

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Columvi 2,5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Columvi 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Columvi 2,5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 2,5 ml koncentrat innehåller 2,5 mg glofitamab i koncentrationen 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 10 mg glofitamab i koncentrationen 1 mg/ml.

Glofitamab är en humaniserad bispecifik monoklonal CD20/CD3-antikropp producerad i CHO-celler (äggstocksceller från kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Färglös, klar lösning med pH 5,5 och osmolalitet 270-350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Columvi som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Columvi får endast administreras under överinseende av läkare som har erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter och som har tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera svåra reaktioner i samband med cytokinfrisättningsyndrom (CRS).

Minst 1 dos tocilizumab för användning i händelse av CRS måste finnas tillgänglig innan Columvi infunderas i cykel 1 och 2. Ytterligare en dos tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen tocilizumab har använts (se avsnitt 4.4).

Förbehandling med obinutuzumab

Alla patienter i studie NP30179 fick en engångsdos på 1 000 mg obinutuzumab som förbehandling dag 1 i cykel 1 (7 dagar innan behandlingen med Columvi inleds) för att minska antalet cirkulerande och lymfoida B-celler (se tabell 2, *Fördröjda eller missade doser*, och avsnitt 5.1).

Obinutuzumab administrerades som en intravenös infusion med 50 mg/timme. Infusionshastigheten ökades i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

Se förskrivningsinformationen för obinutuzumab för fullständig information om premedicinering, beredning, administrering och hantering av biverkningar av obinutuzumab.

Premedicinering och profylax

Profylax mot cytokinfrisättningssyndrom

Columvi ska ges till väl uppvätskade patienter. Rekommenderad premedicinering mot CRS (se avsnitt 4.4) beskrivs i tabell 1.

Tabell 1. Premedicinering före infusion av Columvi

Behandlingscykel (dag)	Patienter som behöver premedicinering	Premedicinering	Administrering
Cykel 1 (dag 8, dag 15), Cykel 2 (dag 1), Cykel 3 (dag 1)	Alla patienter	Intravenös glukokortikoid ¹	Slutförd minst 1 timme före infusionen med Columvi
		Oralt analgetikum/antipyretikum ²	Minst 30 minuter före infusionen med Columvi
		Antihistamin ³	
Alla efterföljande infusioner	Alla patienter	Oralt analgetikum/antipyretikum ²	Minst 30 minuter före infusionen med Columvi
		Antihistamin ³	
	Patienter som drabbats av CRS vid föregående dosen	Intravenös glukokortikoid ^{1,4}	Slutförd minst 1 timme före infusionen med Columvi

¹ 20 mg dexametason eller 100 mg prednison/prednisolon eller 80 mg metylprednisolon.

² Till exempel 1 000 mg paracetamol.

³ Till exempel 50 mg difenhydramin.

⁴ Administreras i tillägg till den premedicinering som måste ges till alla patienter.

Dosering

Doseringen av Columvi inleds med ett doseringsschema med stegvis upptrappning (utformat för att minska risken för CRS) som leder till den rekommenderade dosen 30 mg.

Upptrappningsschema för dosering av Columvi

Columvi måste administreras som en intravenös infusion enligt dosupptrappningsschemat som leder till den rekommenderade dosen 30 mg (vilket visas i tabell 2), efter att förbehandlingen med obinutuzumab slutförts dag 1 i cykel 1. Varje cykel varar 21 dagar.

Tabell 2. Dosupptrappningsschema för monoterapi med Columvi för patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL

Behandlingscykel, dag		Dos av Columvi	Infusionstid
Cykel 1 (Förbehandling och upptrappningsdoser)	Dag 1	Förbehandling med obinutuzumab ¹	
	Dag 8	2,5 mg	4 timmar ²
	Dag 15	10 mg	
Cykel 2	Dag 1	30 mg	2 timmar ³
Cykel 3 till 12	Dag 1	30 mg	

¹ Se ”Förbehandling med obinutuzumab ovan.

² För patienter som drabbats av CRS vid den föregående dosen av Columvi kan infusionstiden förlängas till upp till 8 timmar (se avsnitt 4.4).

³ Enligt behandlande läkares bedömning, om den föregående infusionen tolererades väl. Om patienten har drabbats av CRS vid en föregående dos ska infusionstiden fortsatt vara 4 timmar.

Patientövervakning

- Alla patienter måste övervakas för tecken och symtom på potentiell CRS under infusion och i minst 10 timmar efter slutförd infusion av den första dosen Columvi (2,5 mg i cykel 1, dag 8) (se avsnitt 4.8).
- Patienter som drabbades av CRS av grad ≥ 2 vid den föregående infusionen ska övervakas efter att infusionen slutförts (se tabell 3 i avsnitt 4.2).

Alla patienter måste informeras om risken för och tecken och symtom på CRS samt uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om de märker tecken och symtom på CRS (se avsnitt 4.4).

Behandlingens längd

Behandling med Columvi rekommenderas i högst 12 cykler eller till sjukdomsprogression eller ohanterbar toxicitet. Varje cykel varar 21 dagar.

Fördröjda eller missade doser

Under upptrappningsdosering (dosering varje vecka):

- Efter förbehandling med obinutuzumab, om dosen 2,5 mg av Columvi fördröjs mer än 1 vecka, upprepa förbehandling med obinutuzumab.
- Vid ett behandlingsfritt intervall på 2 till 6 veckor utan Columvi efter dosen 2,5 mg eller dosen 10 mg Columvi, ska den senaste tolererade dosen av Columvi upprepas och den planerade stegvisa dosupptrappningen återupptas.
- Vid ett behandlingsfritt intervall på mer än 6 veckor utan Columvi efter dosen 2,5 mg eller dosen 10 mg Columvi, ska både förbehandlingen med obinutuzumab och dosupptrappningen av Columvi upprepas (se cykel 1 i tabell 2).

Efter cykel 2 (30 mg dos):

- Vid ett behandlingsfritt intervall utan Columvi på mer än 6 veckor mellan cykler, upprepa förbehandlingen med obinutuzumab och dosupptrappningen med Columvi (se cykel 1 i tabell 2) och återuppta sedan den planerade behandlingscykeln (dosen 30 mg).

Dosändringar

Inga dosminskningar av Columvi rekommenderas.

Hantering av cytokinfrisättningsyndrom (CSR)

CRS ska identifieras baserat på den kliniska bilden (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienterna ska bedömas avseende andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni, såsom infektion och sepsis. Om CRS misstänks ska det hanteras enligt rekommendationerna om hantering av CRS baserade på ASTCT:s (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) konsensusgradering i tabell 3.

Tabell 3 CRS-gradering och vägledning för CRS-hantering enligt ASTCT

Grad¹	CRS-hantering	För nästa schemalagda infusion med Columvi
Grad 1 Feber ≥ 38 °C	Om CRS uppträder under infusion: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt infusionen och behandla symtomen• Starta om infusionen med lägre hastighet när symtomen gått tillbaka• Om symtomen återkommer, avbryt infusionen Om CRS uppträder efter infusion: <ul style="list-style-type: none">• Behandla symtomen Om CRS varar mer än 48 timmar efter symtomatisk behandling: <ul style="list-style-type: none">• Överväg kortikosteroider³• Överväg tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• Säkerställ att symtomen har varit helt borta i minst 72 timmar före nästa infusion• Överväg lägre infusionshastighet²
Grad 2 Feber ≥ 38 °C och/eller hypotoni som inte kräver vasopressorer och/eller hypoxi som kräver lågflödessyrgas via näsgrimpa eller ”blow-by”	Om CRS uppträder under infusion: <ul style="list-style-type: none">• Avbryt pågående infusion och behandla symtomen• Administrera kortikosteroider³• Överväg tocilizumab⁴ Om CRS uppträder efter infusion: <ul style="list-style-type: none">• Behandla symtomen• Administrera kortikosteroider³• Överväg tocilizumab⁴	<ul style="list-style-type: none">• Säkerställ att symtomen har varit helt borta i minst 72 timmar före nästa infusion• Överväg lägre infusionshastighet²• Övervaka patienterna efter infusionen^{5,6}
Vid grad 2: Användning av tocilizumab Överskrid inte 3 doser tocilizumab under en 6-veckorsperiod. Utan tidigare användning av tocilizumab eller om 1 dos tocilizumab har använts inom de senaste 6 veckorna: <ul style="list-style-type: none">• Administrera första dosen tocilizumab⁴• Om ingen förbättring märks inom 8 timmar, administrera den andra dosen tocilizumab⁴• Efter 2 doser tocilizumab, överväg alternativ anticytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling Om 2 doser tocilizumab har använts inom de senaste 6 veckorna: <ul style="list-style-type: none">• Administrera endast en dos tocilizumab⁴• Om ingen förbättring märks inom 8 timmar, överväg alternativ anticytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling		

