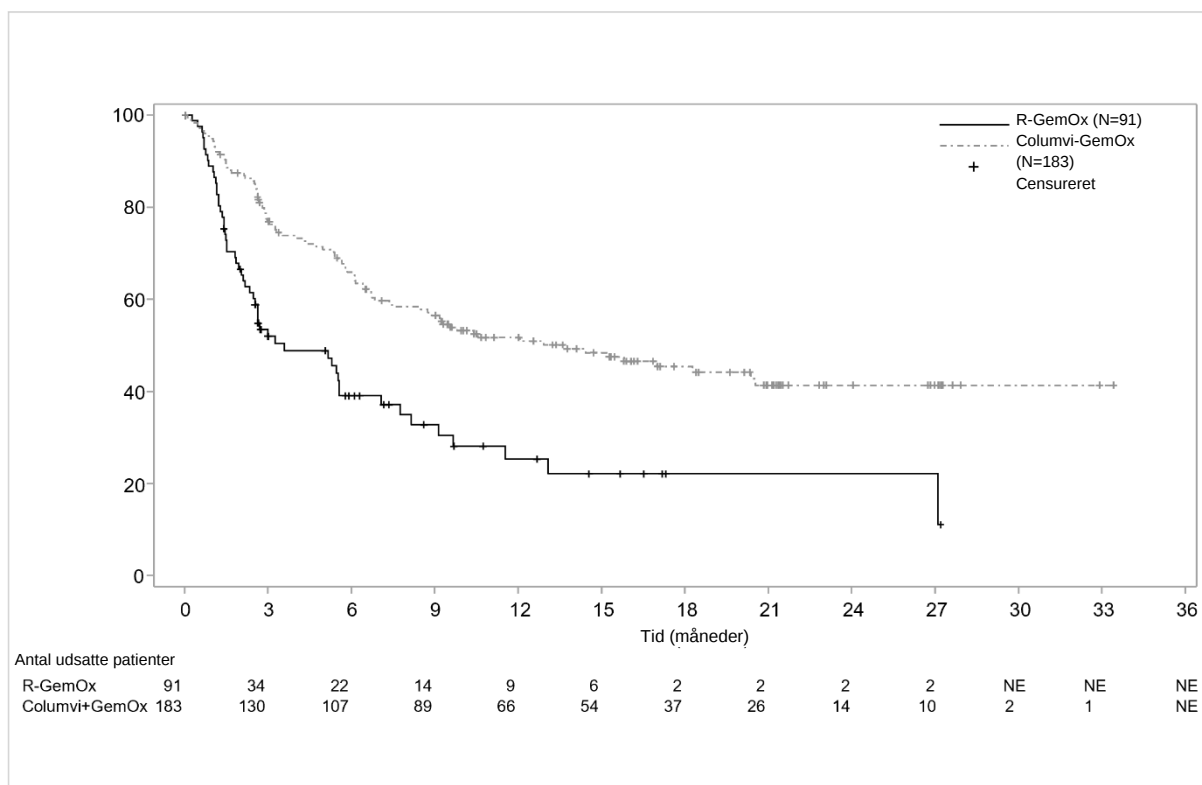
Virkningsendepunkt	Opdateret analyse (median observationstid=20,7 måneder)	
	Columvi+ GemOx N=183	R-GemOx N=91
Samlet overlevelse (OS)		
Antal dødsfald (%)	80 (43,7)	52 (57,1)
Median (95 % KI), måneder	25,5 (18,3; NE)	12,9 (7,9; 18,5)
HR (95 % KI)	0,62 (0,43; 0,88)	
Progressionsfri overlevelse - IRC-vurderet		
Antal (%) patienter med hændelser	90 (49,2)	54 (59,3)
Median (95 % KI), måneder	13,8 (8,7; 20,5)	3,6 (2,5; 7,1)
HR (95 % KI)	0,40 (0,28; 0,57)	
Komplet responsrate - IRC-vurderet		
Responderende patienter (%)	107 (58,5)	23 (25,3)
Forskel i responsrate (95 % KI) %	33,2 (20,9; 45,5)	
Objektiv responsrate - IRC-vurderet		
Responderende patienter (CR, PR) %	125 (68,3)	37 (40,7)
Forskel i responsrate (95 % KI) %	27,7 (14,7; 40,6)	

KI=konfidensinterval; HR=hazard ratio; NE=ikke estimerbar.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse i studie GO41944 (STARGLO, opdateret analyse, ITT)



Figur 2. Kaplan-Meier kurve over IRC-vurderet progressionsfri overlevelse i studie GO41944 (STARGLO, opdateret analyse; ITT)



