

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Columvi 2,5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Columvi 10 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Columvi 2,5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass på 2,5 ml konsentrat inneholder 2,5 mg glofitamab i en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Columvi 10 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass på 10 ml konsentrat inneholder 10 mg glofitamab i en konsentrasjon på 1 mg/ml.

Glofitamab er et humanisert anti-CD20 og anti-CD3 bispesifikt monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller hos kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 2,5 ml hetteglass med Columvi inneholder 1,25 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 20.
Hvert 10 ml hetteglass med Columvi inneholder 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbat 20.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Fargeløs, klar løsning med en pH på 5,5 og en osmolalitet på 270-350 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Columvi som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Columvi må kun administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av kreftpasienter som har tilgang til egnet medisinsk støtte for å håndtere alvorlige reaksjoner forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).

Minst 1 dose tocilizumab for bruk i tilfelle CRS må være tilgjengelig før infusjon av Columvi ved sykhus 1 og 2. Tilgang til en ekstra dose tocilizumab innen 8 timer etter bruk av forrige tocilizumab-dose må sikres (se pkt. 4.4.).

Forbehandling med obinutuzumab

Alle pasienter i studie NP30179 ble gitt en enkeltdose på 1000 mg obinutuzumab som forbehandling på syklus 1 dag 1 (7 dager før oppstart av behandling med Columvi) for å senke de sirkulerende og lymfoide B-cellene (se tabell 2, *Forsinkede eller glemte doser*, og pkt. 5.1).

Obinutuzumab ble administrert som en intravenøs infusjon med 50 mg/t. Infusjonshastigheten ble økt i trinn på 50 mg/t hvert 30 minutt til maksimalt 400 mg/t.

Se forskrivningsinformasjonen for obinutuzumab for fullstendig informasjon om premedisinering, forberedelse, administrering og behandling av bivirkninger av obinutuzumab.

Premedisinering og profylakse

Cytokinfrigjøringssyndrom-profylakse

Columvi skal gis til godt hydrerte pasienter. Anbefalt premedisinering for CRS (se pkt. 4.4) er skissert i tabell 1.

Tabell 1. Premedisinering før infusjon med Columvi

Behandlingssyklus (dag)	Pasienter som trenger premedisinering	Premedisinering	Administrasjon
Syklus 1 (Dag 8, Dag 15); Syklus 2 (Dag 1); Syklus 3 (Dag 1)	Alle pasienter	Intravenøst glukokortikoid ¹	Fullført minst 1 time før infusjon med Columvi
		Smertestillende / febernedssettende oralt ²	Minst 30 minutter før infusjon med Columvi
		Antihistamin ³	
Alle påfølgende infusjoner	Alle pasienter	Smertestillende / febernedssettende oralt ²	Minst 30 minutter før infusjon med Columvi
		Antihistamin ³	
	Pasienter som opplevde CRS ved tidligere dose	Intravenøst glukokortikoid ^{1,4}	Fullført minst 1 time før infusjon Columvi

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

² For eksempel 1000 mg paracetamol.

³ For eksempel 50 mg difenhydramin.

⁴ Skal administreres i tillegg til premedisineringsplanen som kreves for alle pasienter.

Dosering

Dosering av Columvi begynner med en opptrappende doseringsplan (utformet for å redusere risikoen for CRS), som fører til den anbefalte dosen på 30 mg.

Doseopptrappingsplan for Columvi

Columvi må gis som en intravenøs infusjon i henhold til doseopptrappingsplanen som fører til anbefalt dose på 30 mg (som vist i tabell 2), etter fullført forbehandling med obinutuzumab på syklus 1 dag 1. Hver syklus er 21 dager.

Tabell 2. Doseopptrappingsplan for Columvi monoterapi for pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL

Behandlingssyklus, dag		Dose med Columvi	Varighet av infusjon
Syklus 1 (Forbehandling og opptrappingsdose)	Dag 1	Forbehandling med obinutuzumab ¹	
	Dag 8	2,5 mg	4 timer ²
	Dag 15	10 mg	
Syklus 2	Dag 1	30 mg	2 timer ³
Syklus 3 til 12	Dag 1	30 mg	

¹ Se "Forbehandling med obinutuzumab" beskrevet ovenfor.