Grad¹	CRS-hantering	För nästa schemalagda infusion med Columvi
Grad 3 Feber ≥ 38 °C och/eller hypotoni som kräver en vasopressor (med eller utan vasopressin) och/eller hypoxi som kräver höglödessyrgas via näsgrimpa, ansiktsmask, reservoarmask eller Venturimask	Om CRS uppträder under infusion: <ul style="list-style-type: none"> • Avbryt pågående infusionen och behandla symtomen • Administrera kortikosteroider³ • Administrera tocilizumab⁴ Om CRS uppträder efter infusion: <ul style="list-style-type: none"> • Behandla symtomen • Administrera kortikosteroider³ • Administrera tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Säkerställ att symtomen har varit helt borta i minst 72 timmar före nästa infusion • Överväg lägre infusionshastighet² • Övervaka patienten efter infusionen^{5,6} • Om CRS av grad ≥ 3 återkommer vid nästföljande infusion, stoppa infusionen omedelbart och sätt ut Columvi permanent
Grad 4 Feber ≥ 38 °C och/eller hypotoni som kräver flera vasopressorer (förutom vasopressin) och/eller hypoxi som kräver syrgas med positivt tryck (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation)	Om CRS uppträder under infusion eller efter infusion: <ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut Columvi permanent och behandla symtomen • Administrera kortikosteroider³ • Administrera tocilizumab⁴ 	
Vid grad 3 och grad 4: Användning av tocilizumab Överskrid inte 3 doser tocilizumab under en 6-veckorsperiod. Utan tidigare användning av tocilizumab eller om 1 dos tocilizumab har använts inom de senaste 6 veckorna: <ul style="list-style-type: none"> • Administrera första dosen tocilizumab⁴ • Om ingen förbättring märks inom 8 timmar eller vid snabb progression av CRS, administrera den andra dosen tocilizumab⁴ • Efter 2 doser tocilizumab, överväg alternativ anticytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling Om 2 doser tocilizumab har använts inom de senaste 6 veckorna: <ul style="list-style-type: none"> • Administrera endast en dos tocilizumab⁴ • Om ingen förbättring märks inom 8 timmar, eller vid snabb progression av CRS, överväg alternativ anticytokinbehandling och/eller alternativ immunsupprimerande behandling 		

¹ Enligt ASTCT:s graderingssystem (Lee 2019).

² Infusionstiden kan förlängas till upp till 8 timmar, efter vad som är lämpligt för cykeln (se tabell 2).

³ Kortikosteroider (t.ex. 10 mg intravenöst dexametason, 100 mg intravenöst prednisolon, 1-2 mg/kg intravenöst metylprednisolon per dag, eller motsvarande).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst (överskrid inte 800 mg), såsom administrerades i studien NP30179.

⁵ I studien NP30179 uppträdde CRS av grad ≥ 2 CRS efter dosen 10 mg av Columvi i cykel 1, dag 15 hos 5,2 % av patienterna, med en mediantid till debut på 26,2 timmar från infusionsstart (intervall: 6,7 till 144,2 timmar).

⁶ I studien NP30179 uppträdde CRS av grad ≥ 2 CRS efter dosen 30 mg av Columvi i cykel 2, dag 1 hos en patient (0,8 %) med en tid till debut på 15,0 timmar från infusionsstart.

Särskilda populationer

Äldre

Dosen behöver inte justeras för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > övre gränsen för normalt [ULN] till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, eller aspartataminotransferas [ASAT] > ULN). Columvi har inte studerats på patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (KrCl 30 till < 90 ml/min). Columvi har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Columvi för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Columvi är endast avsett för intravenös användning.

Columvi måste före intravenös administrering spädas av sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik. Det måste ges som en intravenös infusion genom en separat infusions slang.

Columvi får inte administreras som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.

Anvisningar om spädning av Columvi före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot obinutuzumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

För särskilda kontraindikationer för obinutuzumab, se forskrivningsinformationen till obinutuzumab.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings satsnummer dokumenteras.

CD20-negativ sjukdom

Det finns begränsade data tillgängliga med patienter med CD20-negativ DLBCL som behandlats med Columvi och det är möjligt att patienter med CD20-negativ DLBCL kan ha mindre nytta av behandlingen jämfört med patienter med CD20-positiv DLBCL. Den potentiella risken och nyttan associerade med behandling av patienter med CD20-negativ DLBCL med Columvi ska tas i beaktande.

Cytokinfrisättnings syndrom

CRS, inklusive livshotande reaktioner, har rapporterats hos patienter som fått Columvi (se avsnitt 4.8).

De vanligaste manifestationerna av CRS var pyrexia, takykardi, hypotoni, frossa och hypoxi. Infusionsrelaterade reaktioner kan vara kliniskt omöjliga att skilja från manifestationer av CRS.

De flesta CRS-händelser inträffade efter den första dosen Columvi. Förhöjda leverfunktionsvärden (ASAT och ALAT [alaninaminotransferas] > $3 \times \text{ULN}$ och/eller totalt bilirubin > $2 \times \text{ULN}$) samtidigt med CRS har rapporterats efter användning av Columvi (se avsnitt 4.8).

Patienterna i studie NP30179 förbehandlades med obinutuzumab 7 dagar innan behandlingen med Columvi inleddes. Patienterna ska premedicineras med antipyretika, antihistamin och en glukokortikoid (se avsnitt 4.2).

Minst 1 dos tocilizumab för användning i händelse av CRS måste finnas tillgänglig innan Columvi infunderas i cykel 1 och 2. Ytterligare en dos tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen tocilizumab har använts.

Patienterna måste övervakas under alla infusioner med Columvi och i minst 10 timmar efter att den första infusionen slutförts. Fullständig information om övervakning finns i avsnitt 4.2. Patienterna måste uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård om tecken eller symtom på CRS skulle uppträda vid någon tidpunkt (se *Patientkort* nedan).

Patienterna ska bedömas avseende andra orsaker till feber, hypoxi och hypotoni, såsom infektion och sepsis. CRS ska hanteras baserat på patientens kliniska bild och enligt den vägledning som ges i tabell 3 om hantering av CRS (avsnitt 4.2).

Patientkort

Förskrivaren måste informera patienten om risken för CRS och tecken och symtom på CRS. Patienterna måste uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård vid tecken och symtom på CRS. Patienterna ska få patientkortet och uppmanas att alltid ha det med sig. Kortet beskriver symtomen på CRS. Om dessa symtom uppträder ska patienten omedelbart söka medicinsk vård.

Interaktion med CYP450-substrat

Den initiala cytokinfrisläppningen som associeras med inledningen av Columvibehandling kan supprimera CYP450-enzymerna och leda till fluktuationer i koncentrationerna av läkemedel som administreras samtidigt. Vid initiering av Columvibehandlingen ska patienter som behandlas med substrat till CYP450 med snävt terapeutiskt intervall monitoreras eftersom fluktuationer av koncentrationerna för läkemedel som ges samtidigt kan leda till toxicitet, avsaknad av effekt eller biverkningar (se avsnitt 4.5).

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner (såsom sepsis och lunginflammation) har förekommit hos patienter som behandlats med Columvi (se avsnitt 4.8).