Immunogenicitet

Ud af 608 patienter på tværs af studier var kun 4 patienter (0,7 %) negative for glofitamab-antistoffer ved baseline, og disse blev positive efter behandlingen. På grund af det begrænsede antal patienter med antistoffer over for glofitamab kan der ikke drages nogen konklusioner om en potentiel effekt af immunogenicitet på virkning eller sikkerhed.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Columvi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af modne B-celletumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Non-kompartmentelle analyser viser, at serumkoncentrationen af glofitamab når det maksimale niveau (C_{max}) ved afslutningen af infusionen og falder biekspontielt. Glofitamab udviser lineær og dosisproportionel farmakokinetik i det undersøgte dosisinterval (0,005 til 30 mg) og er uafhængig af tid.

Absorption

Columvi administreres som en intravenøs infusion. Den maksimale koncentration af glofitamab (C_{max}) blev nået ved afslutningen af infusionen.

Fordeling

Efter intravenøs administration var det centrale fordelingsvolumen 3,34 l, hvilket er tæt på det samlede serumvolumen. Det perifere fordelingsvolumen var 2,35 l.

Biotransformation

Omsætningen af glofitamab er ikke blevet undersøgt. Antistoffer elimineres primært ved katabolisme.

Elimination

Tidsdata for serumkoncentration af glofitamab beskrives ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk model med to kompartmenter og både tidsafhængig clearance og tidsvarierende clearance.

Den tidsafhængige clearancevej blev anslået til 0,633 l/dag og den oprindelige tidsvarierende clearancevej til 0,814 l/dag med et eksponentiel fald over tid ($K_{des} \sim 1,5/\text{dag}$). Den estimerede halveringstid fra oprindelig total clearance til den tidsafhængige clearance blev anslået til 0,471 dage.

Den effektive halveringstid i den lineære fase (dvs. efter at bidraget fra tidsvarierende clearance er faldet til en ubetydelig mængde) er 7,92 dage (95 % KI: 4,69; 11,90) baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse.

Særlige populationer

Ældre

Der blev ikke konstateret nogen forskelle i eksponeringen for glofitamab hos patienter på 65 år og derover og patienter under 65 år baseret på populationsfarmakokinetisk analyse.

Nyrefunktionsnedsættelse

Den populationsfarmakokinetiske analyse af glofitamab viste, at kreatininclearance ikke påvirker glofitamabs farmakokinetik. Glofitamabs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30 til < 90 ml/min) svarede til farmakokinetikken hos patienter med normal nyrefunktion. Columvi er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Leverfunktionsnedsættelse:

Populationsfarmakokinetiske analyser viste, at let nedsat leverfunktion ikke påvirker glofitamabs farmakokinetik. Glofitamabs farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > ULN til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT > ULN) svarede til farmakokinetikken hos patienter med normal leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Columvi er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion.

Betydning af alder, køn og kropsvægt

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i glofitamabs farmakokinetik baseret på alder (21 år til 90 år), køn og kropsvægt (31 kg til 148 kg).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke gennemført forsøg for at fastslå glofitamabs karcinogene og mutagene potentiale.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser hos dyr for at vurdere glofitamabs virkning.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke gennemført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos dyr for at vurdere glofitamabs virkning. På baggrund af den lave placental overførsel af antistoffer i første trimester, glofitamabs virkningsmekanisme (B-celledpletering, target-afhængig T-celleaktivering og

cytokinfrigivelse), de tilgængelige sikkerhedsdata for glofitamab og data om andre anti-CD20-antistoffer er risikoen for teratogenicitet lav. Langvarig B-celledepletering kan føre til øget risiko for opportunistisk infektion, som kan forårsage fostertab. Forbigående CRS i forbindelse med administration af Columvi kan også være skadeligt for fostret (se pkt. 4.6).

Systemisk toksicitet

I et studie med cynomolgusaber havde dyr med alvorlig CRS efter en enkelt intravenøs dosis glofitamab (0,1 mg/kg) uden forbehandling med obinutuzumab erosioner i mave-tarm-kanalen og inflammatoriske celleinfiltrater i milten og sinusoider i leveren og sporadisk i visse andre organer. Disse inflammatoriske celleinfiltrater var sandsynligvis sekundære til cytokininduceret immuncelleaktivering. Forbehandling med obinutuzumab resulterede i en dæmpning af glofitamab-induceret cytokinfrigivelse og relaterede bivirkninger ved at nedbringe antallet af B-celler i perifert blod og lymfoidt væv. Dette muliggjorde mindst 10 gange højere doser glofitamab (1 mg/kg) hos cynomolgusaber, hvilket resulterede i en $C_{\max}$ på op til 3,74 gange den humane $C_{\max}$ ved den anbefalede dosis på 30 mg.