² For pasienter som opplever CRS med tidligere dose av Columvi, kan varigheten av infusjonen forlenges med opptil 8 timer (se pkt. 4.4).

³ Etter den behandlende legens skjønn, dersom den forrige infusjonen ble godt tolerert. Dersom pasienten opplevde CRS med en tidligere dose bør infusjonsvarigheten opprettholdes på 4 timer.

Pasientovervåking

- Alle pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på potensiell CRS under infusjon og i minst 10 timer etter fullført infusjon av den første Columvi-dosen (2,5 mg i syklus 1 dag 8) (se pkt. 4.8.).
- Pasienter som opplevde CRS grad ≥ 2 med sin tidligere infusjon bør overvåkes etter fullført infusjon (se tabell 3 i pkt. 4.2.).

Alle pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på CRS og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) etter administrering av Columvi.

Alle pasienter må veiledes om risiko, tegn og symptomer på CRS og ICANS og rådes til å kontakte helsepersonell umiddelbart dersom de på noe tidspunkt opplever tegn og symptomer på CRS og/eller ICANS (se pkt. 4.4.).

Behandlingens varighet

Behandling med Columvi anbefales i maksimalt 12 sykluser eller inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterlig toksisitet. Hver syklus er 21 dager.

Forsinkede eller glemte doser

Under doseringsopptrapping (ukentlig dosering):

- Etter forbehandling med obinutuzumab, dersom Columvi 2,5 mg-dosen er forsinket med mer enn 1 uke, gjenta da forbehandling med obinutuzumab.
- Etter Columvi 2,5 mg dose eller 10 mg dose, dersom det er et Columvi-behandlingsfritt intervall på 2 til 6 uker, gjenta da den siste tolererte Columvi-dosen og gjenoppta den planlagte doseopptrappingen.
- Etter Columvi 2,5 mg dose eller 10 mg dose, dersom det er et Columvi-behandlingsfritt intervall på mer enn 6 uker, gjenta da forbehandling med obinutuzumab og Columvi-doseringsopptrapping (se syklus 1 i tabell 2).

Etter syklus 2 (30 mg dose):

- Dersom det er et Columvi-behandlingsfritt intervall på mer enn 6 uker mellom syklusene, gjenta da forbehandlingen med obinutuzumab og Columvi-opptrappingsdoseringen (se syklus 1 i tabell 2), og gjenoppta deretter den planlagte behandlingssyklusen (30 mg dose).

Doseendringer

Ingen dosereduksjoner av Columvi anbefales.

Håndtering av cytokinfrigjøringsyndrom

CRS bør identifiseres basert på den kliniske presentasjonen (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasienter bør evalueres for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon, som infeksjoner eller sepsis. Hvis det er mistanke om CRS, bør det behandles i henhold til CRS-anbefalingene basert på American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) konsensusgradering i tabell 3.

Tabell 3. ASTCT CRS-gradering og veileder til håndtering av CRS

Grad ¹	Håndtering av CRS	For neste planlagte infusjon med Columvi
Grad 1 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Avbryt infusjonen og behandle symptomer • Start infusjonen på nytt med langsommere hastighet når symptomene forsvinner • Hvis symptomene gjentar seg, avbryt pågående infusjon Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Behandle symptomer Hvis CRS varer mer enn 48 t etter symptomatisk behandling: • Vurder kortikosteroider³ • Vurder tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS, se tabell 4.	• Påse at symptomene er borte i minst 72 timer før neste infusjon • Vurder langsommere infusjonshastighet²
Grad 2 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som ikke krever vasopressorer og/eller hypoksi som krever lavstrøms oksygen via nesekanyler eller blow-by	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Avbryt pågående infusjon og behandle symptomer • Administrer kortikosteroider³ • Vurder tocilizumab⁴ Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Behandle symptomer • Administrer kortikosteroider³ • Vurder tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS, se tabell 4.	• Påse at symptomene er borte i minst 72 timer før neste infusjon • Vurder langsommere infusjonshastighet² • Overvåk pasienter etter infusjon^{5,6}
For Grad 2: Bruk av tocilizumab Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av en 6 ukers periode. Hvis ingen tidligere bruk av tocilizumab eller hvis 1 dose tocilizumab ble brukt i løpet av de siste 6 ukene: • Administrer første dose tocilizumab⁴ • Hvis ingen bedring innen 8 timer gis andre dose tocilizumab⁴ • Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling Hvis 2 doser tocilizumab ble brukt i løpet av de siste 6 ukene: • Administrer kun én dose tocilizumab⁴ • Hvis ingen bedring innen 8 timer, vurder alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling		