Columvi får inte administreras till patienter med en aktiv infektion. Försiktighet ska iaktas när man överväger att använda Columvi till patienter med anamnes på kroniska eller återkommande infektioner, personer med underliggande tillstånd som kan göra dem infektionskänsliga eller de som tidigare har genomgått omfattande immunsuppressiv behandling. Patienterna ska övervakas före och under behandlingen med Columvi med avseende på eventuella bakterie- och svampinfektioner, liksom nya eller reaktiverade virusinfektioner, och behandlas i enlighet med detta.

Columvi ska sättas ut tillfälligt vid en aktiv infektion, tills infektionen har gått tillbaka. Patienterna ska instrueras att söka medicinsk rådgivning vid tecken och symtom som tyder på en infektion.

Febril neutropeni har rapporterats under behandling med Columvi. Patienter med febril neutropeni ska bedömas med avseende på infektion och behandling sättas in omedelbart.

Tumörexacerbation

Tumörexacerbation har rapporterats hos patienter som fått Columvi (se avsnitt 4.8). Manifestationerna inkluderade lokaliserad smärta och svullnad.

I enlighet med verkningmekanismen för Columvi är tumörexacerbationer sannolika på grund av inflödet av T-celler till tumörplatser efter administrering av Columvi och kan se ut som sjukdomsprogression. Tumörexacerbationer innebär inte behandlingssvikt och representerar inte tumörprogression.

Inga särskilda riskfaktorer för tumörexacerbationer har identifierats, men det finns en förhöjd risk för försämring och morbiditet på grund av effekten av massan sekundär till tumörexacerbation hos patienter med bulkiga tumörer som sitter nära luftvägarna och/eller ett vitalt organ. Övervakning och bedömning för tumörexacerbation på kritiska anatomiska ställen rekommenderas för patienter som behandlas med Columvi och hanteras enligt klinisk indikation. Kortikosteroider och analgetika ska övervägas för behandling av tumörexacerbation.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom (TLS) har rapporterats hos patienter som fått Columvi (se avsnitt 4.8). Patienter med hög tumörbörda, snabbväxande tumörer, nedsatt njurfunktion eller uttorkning löper större risk för tumörlyssyndrom.

Riskpatienter ska övervakas noga med lämpliga laboratorietester och kliniska tester för elektrolyt- och vätskestatus och njurfunktion. Lämpliga profylaktiska åtgärder med läkemedel mot hyperurikemi (t.ex. allopurinol eller rasburikas) och adekvat vätskestatus ska övervägas före förbehandling med obinutuzumab och före infusion av Columvi.

Hantering av TLS kan inkludera aggressiv uppvätskning, korrigerig av elektrolytavvikelser, behandling mot hyperurikemi och stödjande vård.

Vaccination

Säkerheten med immunisering med levande vacciner under eller efter behandling med Columvi har inte studerats. Vaccination med levande vacciner rekommenderas inte under behandling med Columvi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts. Inga interaktioner med Columvi förväntas via cytokrom P450-enzym, andra metaboliserande enzymer eller transportörer.

Den initiala frisättningen av cytokiner vid starten av Columvi-behandlingen kan hämma CYP450-enzym. Störst risk för läkemedelsinteraktioner föreligger under veckan efter var och en av de första 2 doserna Columvi (dvs. cykel 1 dag 8 och dag 15) hos patienter som samtidigt behandlas med CYP450-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. warfarin, ciklosporin). När behandling med Columvi sätts in ska patienter som behandlas med CYP450-substrat med snävt terapeutiskt index stå under övervakning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnliga patienter måste använda högeffektiva preventivmetoder under behandling med Columvi och i minst 2 månader efter den sista dosen Columvi.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Columvi hos gravida kvinnor. Inga reproduktionstoxicitetsstudier har gjorts på djur (se avsnitt 5.3).

Glofitamab är ett immunoglobulin G (IgG). Det är känt att IgG passerar moderkakan. Baserat på dess verkningsmekanism är det sannolikt att glofitamab orsakar B-cellsutarmning hos fostret när det ges till en gravid kvinna.

Columvi rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor som kan bli gravida och som inte använder preventivmedel. Kvinnliga patienter som får Columvi ska informeras om den potentiella risken för fosterskador. Kvinnliga patienter ska uppmanas att kontakta behandlade läkare om de blir gravida.

Amning

Det är okänt om glofitamab utsöndras i bröstmjolk. Inga studier har genomförts för att bedöma effekten av glofitamab på mjölkproduktionen eller dess förekomst i bröstmjolk. Det är känt att IgG finns i bröstmjolk. Potentialen för upptag av glofitamab och potentialen för biverkningar hos barnet som ammas är okänd. Kvinnor ska uppmanas sluta amma under behandling med Columvi och i 2 månader efter sista dosen Columvi.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata från människa. Inga fertilitetsbedömningar av djur har gjorts för att utvärdera glofitamabs effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Columvi har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter med symtom på neurologiska biverkningar och/eller CRS (pyrexia, takykardi, hypotoni, frossa, hypoxi) ska rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen har gått tillbaka (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ($\geq 20\%$) var cytokinfrisättningssyndrom, neutropeni, anemi, trombocytopeni och hudutslag.

De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 2\%$ av patienterna var cytokinfrisättningssyndrom (22,1%), sepsis (4,1%), covid-19 (3,4%), tumörexacerbation (3,4%), covid-19-pneumoni (2,8%), febril neutropeni (2,1%), neutropeni (2,1%) och pleurautgjutning (2,1%).

Columvi sattes ut permanent på grund av biverkningar hos 5,5% av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till permanent utsättning av Columvi var covid-19 (1,4%) och neutropeni (1,4%).

Biverkningstabell

Biverkningar som har förekommit hos DLBCL-patienter med recidiverande eller refraktär sjukdom och som behandlades med Columvi som monoterapi ($n = 145$) i studien NP30179 listas i tabell 4. Patienterna fick i median 5 cykler av Columvi (intervall: 1 till 13 cykler).

Biverkningarna listas per organsystem enligt MedDRA och frekvenskategorier. Följande biverkningsfrekvenser har använts: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4. Biverkningar rapporterade hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL vid behandling med Columvi som monoterapi

Organsystem	Biverkning	Alla grader	Grad 3-4
Infektioner och infestationer	Virusinfektioner ¹	Mycket vanliga	Vanliga*
	Bakterieinfektioner ²	Vanliga	Vanliga
	Övre luftvägsinfektioner ³	Vanliga	Mycket sällsynta**
	Sepsis ⁴	Vanliga	Vanliga*
	Nedre luftvägsinfektioner ⁵	Vanliga	Mycket sällsynta**
	Lunginflammation	Vanliga	Mindre vanliga
	Urinvägsinfektion ⁶	Vanliga	Mindre vanliga
	Svampinfektioner ⁷	Vanliga	Mycket sällsynta**
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Tumörexacerbation	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Anemi	Mycket vanliga	Vanliga
	Trombocytopeni	Mycket vanliga	Vanliga
	Lymfopeni	Vanliga	Vanliga
	Febril neutropeni ⁸	Vanliga	Vanliga
Immunsystemet	Cytokinfrisättningsyndrom ⁹	Mycket vanliga	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Vanliga
	Hypomagnesemi	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Hypokalcemi	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Hypokalemi	Mycket vanliga	Mindre vanliga
	Hyponatremi	Vanliga	Vanliga
	Tumörlyssyndrom	Vanliga	Vanliga
Psykiatriska störningar	Förvirring	Vanliga	Mycket sällsynta**
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Somnolens	Vanliga	Mindre vanliga
	Tremor	Vanliga	Mycket sällsynta**
	Myelit ¹⁰	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Diarré	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Illamående	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**
	Blödning i magtarmkanalen ¹¹	Vanliga	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Mycket sällsynta**
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ¹²	Mycket vanliga	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber	Mycket vanliga	Mycket sällsynta**

Organsystem	Biverkning	Alla grader	Grad 3-4
Undersökningar	Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga	Vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga	Vanliga
	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Vanliga	Vanliga
	Förhöjt gammaglutamyltransferas	Vanliga	Vanliga
	Förhöjt bilirubin i blodet	Vanliga	Mindre vanliga
	Förhöjda leverenzym	Vanliga	Vanliga

* Reaktionen av grad 5 rapporterades. Se allvarliga infektioner i *Beskrivning av utvalda biverkningar*.