Alle resultater med glofitamab blev betragtet som farmakologisk medierede virkninger og reversible. Der blev ikke gennemført forsøg af en varighed på over 4 uger, da glofitamab var stærkt immunogen hos cynomolgusaber og førte til tab af eksponering og tab af farmakologiske effekt.

Da alle recidiverende eller refraktære DLBCL-patienter, der skal behandles, tidligere har været udsat for anti-CD20-behandling, vil størstedelen sandsynligvis have lave cirkulerende B-celleniveauer på grund af resterende virkninger af tidligere anti-CD20-behandling, før behandling med obinutuzumab. Derfor kan dyremodellen uden tidligere rituximab (eller anden anti-CD20) behandling ikke fuldt ud afspejle den kliniske kontekst.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidinhydrochlorid-monohydrat
Methionin
Sukrose
Polysorbat 20 (E432)
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

30 måneder.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i højst 72 timer ved 2 °C til 8 °C og 24 timer ved 30 °C efterfulgt af en maksimal infusionstid på 8 timer.

Af mikrobiologiske hensyn skal den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør

normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Columvi 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2,5 ml koncentrat til infusionsvæske i et 6 ml hætteglas (farveløst type I-glas) med prop (butylgummi).
Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

Columvi 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 ml koncentrat til infusionsvæske i et 15 ml hætteglas (farveløst type I-glas) med prop (butylgummi).

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fortyndede opløsning af Columvi kan administreres som intravenøs infusion i posen (alle doser) eller som intravenøs infusion i sprøjten (kun 2,5 mg dosis).

Fortyndingsvejledning

- Columvi indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug.
- Columvi skal fortyndes af sundhedspersoner ved brug af aseptisk teknik forud for intravenøs administration.
- Hætteglasset med Columvi skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Columvi er en farveløs, klar opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Klargøring af intravenøs infusionspose

- Træk den relevante mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, som beskrevet i tabel 10, ud af infusionsposen ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte, og kassér det.
- Træk den krævede mængde af Columvi-koncentrat ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyle og sprøjte og fortynd i infusionsposen (se tabel 10). Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.
- Den endelige koncentration af glofitamab efter fortynding skal være 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.
- Vend forsigtigt infusionsposen for at blande opløsningen uden at den skummer for meget. Må ikke rystes!
- Undersøg infusionsposen for partikler og kassér, hvis der findes partikler.
- Inden den intravenøse infusion påbegyndes skal indholdet i infusionsposen have stuetemperatur (25 °C).

Tabel 10. Fortynding af Columvi til intravenøs infusionspose

Dosis af Columvi, der skal indgives	Størrelse infusionspose	Mængde af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, der skal udtages og kasseres	Mængde Columvi-koncentrat, der skal tilsættes
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

Klargøring af intravenøs sprøjteinfusion (kun 2,5 mg dosis)

Anvend en to-sprøjte metode med en konnektor til at klargøre dosis. Det endelige volumen af den fortyndede opløsning er 25 ml.

- Træk 22,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning fra en infusionspose op i en sprøjte af passende størrelse (f.eks. 30 ml).
- Træk 2,5 ml Columvi-koncentrat fra hætteglasset op i en anden sprøjte ved hjælp af en steril kanyler. Eventuel overskydende opløsning i hætteglasset kasseres.
- Sæt en konnektor på de to sprøjter, og overfør Columvi-koncentratet til sprøjten, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning. Efter fortynding skal den endelige gloytamab-koncentration være 0,1 mg/ml.
- Afmonter sprøjterne. Træk luft ind i sprøjten med den fortyndede Columvi-opløsning, og luk.
- Vend forsigtigt sprøjten for at blande opløsningen for at undgå, at der dannes skum. Må ikke rystes.
- Fjern luftbobler fra sprøjten før administration.

Administration

Må kun administreres som en intravenøs infusion.

Må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusinjektion.

Administrer som en intravenøs infusion gennem en dertil egnet infusionsslange med en intravenøs infusionspumpe eller intravenøs sprøjtepumpe, over maksimalt 8 timer.

Når Columvi-infusionsposen eller -sprøjten er tom, skal det sikres, at hele dosis Columvi er administreret, ved at skylle infusionsslangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning ved brug af en infusionspose eller sprøjte. Fortsæt infusionen med samme hastighed iht. Tabel 2.

Uforligeligheder

Der må kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske til at fortynde Columvi, da andre opløsningsmidler ikke er undersøgt.