Grad ¹	Håndtering av CRS	For neste planlagte infusjon med Columvi
Grad 3 Feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som krever vasopressor (med eller uten vasopressin) og/eller hypoksi som krever høystrømsoksygen via nesekanyle, ansiktsmaske, non-rebreather-maske eller Venturi-maske	Hvis CRS oppstår under infusjon: • Avbryt pågående infusjon og behandle symptomer • Administrer kortikosteroider³ • Administrer tocilizumab⁴ Hvis CRS oppstår etter infusjon: • Behandle symptomer • Administrer kortikosteroider³ • Administrer tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS, se tabell 4.	• Påse at symptomene er borte i minst 72 timer før neste infusjon • Vurder langsommere infusjonshastighet² • Overvåk pasienter etter infusjon^{5,6} • Hvis Grad ≥ 3 CRS gjentar seg ved påfølgende infusjon, stopp infusjonen umiddelbart og seponer Columvi permanent
Grad 4 Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eller hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin) og/eller hypoksi som krever oksygen ved positivt trykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubasjon og mekanisk ventilasjon)	Hvis CRS oppstår under infusjon eller etter infusjon: • Seponer permanent Columvi og behandle symptomer • Administrer kortikosteroider³ • Administrer tocilizumab⁴ For CRS med samtidig ICANS, se tabell 4.	
For Grad 3 og Grad 4: Bruk av tocilizumab Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av en 6 ukers periode. Hvis ingen tidligere bruk av tocilizumab eller hvis 1 dose tocilizumab ble brukt i løpet av de siste 6 ukene: • Administrer første dose tocilizumab⁴ • Hvis ingen bedring innen 8 timer eller rask progresjon av CRS, administrer andre dose tocilizumab⁴ • Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling Hvis 2 doser tocilizumab ble brukt i løpet av de siste 6 ukene: • Administrer kun én dose tocilizumab⁴ • Hvis ingen bedring innen 8 timer eller rask progresjon av CRS, vurder alternativ anticytokinbehandling og/eller alternativ immunsuppressiv behandling		

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

² Infusjonsvarigheten kan forlenges med opptil 8 timer, avhengig av den aktuelle syklusen (se tabell 2).

³ Kortikosteroider (f.eks. 10 mg intravenøs deksametason, 100 mg intravenøs prednisolon, 1-2 mg/kg intravenøs metylprednisolon per dag, eller tilsvarende).

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

⁵ Studie NP30179 viser at Grad ≥ 2 CRS etter 10 mg dose Columvi ved syklus 1 dag 15 oppstod hos 5,2 % av pasientene, med en median tid til debut på 26,2 timer fra start av infusjon (rangerange: 6,7 til 144,2 timer).

⁶ Studie NP30179 viser at Grad ≥ 2 CRS etter 30 mg dose Columvi ved syklus 2 dag 1 oppstod hos én pasient (0,8 %), med en tid til begynnelse på 15,0 timer fra start av infusjon.

Håndtering av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Ved første tegn på ICANS, basert på type og alvorlighetsgrad, vurder støttebehandling, neurologisk vurdering og å holde tilbake Columvi (se tabell 4). Eliminer andre årsaker til neurologiske symptomer. Hvis det mistenkes ICANS bør det håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 4.