** Inga grad 3-4 händelser rapporterades.

¹ Inkluderar covid-19, covid-19-pneumoni, herpes zoster, influensa och oftalmisk herpes zoster.

² Inkluderar vaskulär infektion, bakterieinfektion, Campylobacter-infektion, bakterieinfektion i gallvägarna, bakterieinfektion i urinvägarna, *Clostridium difficile*-infektion, *Escherichia*-infektion och peritonit.

³ Inkluderar övre luftvägsinfektion, sinuit, nasofaryngit, kronisk sinuit och rinit.

⁴ Inkluderar sepsis och septisk chock.

⁵ Inkluderar nedre luftvägsinfektion och bronkit.

⁶ Inkluderar urinvägsinfektion och urinvägsinfektion med *Escherichia*.

⁷ Inkluderar candidainfektion i matstrupen och oral kandidos.

⁸ Inkluderar febril neutropeni och neutropen infektion.

⁹ Baserat på konsensusgradering enligt ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ Myelit förekom samtidigt med CRS.

¹¹ Inkluderar gastrointestinal blödning, tjocktarmstarmblödning och magsäcksblödning.

¹² Inkluderar utslag, kliande utslag, makulopapulöst utslag, dermatit, akneiform dermatit, exfoliativ dermatit, erytem, erytem i handflata, klåda och erytematösa utslag.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrisättningssyndrom

I studien NP30179 förekom CRS av någon grad (enligt ASTCT-kriterierna) hos 67,6 % av patienterna, där CRS av grad 1 rapporterades hos 50,3 % av patienterna, CRS av grad 2 hos 13,1 % av patienterna, CRS av grad 3 hos 2,8 % av patienterna och CRS av grad 4 hos 1,4 % av patienterna. CRS uppträdde fler än en gång hos 32,4 % (47/145) av patienterna och 36/47 patienter drabbades av flera CRS-händelser av enbart grad 1. Det förekom inga fall av CRS med dödlig utgång. CRS gick tillbaka hos alla patienter utom en. En patient avbröt behandlingen på grund av CRS.

Hos patienter med CRS inkluderade de vanligaste manifestationerna av CRS pyrexia (99,0 %), takykardi (25,5 %), hypotoni (23,5 %), frossa (14,3 %) och hypoxi (12,2 %). Händelser av grad 3 eller högre som förknippades med CRS inkluderade hypotoni (3,1 %), hypoxi (3,1 %), pyrexia (2,0 %) och takykardi (2,0 %).

CRS av någon grad uppträdde hos 54,5 % av patienterna efter första dosen på 2,5 mg Columvi på dag 8 i cykel 1, med en mediantid till debut (från infusionsstart) på 12,6 timmar (intervall: 5,2 till 50,8 timmar) och en medianduration på 31,8 timmar (intervall: 0,5 till 316,7 timmar,) hos 33,3 % av patienterna efter dosen 10 mg Columvi på dag 15 i cykel 1 med en mediantid till debut på 26,8 timmar (intervall: 6,7 till 125,0 timmar) och en medianduration på 16,5 timmar (intervall: 0,3 till 109,2 timmar,) och hos 26,8 % av patienterna efter dosen 30 mg Columvi i cykel 2 med en mediantid till debut på 28,2 timmar (intervall: 15,0 till 44,2 timmar) och en medianduration på 18,9 timmar (intervall: 1,0 till 180,5 timmar). CRS rapporterades hos 0,9 % av patienterna i cykel 3 och hos 2 % av patienterna efter cykel 3.

CRS av grad ≥ 2 förekom hos 12,4 % av patienterna efter den första dosen Columvi (2,5 mg) med en mediantid till debut på 9,7 timmar (intervall: 5,2 till 19,1 timmar) och en medianduration på 50,4

timmar (intervall: 6,5 till 316,7 timmar). Efter dosen 10 mg Columvi på dag 15 i cykel 1 minskade incidensen av CRS av grad ≥ 2 till 5,2 % av patienterna med en mediantid till debut på 26,2 timmar (intervall: 6,7 till 144,2 timmar) och en medianduration på 30,9 timmar (intervall: 3,7 till 227,2 timmar). CRS av grad ≥ 2 uppträdde efter dosen 30 mg Columvi på dag 1 i cykel 2 hos en patient (0,8 %) med tid till debut på 15,0 timmar och en duration på 44,8 timmar. Ingen CRS av grad ≥ 2 rapporterades efter cykel 2.

Av 145 patienter fick 7 (4,8 %) förhöjda leverfunktionsvärden (ASAT och ALAT $> 3 \times$ ULN och/eller totalt bilirubin $> 2 \times$ ULN) som rapporterades samtidigt med CRS (n=6) eller uppträdde i samband med sjukdomsprogression (n=1).

Av de 25 patienter som drabbades av CRS av grad ≥ 2 efter Columvi, fick 22 (88,0 %) tocilizumab, 15 (60,0 %) fick kortikosteroider och 14 (56,0 %) fick både tocilizumab och kortikosteroider. Tio patienter (40,0 %) fick syrgas. Alla 6 patienter (24,0 %) med CRS av grad 3 eller 4 fick en enda vasopressor.

22,1 % av patienterna behövde läggas in på sjukhus på grund av att patienterna upplevde CRS efter administrering av Columvi. Mediandurationen för tiden på sjukhus var 4 dagar (intervall: 2 till 15 dagar).

Allvarliga infektioner

I studien NP30179 rapporterades allvarliga infektioner hos 15,9 % av patienterna. De vanligaste allvarliga infektionerna, som rapporterades hos ≥ 2 % av patienterna var sepsis (4,1 %), covid-19 (3,4%) och covid-19-pneumoni (2,8 %) Infektionsrelaterade dödsfall rapporterades hos 4,8 % av patienterna (på grund av sepsis, covid-19-pneumoni och covid-19). Fyra patienter (2,8 %) fick allvarliga infektioner samtidigt med neutropeni av grad 3 eller 4.

Neutropeni

Neutropeni (inklusive minskat antal neutrofiler) rapporterades hos 40,0 % av patienterna och svår neutropeni (grad 3 eller 4) rapporterades hos 29,0 % av patienterna. Mediantiden till den första neutropenihändelsen var 29 dagar (intervall: 1 till 203 dagar). Långvarig neutropeni (som varade längre än 30 dagar) förekom hos 11,7 % av patienterna. Huvuddelen av patienterna med neutropeni (79,3 %) behandlades med G-CSF. Febril neutropeni rapporterades hos 3,4 % av patienterna.

Tumörexacerbation

Tumörexacerbation rapporterades hos 11,7 % av patienterna, inklusive tumörexacerbation av grad 2 hos 4,8 % av patienterna och av grad 3 hos 2,8 % av patienterna. Tumörexacerbationen rapporterades involvera lymfknutorna i huvud och hals, med smärta, och lymfknutorna i bröstkorgen, med symtom som andfåddhet på grund av lungsäcksutgjutning. De flesta tumörexacerbationshändelser (16/17) inträffade under cykel 1, och inga tumörexacerbationer rapporterades efter cykel 2. Mediantiden till den första tumörexacerbationen av någon grad var 2 dagar (intervall: 1 till 16 dagar) , och mediandurationen var 3,5 dagar (intervall: 1 till 35 dagar).

Av de 11 patienter som drabbades av tumörexacerbation av grad ≥ 2 fick 2 (18,2 %) analgetika, 6 (54,5 %) fick kortikosteroider och analgetika, inklusive morfinderivat, 1 (0,9 %) fick kortikosteroider och antiemetika och 2 (18,2 %) behövde ingen behandling. Alla tumörexacerbationshändelser gick tillbaka förutom hos en patient med en händelse av grad ≥ 2 . Inga patienter avbröt behandlingen på grund av tumörexacerbation.