Columvi er, når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, forligeligt med intravenøse infusionsposer bestående af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE), polypropylen (PP) eller polyolefin. Ved fortynding med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske er Columvi forligeligt med intravenøse infusionsposer bestående af PVC. Når det er fortyndet med natriumchlorid

9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, er Columvi forligeligt med sprøjter bestående af PP.

Der er ikke observeret uforlideligheder med infusionssæt med produktkontaktflader af polyurethan (PUR), PVC, PE, polybutadiene (PBD), polyetherurethan (PEU), polycarbonat (PC), silikone, polytetrafluoroethylen (PTFE) eller acrylnitril-butadien-styren (ABS), og in-line filtermembraner af polyethersulfon (PES) eller polysulfon. Anvendelse af in-line-filtermembraner er valgfri.

Bortskaffelse

Hætteglasset med Columvi er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. juli 2023
Dato for seneste fornyelse: 8. maj 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Roche Diagnostics GmbH.
Nonnenwald 2,
82377 Penzberg,
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger:

Inden anvendelse af Columvi i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Formålet med uddannelsesprogrammet er:

- at informere lægerne om at udlevere et patientkort til hver enkelt patient og oplyse patienten om indholdet, som omfatter en liste over symptomer på CRS og ICANS for at tilskynde patienten til at handle, herunder at søge øjeblikkelig lægehjælp, i tilfælde af CRS og/eller ICANS.
- at tilskynde patienten til at handle, herunder at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der opstår symptomer på CRS og/eller ICANS.
- at informere lægerne om risikoen for tumorflare og manifestationer heraf.

I hver medlemsstat, hvor Columvi markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere eller anvende Columvi, har adgang til/får udleveret en brochure til sundhedspersoner, som indeholder:

- En beskrivelse af tumorflare, og information om tidlig opdagelse, rigtig diagnosticering og overvågning af tumorflare.
- En påmindelse om at udlevere et patientkort til hver enkelt, som indeholder en liste over symptomer på CRS og ICANS for at tilskynde patienten til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

Alle patienter, som får Columvi, skal have udleveret et kort, som indeholder følgende:

- Kontaktoplysninger på den ordinerende læge
- Liste over CRS og ICANS-symptomer, der skal tilskynde patienten til at handle, herunder til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de opstår.
- Instruktioner om, at patienten altid skal have patientkortet på sig og vise det til sundhedspersoner, der er involveret i patientens behandling (dvs. sundhedspersoner i akutmodtagelser osv.).
- Information til sundhedspersoner, der behandler patienten, om, at behandling med Columvi er forbundet med risiko for CRS og ICANS.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Columvi 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
glofitamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas på 2,5 ml indeholder 2,5 mg glofitamab i en koncentration på 1 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Histidin, histidinhydrochlorid-monohydrat, methionin, sukrose, polysorbat 20, vand til injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2,5 mg/2,5 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding

Til engangsbrug

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1742/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Columvi 2,5 mg sterilt koncentrat til infusionsvæske, opløsning
glofitamab
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,5 mg/2,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Columvi 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
glofitamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas på 10 ml indeholder 10 mg glofitamab i en koncentration på 1 mg/mL.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Histidin, histidinhydrochlorid-monohydrat, methionin, sukrose, polysorbat 20, vand til injektionsvæske. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
10 mg/10 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter fortynding
Til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke rystes

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1742/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Columvi 10 mg sterilt koncentrat til infusionsvæske, opløsning
glofitamab
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

i.v. efter fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Columvi 2,5 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning Columvi 10 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning glofitamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
 - Du vil få udleveret et patientkort af lægen. Læs det omhyggeligt og følg vejledningen på kortet. Hav altid patientkortet på dig.
 - Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du besøger dem, eller hvis du kommer på hospitalet.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Columvi
3. Sådan får du Columvi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Columvi?

Columvi er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof glofitamab.

Hvad anvendes Columvi til?

Columvi anvendes til behandling af voksne med en kræftsygdom kaldet "diffust storcellet B-celle-lymfom" (DLBCL). Columvi kan gives alene (som monoterapi) eller sammen med kemoterapi.

- Columvi gives alene, når kræften er vendt tilbage (tilbagefald) eller ikke responderede på tidligere behandlinger (refraktær) og du har fået to eller flere tidligere behandlinger.
- Columvi gives sammen med lægemidlerne gemcitabin og oxaliplatin, når kræften er vendt tilbage (recidiveret) eller ikke har reageret på tidligere behandlinger (refraktær), og når du ikke kan få en stamcelletransplantation.

Diffust storcellet B-celle lymfom er en kræftsygdom i en del af dit immunsystem (kroppens forsvar).

- Den påvirker en type hvide blodlegemer, der kaldes "B-celler".
- Ved DLBCL formerer B-cellerne sig ukontrolleret og ophober sig i vævet.