Tabell 4. Gradering av ICANS og veiledning for håndtering

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering av ICANS	
		Samtidig CRS	Ikke samtidig CRS
Grad 1	ICE ³ -score 7-9 Eller nedsatt bevissthetsnivå ⁴ : spontan oppvåkning	• Håndter CRS i henhold til tabell 3. • Etter legens bedømmelse: Overvåk nevrologiske symptomer og vurder nevrologisk undersøkelse og evaluering.	• Etter legens bedømmelse: Overvåk nevrologiske symptomer og vurder nevrologisk undersøkelse og evaluering
		Hold tilbake Columvi inntil ICANS går over. Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse.	
Grad 2	ICE ³ -score 3-6 Eller nedsatt bevissthetsnivå ⁴ : våkner av stemmer	• Administrer tocilizumab i henhold til tabell 3 for håndtering av CRS. • Hvis det ikke blir bedring etter oppstart av tocilizumab, administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time hvis pasienten ikke allerede behandles med andre kortikosteroider. Fortsett deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.	• Administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsett bruk av deksametason til tilbakegang til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.
		Hold tilbake Columvi inntil ICANS går over. Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering, ved behov.	
Grad 3	ICE ³ -score 0-2 Eller nedsatt bevissthetsnivå ⁴ : våkner kun av berøringsstimuli; Eller anfall ⁴ , enten: • alle typer klinisk anfall, fokale eller generaliserte, som går over raskt, eller • ikke-konvulsive anfall på elektroencefalogram (EEG) som går over med intervensjon; Eller økt intrakranielt trykk: fokalt/lokalt	• Administrer tocilizumab i henhold til tabell 3 for CRS-håndtering. • I tillegg, administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst med den første dosen tocilizumab, og gjenta dosen hver 6. time, hvis pasienten ikke allerede behandles med andre kortikosteroider. Fortsett bruk av deksametason til bedring til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.	• Administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsett bruk av deksametason til bedring til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis.
		Hold tilbake Columvi til ICANS går over. Vurder permanent seponering av Columvi for ICANS tilfeller av grad 3 som ikke viser forbedring innen 7 dager.	

Grad ¹	Symptomer ²	Håndtering av ICANS	
		Samtidig CRS	Ikke samtidig CRS
	ødem ved neuroimaging ⁴	Vurder ikke-sederende, antiepileptikum/krampeløsende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering ved behov.	
Grad 4	ICE ³ -score 0 Eller nedsatt bevissthetsnivå ⁴ , enten: • pasienten er ikke mulig å vekke eller krever kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller • stupor eller koma; Eller anfall ⁴ , enten: • livstruende vedvarende anfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten å komme ned på baseline mellom anfallene; Eller motoriske funn ⁴ : • dyp fokal motorisk svakhet som hemiparese eller paraparese; Eller økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem ⁴ , med tegn/symptomer som : • diffust cerebralt ødem ved neuroimaging, eller • decerebrert eller decortikert posisjon • cranial nerve VI parese, eller • papilleødem, eller • Cushings triade	• Administrer tocilizumab i henhold til tabell 3 for CRS-håndtering. • Som over, eller vurder administrering av metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst med den første dosen av tocilizumab, og fortsett med metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst i 2 eller flere dager.	• Administrer deksametason⁵ 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsett bruk av deksametason bedring til grad 1 eller lavere, og reduser deretter dosen gradvis. • Alternativt, vurder administrering av metylprednisolon 1000 mg per dag intravenøst i 3 dager; deretter håndtering som ovenfor hvis bedring.
		Seponer Columvi permanent. Vurder ikke-sederende, anfallsdempende legemidler (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Vurder nevrologisk konsultasjon og andre spesialister for videre evaluering etter behov. Ved økt intrakranielt trykk/cerebralt ødem, se institusjonens retningslinjer for håndtering.	

¹ ASTCTs konsensuskriterier for gradering av ICANS (Lee 2019).

² Håndtering bestemmes av den alvorligste hendelsen som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

³ Hvis pasienten kan vekkes og er i stand til å utføre **immuneffektorcelle-assosiert encefalopati (ICE)-vurdering**, vurder:

Orientering (orienterer seg etter år, måned, by, sykehus = 4 poeng);

Navngiving (navngi 3 objekter, pek f.eks. på en klokke, penn, knapp = 3 poeng);

Følge kommandoer (f.eks. «vis meg to fingre» eller «lukkl øynene og strekk ut tungen» = 1 poeng);

Skriving (evne til å skrive en standard setning = 1 poeng);

Oppmerksomhet (telle baklengs fra 100 i intervaller på ti = 1 poeng).