Tumörlyssyndrom

TLS rapporterades hos 2 patienter (1,4 %) och var av grad 3 i båda fallen. Mediantiden till TLS var 2 dagar, och mediandurationen var 4 dagar (intervall: 3 till 5 dagar).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering från kliniska prövningar. Vid överdosering ska patienterna övervakas noga för tecken eller symtom på biverkningar, och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel; övriga monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, ATC-kod: L01FX28

Verkningsmekanism

Glofitamab är en bispecifik monoklonal antikropp som binder bivalent till CD20 som uttrycks på ytan av B-celler och monovalent till CD3 i T-cellsreceptorkomplexet som uttrycks på ytan av T-celler. Genom att samtidigt binda till CD20 på B-celler och CD3 på T-celler medierar glofitamab bildning av en immunologisk synaps med efterföljande T-cellsaktivering och proliferation, utsöndring av cytokiner och frisättning av cytolytiska proteiner som leder till lyses av CD20-uttryckande B-celler.

Farmakodynamik

I studie NP30179 var 84 % (84/100) av patienterna redan B-cellsutarmade (< 70 celler/ μ l) innan de förbehandlades med obinutuzumab. B-cellsutarmningen ökade till 100 % (94/94) efter förbehandlingen med obinutuzumab och innan Columvi sattes in, och värdet förblev lågt under behandlingen med Columvi.

Under cykel 1 (stegvis dosupptrappning) observerades övergående förhöjningar av IL-6-nivåerna i plasma 6 timmar efter infusion av Columvi. Nivåerna var fortfarande förhöjda 20 timmar efter infusionen men återgick till baslinjevärdena före nästa infusion.

Hjärtats elektrofysiologi

I studien NP30179 uppvisade 16/145 patienter som exponerades för glofitamab ett QTc-värde efter baslinjen på > 450 ms. Ett fall bedömdes av prövaren som kliniskt signifikant. Inga patienter avbröt behandlingen på grund QTc-förlängning.

Klinisk effekt och säkerhet

Recidiverande eller refraktärt DLBCL

En öppen multicenterstudie med flera kohorter (NP30179) genomfördes för att utvärdera Columvi hos patienter med recidiverande eller refraktärt B-cells-non-Hodgin-lymfom. I den enarmade DLBCL-kohorten som fick monoterapi (n=108) krävdes att patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL skulle ha fått minst två tidigare behandlingslinjer med systemisk terapi, inklusive en monoklonal CD20-antikropp och ett antracyklinpreparat. Patienter med FL3b och Richters syndrom kunde inte delta i studien. Patienter förväntades att visa CD20-positiv DLBCL, men biomarkörkvalificering var inte ett krav för inklusion (se avsnitt 4.4).

Studien exkluderade patienter med ECOG-funktionsstatus ≥ 2 , signifikant hjärtkärlsjukdom (såsom hjärtsjukdom av NYHA-klass III eller IV, hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna, instabila hjärtarytmier eller instabil kärlkramp), signifikant aktiv lungsjukdom, nedsatt njurfunktion (KrCl < 50 ml/min med förhöjd serumkreatininnivå), aktiv autoimmun sjukdom som krävde immunsupprimerande behandling, aktiva infektioner (dvs. EBV, akut eller kronisk hepatit C, hepatit B, hiv), progressiv multifokal leukoencefalopati, aktuell eller anamnes på lymfom eller sjukdom i centrala nervsystemet, anamnes på makrofagaktiveringssyndrom/hemofagocyterande lymfohistiocytos, tidigare allogen stamcellstransplantation, tidigare organtransplantation eller levertransaminaser $\geq 3 \times$ ULN.

Alla patienter fick förbehandling med obinutuzumab på dag 1 i cykel 1. Patienterna fick 2,5 mg Columvi på dag 8 i cykel 1, 10 mg Columvi på dag 15 i cykel 1 och 30 mg Columvi på dag 1 i cykel 2 i enlighet med schemat för stegvis upptrappning. Patienterna fortsatte få 30 mg Columvi på dag 1 i cykel 3 till cykel 12. Varje cykel varade i 21 dagar. Patienterna fick i median 5 cykler av Columvi (intervall: 1 till 13 cykler), där 34,7 % fick 8 cykler eller fler och 25,7 % fick 12 cykler av Columvi.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var: medianålder 66 år (intervall: 21 till 90 år), varav 53,7 % var 65 år eller äldre och 15,7 % var 75 år eller äldre. 69,4 % var män, 74,1 % var vita, 5,6 % asiater och 0,9 % svarta eller afroamerikaner, 5,6 % var av latinamerikanskt ursprung och ECOG-funktionsstatus var 0 (46,3 %) eller 1 (52,8 %). De flesta patienterna (71,3 %) hade DLBCL NOS (Not Otherwise Specified = ej närmare specificerat), 7,4 % hade DLBCL transformerat från follikulärt lymfom, 8,3 % hade högmalignt B-cellslymfom (HGBCL) eller annan histologi transformerat från follikulärt lymfom, 7,4 % hade HGBCL och 5,6 % hade primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL). Medianantalet tidigare behandlingslinjer var 3 (intervall: 2 till 7), där 39,8 % av patienterna hade fått 2 tidigare behandlingslinjer och 60,2 % hade fått 3 eller fler tidigare behandlingslinjer. Alla patienter hade fått tidigare kemoterapi (alla patienter hade fått behandling med alkylerande medel och 98,1 % hade fått antracyklinbehandling) och alla patienter hade fått tidigare behandling med monoklonal CD20-antikropp. 35,2 % av patienterna hade fått tidigare behandling med CAR T-celler och 16,7 % av patienterna hade genomgått autolog stamcellstransplantation. De flesta av patienterna (89,8 %) hade refraktär sjukdom, 60,2 % hade primär refraktär sjukdom och 83,3 % var refraktära mot sin senast föregående behandling.

Det primära effektmåttet var frekvensen komplett respons (CR), bedömd av en oberoende granskningskommitté (IRC) med användning av Luganokriterierna från 2014. Den totala mediantiden för uppföljning var 15 månader (intervall: 0 till 21 månader). Sekundära effektmått inkluderade total responsfrekvens (ORR), responsduration (DOR), duration av komplett respons (DOCR) och tid till första kompletta respons (TFCR) enligt IRC:s bedömning.

Resultaten sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5. Sammanfattning av effekten hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL

Effektmått	Columvi n=108
Komplett respons	
Patienter med CR, n (%)	38 (35,2)
95 % KI	[26,24; 44,96]
Total responsfrekvens	
Patienter med CR eller PR, n (%)	54 (50,0)
95 % KI	[40,22; 59,78]
Duration av komplett respons¹	
Median för DOCR, månader [95 % KI]	NE [18,4; NE]
Intervall, månader	0 ² -20 ²
12-månaders DOCR, % [95 % KI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Responsduration⁴:	
Medianduration, månader [95 % KI]	14,4 [8,6; NE]
Intervall, månader	0 ² -20 ²
Tid till första kompletta respons	
Median för TFCR, dagar [95 % KI]	42 [41, 47]
Intervall, dagar	31-308
KI=konfidensintervall, NE=kan ej beräknas, PR=partiell respons. Hypotestestning genomfördes för det primära effektmåttet IRC-bedömd CR-frekvens. ¹ DOCR definieras som datum för första kompletta respons fram till sjukdomsprogression eller död oberoende av dödsorsak. ² Censurerade observationer. ³ Händelsefria frekvenser baserat på Kaplan-Meier-uppskattningar. ⁴ DOR definieras som datum för första respons (PR eller CR) fram till sjukdomsprogression eller död oberoende av dödsorsak.	

Medianuppföljningen för DOR var 12,8 månader (intervall: 0 till 20 månader).