Hvordan virker Columvi

- Det aktive stof i Columvi, glofitamab, er et bispecifikt monoklonalt antistof, en type protein, der binder sig to specifikke steder i kroppen. Det binder sig til et specifikt protein på overfladen af

B-celler, herunder også de ondartede B-celler, og også til et andet protein på overfladen af "T-celler" (en anden type hvide blodlegemer). Dette aktiverer T-cellerne og får dem til at formere sig. Dette forårsager en hurtig nedbrydning af B-cellerne, herunder de ondartede celler.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Columvi

Få ikke Columvi

- hvis du er allergisk over for glofitamab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du er allergisk over for obinutuzumab, et andet lægemiddel, som du har fået, før du påbegynder behandlingen med Columvi (se også afsnit 3 "Sådan får du Columvi") eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel

Hvis du er i tvivl om ovenstående gælder for dig, skal du tale med lægen eller sygeplejersken, før du får Columvi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Columvi, hvis

- du har en infektion
- du har haft en langvarig infektion (kronisk) eller en infektion, der bliver ved med at komme tilbage (tilbagevendende)
- du har eller har haft problemer med nyrer, lever eller hjerte
- du ved, at du skal have en vaccine i den nærmeste fremtid.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen, før du får Columvi.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger.

Nogle bivirkninger af Columvi er alvorlige og kan være livstruende. De kan opstå når som helst under behandlingen med Columvi.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af nedenstående bivirkninger, mens du får Columvi. Symptomerne på hver enkelt bivirkning er anført i afsnit 4.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom:** en overdreven inflammatorisk tilstand, der er forbundet med medicin, der stimulerer T-celler, karakteriseret ved feber og svækkelse af flere organer i kroppen. Cytokinfrigivelsessyndrom sker oftest i serie 1 efter Columvi er givet (se afsnit 3 "Sådan får du Columvi"). Tæt monitorering er nødvendig. Før hver infusion kan du få medicin, som hjælper med at mindske eventuelle bivirkninger af cytokinfrigivelsessyndrom.
- **Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom:** Virkninger på nervesystemet. Symptomerne omfatter forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive-og/eller talebesvær. Der er behov for nøje overvågning.
- **Tumorlysesyndrom:** nogle mennesker kan få usædvanlige niveauer af nogle salte i blodet (for eksempel kalium og urinsyre) – forårsaget af den hurtige nedbrydning af kræftceller under behandlingen. Lægen eller sygeplejersken vil tage blodprøver for at kontrollere for denne tilstand. Før hver infusion skal du være velhydreret, og du kan få medicin, der kan hjælpe med at reducere et højt niveau af urinsyre. Dette kan hjælpe med at reducere mulige bivirkninger af tumorlysesyndrom.
- **Tumorflare:** en reaktion på visse former for medicin, som virker på immunsystemet, hvorved kræftsygdommen bliver/synes at blive værre.
- **Infektioner:** Du kan få tegn på infektion, som kan variere afhængigt af, hvor i kroppen infektionen er.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får, eller tror at du har, et eller flere af ovennævnte symptomer: Lægen kan:

- give dig andre lægemidler for at mindske symptomerne og forebygge komplikationer
- stoppe din behandling i en kortere periode eller
- stoppe din behandling helt.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at Columvi ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Columvi

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du tager, for nylig har taget eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette omfatter også håndkøbsmedicin og naturmedicin.

Graviditet og prævention

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Du må ikke få Columvi, hvis du er gravid. Det skyldes, at Columvi muligvis kan skade dit ufødte barn.
- Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du er i behandling med Columvi og i 2 måneder efter sidste dosis.
- Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Columvi, skal du straks fortælle det til lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du får Columvi og i mindst 2 måneder efter sidste dosis. Dette skyldes, at man ikke ved, om dette lægemiddel kan udskilles i modermælken og skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Columvi har indflydelse på din evne til at køre bil, cykle eller bruge værktøj eller maskiner.

Du må ikke køre bil, betjene værktøj eller betjene maskiner i mindst 48 timer efter hver af de første to doser Columvi, eller hvis du får symptomer på immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (f.eks. forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive og/eller talebesvær) og/eller symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom (f.eks. feber, hurtig puls, svimmelhed, kuldegysninger eller åndenød). Hvis du på nuværende tidspunkt har sådanne symptomer, skal du undgå disse aktiviteter og kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Se afsnit 4 for mere information om bivirkninger.

Columvi indeholder polysorbater

Dette lægemiddel indeholder 1,25 mg polysorbat 20 pr. 2,5 ml hætteglas og 5 mg polysorbat 20 pr. 10 ml hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du Columvi

Du vil få Columvi på et hospital eller en klinik under tilsyn af en læge med erfaring i kræftbehandling.