Hvis pasienten er ikke kan vekkes og ikke er i stand til å utføre ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 poeng.

⁴ Kan ikke tilskrives noen annen årsak.

⁵ Alle referanser til administrering av deksametason er deksametason eller tilsvarende.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > øvre normalgrense [ULN] til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller aspartataminotransferase [ASAT] > ULN). Columvi er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30 til < 90 ml/min). Columvi er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Columvi hos barn under 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Columvi skal kun brukes intravenøst.

Columvi må fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk før intravenøs administrering. Det skal gis som en intravenøs infusjon gjennom en separat infusjonslinje.

Columvi skal ikke gis som en intravenøs støt- (push) eller bolusdose.

For instruksjoner om fortynning av Columvi før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor obinutuzumab, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

For spesifikke kontraindikasjoner på obinutuzumab, se forskrivningsinformasjonen for obinutuzumab.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

CD20-negativ sykdom

Det er begrensede data tilgjengelig for behandling med Columvi hos pasienter med CD20-negativ DLBCL, og det kan være at pasienter med CD20-negativ DLBCL vil ha mindre nytte av behandlingen sammenlignet med CD20-positive DLBCL pasienter. Potensiell nytte og risiko ved behandling med Columvi hos pasienter med CD20-negativ DLBCL bør vurderes.

Cytokinfrigjøringsyndrom

CRS, herunder livstruende reaksjoner, er rapportert hos pasienter som har fått Columvi (se pkt. 4.8).

De vanligste manifestasjonene av CRS var pyreksi, takykardi, hypotensjon, frysninger og hypoksi. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan være klinisk umulig å skille fra manifestasjoner av CRS.

De fleste CRS-hendelser skjedde etter den første dosen av Columvi. Forhøyede leverfunksjonstester (ASAT og alanintransaminase [ALAT] $> 3 \times \text{ULN}$ og/eller total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$) samtidig med CRS er rapportert etter bruk av Columvi (se pkt. 4.8).

Pasienter i studie NP30179 ble forhåndsbehandlet med obinutuzumab 7 dager før oppstart av behandling med Columvi, og pasienter bør premediseres med et febernedsettende middel, antihistamin og et glukokortikoid (se pkt. 4.2).

Minst 1 dose tocilizumab for bruk i tilfelle CRS må være tilgjengelig før infusjon av Columvi ved syklus 1 og 2. Tilgang til en ekstra dose tocilizumab innen 8 timer etter bruk av forrige tocilizumab-dose må sikres.

Pasienter må overvåkes under alle infusjoner med Columvi og i minst 10 timer etter fullført første infusjon. For fullstendig informasjon om overvåking, se pkt. 4.2. Pasienter må rådes til å søke øyeblikkelig legehjelp dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår når som helst (se pasientkort nedenfor).

Pasienter bør vurderes for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon, som infeksjoner eller sepsis. CRS bør håndteres basert på pasientens kliniske presentasjon og i henhold til veiledningen for CRS-håndtering gitt i tabell 3 (pkt. 4.2).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

Alvorlige tilfeller av immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS), som kan være livstruende eller fatale, har oppstått etter behandling med Columvi (se pkt. 4.8).

ICANS kan opptre samtidig med CRS, etter bedring av CRS, eller i fravær av CRS. Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan inkludere, men er ikke begrenset til, forvirring, nedsatt bevissthetsnivå, desorientering, anfall, afasi og dysgrafi.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på ICANS etter administrering av Columvi og behandles umiddelbart. Pasientene må rådes til å oppsøke lege umiddelbart dersom tegn eller symptomer oppstår på et hvilket som helst tidspunkt (se *Pasientkort* nedenfor).

Ved første tegn eller symptomer på ICANS, skal pasienten behandles i henhold til ICANS-veiledningen i tabell 4. Behandling med Columvi bør holdes tilbake eller seponeres permanent etter anbefalningene

Pasientkort

Forskriveren skal informere pasienten om risikoen for CRS og ICANS og tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter må instrueres om å kontakte lege øyeblikkelig hvis de opplever tegn og symptomer på CRS og ICANS. Pasienter bør få pasientkortet og instrueres om å ha kortet med seg til enhver tid. Dette kortet beskriver symptomer på CRS og ICANS som, hvis de oppleveres, bør føre til at pasienten søker øyeblikkelig legehjelp.