Immunogenicitet

Av 418 patienter i studien NP30179 var det bara två (0,5 %) som var negativa för glofitamab-antikroppar vid baslinjen och hade blivit positiva efter behandlingen. På grund av det begränsade antalet patienter med antikroppar mot glofitamab går det inte att dra några slutsatser om en potentiell effekt av immunogenicitet på effekt eller säkerhet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Columvi för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cellstumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Enligt icke-kompartimentella analyser når serumkoncentrationen av glofitamab sin maximala nivå (C_{max}) i slutet av infusionen och sjunker bi-exponentiellt. Glofitamab uppvisar linjär och

dosproportionell farmakokinetik i det dosintervall som studerats (0,005 till 30 mg) och är oberoende av tid.

Absorption

Columvi administreras som en intravenös infusion. Maximal koncentration av glofitamab (C_{\max}) nåddes i slutet av infusionen.

Distribution

Efter intravenös administrering var den centrala distributionsvolymen 3,33 l, vilket ligger nära den totala serumvolymen. Den perifera distributionsvolymen var 2,18 l.

Metabolism

Glofitamabs metabolism har inte studerats. Antikroppar elimineras huvudsakligen genom katabolism.

Eliminering

Koncentrations-tidsdata för glofitamab i serum beskrivs med en populationsfarmakokinetisk modell med två kompartement och både tidsberoende clearance och tidsvarierande clearance.

Tidsberoende clearance uppskattades till 0,602 l/dag och initialt tidsvarierande clearance till 0,396 l/dag, med ett exponentiellt sönderfall över tid ($K_{\text{des}} \sim 0,445/\text{dag}$). Den uppskattade halveringstiden för sönderfall från det initiala värdet för total clearance till endast tidsberoende clearance uppskattades till 1,56 dagar.

Den effektiva halveringstiden i linjär fas (dvs. efter att bidraget från tidsvarierande clearance har gått ner till en försumbar mängd) är 6,54 dagar (95 % KI: 3,74; 9,41) baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Särskilda populationer

Äldre

Inga skillnader i glofitamabexponering noterades hos patienter från 65 års ålder och uppåt jämfört med patienter under 65 år baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk analys av glofitamab visade att kreatininclearance inte påverkar farmakokinetiken för glofitamab. Farmakokinetiken för glofitamab hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (KCrCl 30 till < 90 ml/min) motsvarade den hos patienter med normal njurfunktion. Columvi har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att lätt nedsatt leverfunktion inte påverkar farmakokinetiken för glofitamab. Farmakokinetiken för glofitamab hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> \text{ULN}$ till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> \text{ULN}$) motsvarade den hos patienter med normal leverfunktion. Columvi har inte studerats på patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Effekter av ålder, kön och kroppsvikt

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för glofitamab observerades baserat på ålder (21 år till 90 år), kön och kroppsvikt (31 kg till 148 kg).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier har gjorts för att fastställa glofitamabs cancerframkallande och mutagena potential.

Fertilitet

Inga fertilitetsbedömningar på djur har gjorts för att utvärdera effekten av glofitamab.

Reproduktionstoxicitet

Inga djurstudier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet har gjorts för att utvärdera effekten av glofitamab. Baserat på den låga överföringen av antikroppar via moderkakan under första trimestern, glofitamabs verkningsmekanism (B-cellsutarmning, målberoende T-cellsaktivering och cytokinfrisättning), tillgängliga säkerhetsdata för glofitamab och data om andra CD20-antikroppar är risken för teratogenicitet låg. Långvarigt låga B-cellsnivåer kan leda till ökad risk för opportunistiska infektioner, vilket kan leda till missfall. Övergående CRS förknippad med administrering av Columvi kan också vara skadligt för fostret (se avsnitt 4.6).

Systemisk toxicitet

I en studie på cynomolgusapor fick djur som drabbades av svår CRS efter en intravenös engångsdos glofitamab (0,1 mg/kg) utan förbehandling med obinutuzumab erosioner i magtarmkanalen och inflammatoriska cellinfiltrat i mjälten och leverns sinusoider och sporadiskt i vissa andra organ. Dessa infiltrat av inflammatoriska celler var sannolikt sekundära till cytokininducerad immuncellsaktivering. Förbehandling med obinutuzumab ledde till försvagad glofitamabinducerad cytokinfrisättning och relaterade biverkningar genom utarmning av B-celler i perifert blod och lymfoid vävnad. Detta möjliggjorde minst 10 gånger högre doser glofitamab (1 mg/kg) till cynomolgusapor, vilket gav ett C_{max} på upp till 3,74 gånger C_{max} hos människa vid den rekommenderade dosen 30 mg.

Alla resultat med glofitamab ansågs vara farmakologiskt medierade och reversibla effekter. Inga studier längre än 4 veckor genomfördes eftersom glofitamab var starkt immunogent hos cynomolgusapor och ledde till förlorad exponering och förlorad farmakologisk effekt.

Eftersom alla patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL har behandlats med CD20-antikroppar tidigare kommer troligen majoriteten ha låga nivåer av cirkulerande B-celler på grund av kvarvarande effekter av tidigare behandling med CD20-antikroppar innan behandlingen med obinutuzumab. Det är därför möjligt att djurmodellen utan tidigare behandling med rituximab eller annan CD-20-antikropp inte helt återspeglar den kliniska kontexten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-metionin
Sackaros
Polysorbat 20 (E432)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

2 år.

Utspädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för maximalt 72 timmar vid 2 °C till 8 °C och 24 timmar vid 30 °C följt av en maximal infusionstid på 8 timmar.

Av mikrobiologiska skäl ska den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Columvi 2,5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2,5 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en 6 ml injektionsflaska (färglöst typ 1-glas) med propp (butylgummi).

Förpackningsstorlek – 1 injektionsflaska.

Columvi 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en 15 ml injektionsflaska (färglöst typ 1-glas) med propp (butylgummi).

Förpackningsstorlek – 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Spädningsanvisningar

- Columvi innehåller inga konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk.
- Columvi måste före intravenös administrering spädas av sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik.
- Kontrollera injektionsflaskan med Columvi visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Columvi är en färglös, klar lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Dra enligt beskrivningen i tabell 6 upp lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, från infusionspåsen med steril nål och spruta och kassera.
- Dra upp den volym koncentrat av Columvi som behövs för den avsedda dosen ur injektionsflaskan med en steril nål och spruta och späd i infusionspåsen (se tabell 6). Kassera eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskan.
- Den slutliga glofitamabkoncentrationen efter spädning ska vara 0,1 mg/ml till 0,6 mg/ml.
- Vänd försiktigt på infusionspåsen för att blanda lösningen för att undvika alltför kraftig skumning. Får ej skakas.
- Inspektera infusionspåsen avseende partiklar och kassera påsen om partiklar finns.

- Innan den intravenösa infusionen påbörjas ska innehållet i infusionspåsen hålla rumstemperatur (25 °C).

Tabell 6. Spädning av Columvi för infusion

Dos av Columvi som ska administreras	Storlek på infusionspåsen	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, som ska dras upp och kasseras	Volym Columvi-koncentrat som ska tillsättas
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

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvätska, lösning, ska användas för att späda Columvi, eftersom andra spädningsvätskor inte har testats.

Vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning är Columvi kompatibelt med påsar för intravenös infusion tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE), polypropen (PP) och icke-PVC-polyolefin. Vid spädning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, är Columvi kompatibelt med påsar för intravenös infusion tillverkade av PVC.

Inga inkompatibiliteter har observerats med infusionsset av polyuretan (PUR), PVC eller PE som kommer i kontakt med läkemedlet, eller med filtermembran i infusionsset som består av polyetersulfon (PES) eller polysulfon. Det är inte nödvändigt att använda filtermembran i infusionssetet.