Lægemidler som gives før behandling med Columvi

- **Syv dage før behandlingen med Columvi påbegyndes**, får du et andet lægemiddel, obinutuzumab, for at nedbringe antallet af B-celler i blodet, hvilket kan forhindre cytokinfrigivelsessyndrom.
- **30 til 60 minutter, før du får Columvi**, kan du få andre lægemidler (præmedicinering), som kan reducere reaktioner i forbindelse med cytokinfrigivelsessyndrom. Disse lægemidler kan omfatte:
 - Et kortikosteroid som f.eks. dexamethason
 - Febernedsættende medicin som f.eks. paracetamol
 - Et antihistamin som f.eks. diphenhydramin

Hvor meget og hvor ofte du vil få Columvi

Du kan få op til 12 behandlingsserier med Columvi.

Hver serie varer 21 dage. I de første to serier vil lægen påbegynde behandlingen med Columvi ved en lav dosis og gradvist øge den til den fulde dosis.

En typisk tidsplan er vist nedenfor.

Serie 1: Dette omfatter en forbehandling og 2 lave doser Columvi i løbet af de 21 dage:

- Dag 1 - Forbehandling med obinutuzumab
- Dag 8 - Første dosis Columvi på 2,5 mg
- Dag 15 - Mellemliggende dosis Columvi på 10 mg

Serie 2 til serie 12: Der vil kun være én dosis på de 21 dage:

- Dag 1 - fuld dosis Columvi på 30 mg

Indgivelse af Columvi og overvågning

Columvi gives som et drop i en blodåre (intravenøs infusion). Lægen vil overvåge dig under alle Columvi infusioner og justere den tid, der er nødvendig for at give infusionen, afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen.

- Din første infusion vil blive givet over 4 timer. Når Columvi gives alene vil lægen overvåge dig nøje under den første infusion og i 10 timer efter afsluttet infusion. Når Columvi gives sammen med lægemidlerne gemcitabin og oxaliplatin, vil lægen overvåge dig nøje under den første infusion og i 4 timer efter infusionen er afsluttet. Dette er for at holde øje med eventuelle tegn eller symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom.
- Ved de efterfølgende infusioner kan lægen kræve, at du overvåges efter infusionen afsluttet infusion. Dette er nødvendigt, hvis du har haft moderat eller svært cytokinfrigivelsessyndrom med den tidligere dosis.
- Hvis du ikke har cytokinfrigivelsessyndrom efter 3 doser, kan lægen give dig de efterfølgende infusioner over 2 timer.

Hvis du glemmer at få en dosis Columvi

Hvis du glemmer en aftale, skal du med det samme lave en ny aftale. For at behandlingen skal være fuldt effektiv, er det meget vigtigt ikke at gå glip af en dosis.

Før du stopper behandlingen med Columvi

Tal med lægen, inden du stopper med behandlingen. Dette skyldes, at det kan gøre din tilstand værre at stoppe behandlingen.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl lægen med det samme, hvis du får en eller flere af de alvorlige bivirkninger, der er anført nedenfor – du kan have brug for akut medicinsk behandling.

- **Cytokinfrigivelsessyndrom (meget almindelig):** Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, feber, hurtig puls, svimmelhed eller omtågethed, kvalme, hovedpine, kløen, forvirret tilstand, kuldegysninger, åndenød
- **Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (almindeligt):** Symptomer kan omfatte, men er ikke begrænset til, forvirring, desorientering, følelse af at være mindre vågen, krampeanfald eller skrive- og/eller talebesvær
- **Infektioner (meget almindelig):** Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, feber, kuldegysninger, åndedrætsbesvær, brændende smerter under vandladning
- **Tumorflare (meget almindelig):** Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, ømme, hævede lymfekirtler, brystsmerter, besværet vejrtrækning, smerter på tumorstedet
- **Tumorlysesyndrom (almindelig):** Symptomerne kan omfatte, men er ikke begrænset til, svaghed, åndenød, forvirring, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, eller hvis de forværres:

Columvi anvendt alene

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold målt i blodprøver af:
 - neutrofiler (en type hvide blodlegemer, neutropeni), som kan forårsage feber eller symptomer på en infektion
 - røde blodlegemer (anæmi), som kan forårsage træthed, utilpashed og bleg hud
 - blodplader (en type blodlegeme, trombocytopeni), som kan forårsage blå mærker eller blødninger
- feber
- lavt indhold målt i blodprøver af:
 - fosfat, magnesium, calcium eller kalium
- udslæt
- forstoppelse
- diarré
- kvalme
- virusinfektioner, som f.eks. lungeinfektion, helvedesild
- hovedpine