Kassering

Injektionsflaskan med Columvi är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan (RMP)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

I varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning innan Columvi används komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll i och format för utbildningspaketet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och övriga aspekter de vill uppge om programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att:

- informera läkare om att varje patient ska förses med ett patientkort och informeras om kortets innehåll, vilket innefattar en lista över symtom på CRS vid vilka patienten ska vidta åtgärder och omedelbart söka vård.
- uppmana patienterna att vidta åtgärder, såsom att omedelbart söka vård, om symtom på CRS uppträder.
- informera läkare om risken för tumörexacerbation och dess manifestationer.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Columvi saluförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, lämna ut eller använda Columvi har tillgång till/förses med en broschyr för hälso- och vårdspersonal, som innehåller följande:

- En beskrivning av tumörexacerbation och information om tidig identifiering, lämplig diagnostik och övervakning av tumörexacerbationer.
- En påminnelse om att förse varje patient med ett patientkort som innehåller en lista över symtom på CRS för att uppmana patienterna att omedelbart söka vård om symtomen uppträder.

Alla patienter som får Columvi ska förses med ett patientkort som ska innehålla följande viktiga information:

- Kontaktuppgifter till förskrivaren av Columvi.
- Lista över symtom på CRS vid vilka patienten ska vidta åtgärder och omedelbart söka vård om symtomen uppträder.
- Instruktioner om att patienten alltid ska ha med sig patientkortet och visa det för hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i vården av patienten (bland annat personal på akutmottagningar).
- Information till hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienten om att behandling med Columvi är förknippad med risk för CRS.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14 a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in en rapport över den kliniska studien med minst 2 års uppföljning efter den sista behandlingen av den sista patienten i den primära säkerhetspopulationen i studie NP30179, inom ramen för förfarandet EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
För att tillhandahålla ytterligare belegg för effekt och säkerhet för glofitamab vid DLBCL ska innehavaren av godkännandet för försäljning redovisa resultaten från studien GO41944, en öppen, randomiserad multicenterstudie i fas III för utvärdering av effekt och säkerhet för glofitamab i kombination med gemcitabin plus oxaliplatin jämfört med rituximab i kombination med gemcitabin och oxaliplatin hos patienter med recidiverande eller refraktärt DLBCL.	Q3 2024

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Columvi 2,5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
glofitamab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska på 2,5 ml innehåller 2,5 mg glofitamab i koncentrationen 1 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
2,5 mg/2,5 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning
För engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1742/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Columvi 2,5 mg sterilt koncentrat
glofitamab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 mg/2,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Columvi 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
glofitamab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska på 10 ml innehåller 10 mg glofitamab i koncentrationen 1 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sackaros, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 mg/10 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning
För engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Får ej skakas

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Får ej frysas
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1742/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Columvi 10 mg sterilt koncentrat
glofitamab
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v. efter spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Columvi 2,5 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning Columvi 10 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning glofitamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. du kan behöva läsa den igen.
 - Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noga och följ instruktionerna på kortet. Ha alltid med dig detta patientkort.
 - Visa alltid patientkortet för läkaren eller sjuksköterskan du träffar och vid sjukhusbesök.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Columvi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Columvi
3. Hur du får Columvi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Columvi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Columvi är och vad det används för

Vad Columvi är

Columvi är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen glofitamab.

Vad Columvi används för

Columvi används för att behandla vuxna med en typ av cancer som kallas ”diffust storcelligt B-cellslymfom” (DLBCL). Det används när canceren:

- har kommit tillbaka (recidiverat) eller
- inte svarade på tidigare behandlingar.

Diffust storcelligt B-cellslymfom är en cancer i en del av immunsystemet (kroppens försvar).

- Den drabbar en viss typ av vita blodkroppar som kallas B-celler.
- Vid DLBCL förökar sig B-cellerna okontrollerat och ansamlas i kroppens vävnader.

Hur Columvi verkar

- Den aktiva substansen i Columvi, glofitamab, är en bispecifik monoklonal antikropp, ett sorts protein, som binder till två specifika mål i kroppen. Det binder till ett specifikt protein på B-cellernas yta, även på elakartade B-celler, och även till ett annat protein på T-cellernas yta (T-celler är en annan typ av vita blodkroppar). Detta aktiverar T-cellerna och får dem att föröka sig, vilket i sin tur gör att B-cellerna förstörs, även de celler som är elakartade.

2. Vad du behöver veta innan du får Columvi

Du ska inte behandlas med Columvi

- om du är allergisk mot glofitamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är allergisk mot obinutuzumab, ett annat läkemedel du får innan behandlingen med Columvi börjar (se även avsnitt 3, "Hur du får Columvi") eller något annat innehållsämne i detta läkemedel.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Columvi.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Columvi

- om du har en infektion
- om du har haft en långvarig (kronisk) infektion eller en återkommande infektion
- om du har eller har haft problem med njurarna, levern eller hjärtat
- om du planerar att vaccinera dig inom en nära framtid.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med din läkare innan du får Columvi.

Var uppmärksam på allvarliga biverkningar.

En del biverkningar av Columvi är allvarliga och kan vara livshotande. De kan uppkomma när som helst under behandlingen med Columvi.

Tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar medan du behandlas med Columvi. Symtomen på alla biverkningar listas i avsnitt 4.

- **Cytokinfrisättningsyndrom:** ett överdrivet inflammatoriskt tillstånd som är förknippat med läkemedel som stimulerar T-celler, karaktäriserat av feber och nedsatt funktion för flera organ i kroppen. Det är mer sannolikt att cytokinfrisättningsyndrom inträffar under cykel 1 efter att du har fått Columvi (se avsnitt 3 " Hur du får Columvi "). Noggrann övervakning behövs. Före varje infusion kan du få läkemedel som bidrar till att minska de eventuella effekterna av cytokinfrisättningsyndrom.
- **Tumörlyssyndrom:** en del kan få onormala mängder av vissa salter i blodet (till exempel kalium eller urinsyra). Det beror på att cancerceller bryts ner snabbt under behandlingen. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att ta blodprover för att kontrollera detta. Före varje infusion ska du ha fått i dig tillräckligt med vätska och kan få läkemedel som bidrar till att minska nivån av urinsyra i kroppen. Detta kan bidra till att minska eventuella effekter av tumörlyssyndrom.
- **Uppblossande/förvärrad tumör (Tumörexacerbation):** en reaktion på vissa läkemedel som påverkar immunsystemet med symtom som liknar en försämring av cancer.
- **Infektioner:** du kan få tecken på infektion som varierar beroende på var i kroppen infektionen sitter.

Om du har, eller tror att du har, något av symtomen ovan ska du genast tala om det för läkaren.

Läkaren kan

- ge dig andra läkemedel för att minska symtomen och förebygga komplikationer
- stoppa din behandling kortvarigt, eller
- stoppa behandlingen helt.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar i åldern under 18 år. Det beror på att Columvi inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Columvi

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Graviditet och preventivmedel

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.
- Du ska inte behandlas med Columvi om du är gravid. Det beror på att Columvi kan skada ditt ofödda barn.
- Om du kan bli gravid måste du använda ett effektivt preventivmedel medan du behandlas med Columvi och i 2 månader efter den sista dosen.
- Om du blir gravid medan du behandlas med Columvi måste du genast tala om det för läkaren.

Amning

Amma inte medan du får Columvi och i minst 2 månader efter den sista dosen. Detta eftersom man inte vet om detta läkemedel kan utsöndras i bröstmjolk och skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Columvi har mindre påverkan på förmågan att köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner.

Om du har några symtom som kan påverka din förmåga att köra, inklusive symtom på cytokinfrisättningssyndrom (såsom feber, snabb puls, yrsel eller svimningskänsla, frossa eller andfåddhet) ska du dock inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre. Se avsnitt 4 för mer information om biverkningar.

3. Hur du får Columvi

Du får Columvi på ett sjukhus eller en klinik under övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Läkemedel som ges före behandlingen med Columvi

- **Sju dagar innan behandlingen med Columvi** inleds får du ett annat läkemedel, obinutuzumab, för att minska antalet B-celler i blodet.
- **30 till 60 minuter innan du får Columvi** kan du få andra läkemedel (premedicinering) som ska bidra till att minska reaktionerna vid cytokinfrisättningssyndrom. Dessa läkemedel kan innefatta:
 - en kortikosteroid som dexametason
 - ett febernedsättande läkemedel som paracetamol
 - ett antihistamin som difenhydramin.