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- lavt indhold af natrium målt i blodprøver, hvilket kan forårsage træthed, muskeltrækninger eller kramper
- forhøjet indhold målt i blodprøver af leverenzymen og bilirubin (gult stof i blodet), hvilket kan forårsage gulfarvning af hud eller øjne og mørk urin
- bakterieinfektioner, som f.eks. urinvejsinfektion, infektion i eller omkring maven
- svampeinfektion
- infektioner i næse og svelg (infektion i de øvre luftveje)

- infektioner i lungerne, som f.eks. bronkitis eller lungebetændelse (infektion i de nedre luftveje), som kan forårsage feber, hoste og vejrtrækningsbesvær
- blodforgiftning (sepsis), som kan forårsage feber, kuldegysninger og forvirring
- lavt indhold, målt i blodprøver, af lymfocytter (en type hvide blodlegemer, lymfopeni), som kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektioner
- feber med et lavt antal neutrofile granulocytter (febril neutropeni)
- opkastning
- blødning i maven eller tarmen (gastrointestinal blødning), som kan forårsage sort afføring eller blod i opkast
- forvirring
- rysten
- søvnighed

Ualmindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- hævelse af rygmærken (myelitis), som kan forårsage muskelsvaghed eller følelsesløshed
- betændelse i tyktarmen (colitis), som kan give mavesmerter, blodig afføring og trang til afføring

Columvi anvendt i kombination med lægemidler mod kræft

Meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- nedsatte niveauer, målt i blodprøver, af:
 - blodplader (en type blodceller, trombocytopeni), som kan forårsage blå mærker eller blødning
 - neutrofiler (en type hvide blodlegemer, neutropeni), som kan forårsage feber eller symptomer på en infektion
 - røde blodlegemer (anæmi), som kan forårsage træthed, utilpashed og bleg hud
 - lymfocytter (en type hvide blodlegemer, lymfopeni), der kan påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektioner
- kvalme
- følelsesløshed, prikken, en brændende fornemmelse, smerte, ubehag eller svaghed og/eller gangbesvær (perifer neuropati)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzzymer i blodprøver
- udslæt
- feber
- opkastning
- smerter i muskler og knogler
- mavesmerter
- forstoppelse
- lave niveauer af kalium (hypokaliæmi) eller natrium (hyponatriæmi) i blodprøver
- COVID-19-infektion forårsaget af en virus kaldet coronavirus (SARS-CoV-2)
- lungeinfektion (pneumoni), som kan forårsage feber, hoste og åndedrætsbesvær
- luftvejsinfektioner, såsom løbende næse, ondt i halsen, bihulebetændelse og forkølelse

Almindelig (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- lavt indhold af magnesium, calcium eller fosfat i blodprøver
- nye eller tilbagevendende virusinfektioner, såsom helvedesild og cytomegalovirusinfektion
- bakterieinfektioner, såsom urinvejsinfektion
- blodforgiftning (sepsis), som kan forårsage feber, kuldegysninger og forvirring
- svampeinfektion
- forhøjet niveau af bilirubin i blodet, hvilket kan forårsage gulfarvning af hud og øjne
- feber med lavt niveau af neutrofiler (en type hvide blodlegemer)
- betændelse i tyktarmen (colitis), som kan give mavesmerter, blodig afføring og trang til afføring

- betændelse i bugspytkirtlen
- lungebetændelse (pneumonitis), som kan forårsage hoste og åndedrætsbesvær

Ikke almindelige: forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter:

- skælven
- forhøjet niveau af leverenzymmer (vist ved tests), som kan være tegn på leverbetændelse
- lungeinfektion (pneumocystis jiroveci pneumoni)

Fortæl lægen med det samme, hvis du får en eller flere af ovenstående bivirkninger, eller hvis de forværres.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for at opbevare og bortskaffe ubrugt produkt korrekt. Følgende oplysninger er beregnet til sundhedspersoner.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Brug ikke lægemidlet, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder partikler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Columvi indeholder

- Det aktive stof er glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Hvert hætteglas indeholder 2,5 milligram glofitamab (i 2,5 ml koncentrat) i en koncentration på 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Hver hætteglas indeholder 10 milligram glofitamab (i 10 ml koncentrat) i en koncentration på 1 mg/ml
- De øvrige indholdsstoffer er: histidin, histidinhydrochlorid-monohydrat, methionin, sukrose, polysorbat 20 (E432) og vand til injektion. (se afsnit 2 "Columvi indeholder polysorbater").

Udseende og pakningsstørrelser

Columvi, koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en farveløs, klar opløsning i et hætteglas.

Hver pakning med Columvi indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Den fortyndede opløsning af Columvi kan administreres som intravenøs infusion i posen (alle doser) eller som intravenøs infusion i sprøjten (kun 2,5 mg dosis).

Columvi skal administreres som en intravenøs infusion gennem en dertil egnet infusionsslange. Det må ikke gives som intravenøs stød- eller bolusinjektion.

For instruktioner om fortynding af Columvi før administration, se nedenfor.

Fortyndingsvejledning

- Columvi indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug.
- Columvi skal fortyndes af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik forud for intravenøs administration.
- Ryst ikke hætteglasset. Hætteglasset med Columvi skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Columvi er en farveløs, klar opløsning. Kassér hætteglasset, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller indeholder synlige partikler.

Klargøring af intravenøs infusionspose

- Træk den relevante mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, som beskrevet i tabel 1, ud af infusionsposen ved hjælp af en steril kanyler og sprøjte, og kassér det.
- Træk den krævede mængde af Columvi-koncentrat ud af hætteglasset ved hjælp af en steril kanyler og sprøjte og fortynd i infusionsposen (se tabel 1 nedenfor). Kassér eventuel ubrugt opløsning, der er tilbage i hætteglasset.
- Den endelige glofitamabkoncentration efter fortynding skal være 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.
- Vend forsigtigt infusionsposen for at blande opløsningen uden at den skummer for meget. Må ikke rystes!
- Undersøg infusionsposen for partikler og kassér, hvis der findes partikler.
- Inden den intravenøse infusion påbegyndes skal indholdet i infusionsposen have stuetemperatur (25 °C).

Tabel 1. Fortynding af Columvi til intravenøs infusionspose

Dosis af Columvi, der skal indgives	Størrelse af infusionspose	Volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, der skal udtages og kasseres	Mængde Columvi-koncentrat, der skal tilsættes
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

Klargøring af intravenøs sprøjteinfusion (kun 2,5 mg dosis)

Anvend en to-sprøjte metode med en konektor til at klargøre dosis. Det endelige volumen af den fortyndede opløsning er 25 ml.

- Træk 22,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning fra en infusionspose op i en sprøjte af passende størrelse (f.eks. 30 ml).

- Træk 2,5 ml Columvi-koncentrat fra hætteglasset op i en anden sprøjte ved hjælp af en steril kanyler. Eventuel overskydende opløsning i hætteglasset kasseres.
- Sæt en konektor på de to sprøjter, og overfør Columvi-koncentratet til sprøjten, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning. Efter fortynding skal den endelige glofitamab-koncentration være 0,1 mg/ml.
- Afmonter sprøjterne. Træk luft ind i sprøjten med den fortyndede Columvi-opløsning, og luk.
- Vend forsigtigt sprøjten for at blande opløsningen for at undgå, at der dannes skum. Må ikke rystes.
- Fjern luftbobler fra sprøjten før administration.

Administration

Må kun administreres som en intravenøs infusion.

Må ikke administreres som en intravenøs stød- eller bolusinjektion.

Administrer som en intravenøs infusion gennem en dertil egnet infusionsslange med en intravenøs infusionspumpe eller intravenøs sprøjtepumpe, over maksimalt 8 timer.

Når Columvi-infusionsposen eller -sprøjten er tom, skal det sikres, at hele dosis Columvi er administreret, ved at skylle infusionsslangen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning ved brug af en infusionspose eller sprøjte. Fortsæt infusionen med samme hastighed iht. Tabel 1.

Uforligeligheder

Der må kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske til at fortynde Columvi, da andre opløsningsmidler ikke er undersøgt.

Columvi er, når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, forligeligt med intravenøse infusionsposer bestående af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE), polypropylen (PP) eller polyolefin. Ved fortynding med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske er Columvi er forligeligt med intravenøse infusionsposer bestående af PVC.

Når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning er Columvi forligeligt med sprøjter bestående af PP.

Der er ikke observeret uforligeligheder med infusionssæt med produktkontaktflader af polyurethan (PUR), PVC, PE, polybutadiene (PBD), polyetherurethan (PEU), polycarbonat (PC), silikone, polytetrafluoroethylen (PTFE) eller acrylnitril-butadien-styren (ABS) og in-line filtermembraner af polyethersulfon (PES) eller polysulfon. Anvendelse af in-line-filtermembraner er valgfri.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i højst 72 timer ved 2 °C til 8 °C og 24 timer ved 30 °C efterfulgt af en maksimal infusionstid på 8 timer.

Af mikrobiologiske hensyn skal den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Bortskaffelse

Columvi er kun beregnet til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.