Hur mycket Columvi du kommer att få och hur ofta

Du kan få högst 12 behandlingscykler med Columvi. Varje cykel varar i 21 dagar. Under de första två cyklerna inleder läkaren behandlingen med en låg dos Columvi och höjer den gradvis till den fulla dosen.

Ett typiskt schema visas nedan.

Cykel 1: Denna innefattar förbehandling och 2 låga doser Columvi under 21 dagar:

- Dag 1 – Förbehandling med obinutuzumab
- Dag 8 – 2,5 mg Columvi som startdos
- Dag 15 – 10 mg Columvi som medelhög dos

Cykel 2 till cykel 12: Du får bara en dos under de 21 dagarna:

- Dag 1 – 30 mg Columvi, dvs. full dos.

Hur Columvi ges och hur du övervakas

Columvi ges som dropp i en ven (intravenös infusion). Läkaren anpassar tiden som krävs för infusionen efter hur du reagerar på behandlingen.

- Din första infusion ges under 4 timmar. Läkaren övervakar dig noga under den första infusionen och i 10 timmar efteråt. Detta görs för att upptäcka tecken eller symtom på cytokinfrisättningsyndrom.
- Under de följande infusionerna kan läkaren besluta att övervaka dig efter infusionen. Det kan vara nödvändigt om du har haft måttligt eller svårt cytokinfrisättningsyndrom i samband med den föregående dosen.
- Om du inte har drabbats av cytokinfrisättningsyndrom efter 3 doser kan läkaren ge dig de följande infusionerna under 2 timmar.

Om du missar en dos av Columvi

Om du missar ett besök ska du genast boka ett nytt. För att behandlingen ska ha full effekt är det mycket viktigt att du inte missar någon dos.

Innan du slutar med behandlingen med Columvi

Tala med din läkare innan du slutar med behandlingen. Det beror på att din sjukdom kan förvärras om du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala genast om för läkaren om du får några av de allvarliga biverkningar som listas nedan – du kan behöva omedelbar medicinsk vård.

- **Cytokinfrisättningsyndrom (mycket vanlig):** symtomen kan innefatta, men inte begränsas till, feber, snabb puls, yrsel eller svimningskänsla, illamående, huvudvärk, utslag, förvirring, frossa och andfåddhet.
- **Infektioner (mycket vanlig):** symtomen kan innefatta, men inte begränsas till, feber, frossa, svårt att andas eller sveda när du kissar.
- **Tumörexacerbation (mycket vanlig):** symtomen kan innefatta, men inte begränsas till, ömma och svullna lymfkörtlar, bröstsmärta, tungt att andas, smärta på tumörstället.
- **Tumörlyssyndrom (vanlig):** symtomen kan innefatta, men inte begränsas till, svaghet, andfåddhet, förvirring, oregelbunden puls och muskelkramper.

Andra biverkningar

Tala genast om för läkare eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar eller om de blir värre.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal av följande, påvisat i blodprover:
 - neutrofiler (en typ av vita blodkroppar, neutropeni), vilket kan orsaka feber eller symtom på infektion
 - röda blodkroppar (anemi), vilket kan orsaka trötthet, sjukdomskänsla och blek hud
 - blodplättar (en typ av blodkroppar, trombocytopeni), vilket kan orsaka blåmärken eller blödning
- feber
- låga nivåer av fosfat, magnesium, kalcium eller kalium, påvisat i blodprover
- hudutslag
- förstoppning
- diarré
- illamående
- virusinfektioner, såsom lunginfektioner, bältros
- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- låg natriumhalt, påvisat i blodprover, vilket kan orsaka trötthet, muskelryckningar eller muskelkramper
- förhöjda nivåer av leverenzymerna och bilirubin (gult färgämne i blodet), påvisade i blodprover, vilket kan orsaka guldfärgning av hud eller ögonvitor och mörk urin
- bakterieinfektioner, såsom urinvägsinfektion eller infektion i eller runt magen
- svampinfektioner
- infektion i näsa och svalg (övre luftvägsinfektion)
- infektion i lungorna såsom bronkit eller lunginflammation (nedre luftvägsinfektion), vilket kan orsaka feber, hosta och andningssvårigheter
- blodförgiftning (sepsis), vilket kan orsaka feber, frossa och förvirring
- lågt nivå av lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), påvisat i blodprover
- feber med lågt antal neutrofiler (febril neutropeni)
- kräkning
- blödning i magsäcken eller tarmarna (gastrointestinal blödning), vilket kan orsaka svart avföring eller blodiga kräkningar
- förvirring
- diarré
- sömnlighet.

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 av 100 användare)

- svullnad av ryggmärgen (myelit), vilket kan orsaka muskelsvaghet eller domning.

Om du lägger märke till några av dessa biverkningar eller om de förvärras ska du genast tala om det för läkaren.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Columvi ska förvaras

Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan ansvarar för korrekt förvaring av detta läkemedel och kassering av eventuellt överblivet läkemedel. Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Varje injektionsflaska innehåller 2,5 milligram glofitamab (i 2,5 ml koncentrat) i en koncentration på 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: Varje injektionsflaska innehåller 10 milligram glofitamab (i 10 ml koncentrat) i en koncentration på 1 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sackaros, polysorbat 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Columvi koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat), är en färglös, klar lösning i en injektionsflaska av glas.

Varje förpackning Columvi innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

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

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

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

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

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

Irland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
Sími: +354 540 8000

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(Se Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Columvi måste ges som en intravenös infusion genom en egen infusions slang. Det får inte administreras som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.

För anvisningar om spädning av Columvi före administrering, se nedan.

Spädningsanvisningar

- Columvi innehåller inga konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk.
- Columvi måste före intravenös administrering spädas av sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik.
- Skaka inte injektionsflaskan. Kontrollera infektionsflaskan med Columvi visuellt avseende partiklar och missfärgning före administrering. Columvi är en färglös, klar lösning. Kassera injektionsflaskan om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Dra upp enligt beskrivningen i tabell 6 upp lämplig volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, från infusionspåsen med steril nål och spruta och kassera.
- Dra upp den volym koncentrat av Columvi som behövs för den avsedda dosen ur injektionsflaskan med en steril nål och spruta och späd i infusionspåsen (se tabell 6 nedan). Kassera eventuell oanvänd lösning i injektionsflaskan.
- Den slutliga glofitamabkoncentrationen efter spädning ska vara 0,1 mg/ml till 0,6 mg/ml.
- Vänd försiktigt på infusionspåsen för att blanda lösningen för att undvika alltför kraftig skumning. Får ej skakas.
- Inspektera infusionspåsen avseende partiklar och kassera påsen om partiklar finns.
- Innan den intravenösa infusionen påbörjas ska innehållet i infusionspåsen hålla rumstemperatur (25 °C).

Tabell 6. Spädning av Columvi för infusion

Dos av Columvi som ska administreras	Storlek på infusionspåsen	Volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, som ska dras upp och kasseras	Volym Columvi-koncentrat som ska tillsättas
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

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvätska, lösning, ska användas för att späda Columvi, eftersom andra spädningsvätskor inte har testats.

Vid spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, är Columvi kompatibelt med påsar för intravenös infusion tillverkade av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE), polypropen (PP) och icke-PVC-polyolefin. Vid spädning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, är Columvi kompatibelt med infusionspåsar tillverkade av PVC.

Inga inkompatibiliteter har observerats med infusionsset av polyuretan (PUR), PVC eller PE som kommer i kontakt med läkemedlet, eller med filtermembran i infusionsset som består av polyetersulfon (PES) eller polysulfon. Det är inte nödvändigt att använda filtermembran i infusionssetet.

Utspädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för maximalt 72 timmar vid 2 °C till 8 °C och 24 timmar vid 30 °C följt av en maximal infusionstid på 8 timmar.

Av mikrobiologiska skäl ska den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kassering

Injektionsflaskan med Columvi är endast avsedd för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.