Interaksjon med CYP450 substrater

Den første frigjøringen av cytokiner assosiert med oppstart av behandling med Columvi kan undertrykke CYP450-enzymene og føre til svingninger i konsentrasjonen av andre legemidler som gis

samtidig. Ved oppstart av behandling med Columvi bør pasienter som behandles med CYP450 substrater med smalt terapeutisk vindu monitoreres, da svingninger i konsentrasjoner for legemidler gitt samtidig kan medføre toksisitet, mangel på effekt eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner (som sepsis og lungebetennelse) har forekommet hos pasienter behandlet med Columvi (se pkt. 4.8).

Columvi må ikke gis til pasienter med en aktiv infeksjon. Forsiktighet bør utvises når man vurderer bruk av Columvi hos pasienter med en historie med kronisk eller tilbakevendende infeksjon, de med underliggende tilstander som kan disponere dem for infeksjoner, eller de som har hatt betydelig immunsuppressiv behandling tidligere. Pasienter bør overvåkes før og under behandling med Columvi for forekomst av mulige bakterielle, sopp- og nye eller reaktiverte virusinfeksjoner og behandles på riktig måte.

Columvi bør midlertidig holdes tilbake i nærvær av en aktiv infeksjon inntil infeksjonen er forsvunnet. Pasienter bør instrueres om å kontakte lege dersom tegn eller symptomer som tyder på en infeksjon oppstår.

Febril nøytropeni er rapportert under behandling med Columvi. Pasienter med febril nøytropeni bør evalueres for infeksjon og behandles umiddelbart.

Tumoroppblussing

Tumoroppblussing er rapportert hos pasienter som får Columvi (se pkt. 4.8). Manifestasjoner inkluderte lokalisert smerte og hevelse.

I samsvar med virkningsmekanismen til Columvi skyldes tumoroppbluss sannsynligvis tilstrømningen av T-celler til tumorsteder etter administrasjon av Columvi og kan etterligne sykdomsprogresjon. Tumoroppblussing innebærer ikke behandlingssvikt eller representerer tumorprogresjon.

Spesifikke risikofaktorer for tumoroppblussing er ikke identifisert, men det er en økt risiko for morbiditet på grunn av masseeffekt sekundært til tumoroppblussing hos pasienter med store tumorer lokalisert i umiddelbar nærhet av luftveier og/eller et vitalt organ. Overvåking og evaluering for tumoroppblussing på kritiske anatomiske steder anbefales hos pasienter som behandles med Columvi og behandles som klinisk indisert. Kortikosteroider og analgetika bør vurderes for å behandle tumoroppblussing.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er rapportert hos pasienter som får Columvi (se pkt. 4.8). Pasienter med høy tumorbelastning, raskt proliferative tumorer, nedsatt nyrefunksjon eller dehydrering har større risiko for tumorlysesyndrom.

Pasienter i risikogruppen bør overvåkes nøye med passende laboratorie- og kliniske tester for elektrolyttstatus, hydrering og nyrefunksjon. Passende profylaktiske tiltak med anti-hyperurikemiske midler (f.eks. allopurinol eller rasburikase) og tilstrekkelig hydrering bør vurderes før obinutuzumab forbehandling og før infusjon med Columvi.

Behandling av TLS kan omfatte aggressiv hydrering, korrigering av elektrolyttavvik, behandling med anti-hyperurikemiske midler og støttende behandling.

Vaksinasjon

Sikkerheten ved immunisering med levende vaksiner under eller etter behandling med Columvi er ikke studert. Vaksinasjon med levende vaksiner anbefales ikke under behandling med Columvi.

Polysorbater

Dette legemidlet inneholder 1,25 mg polysorbat 20 i hvert 2,5 ml hetteglass og 5 mg polysorbat 20 i hvert 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ingen interaksjoner med Columvi forventes via cytokrome P450-enzymmer, andre metaboliserende enzymer eller transportører.

Den første frigjøringen av cytokiner assosiert med oppstart av behandling med Columvi kan undertrykke CYP450-enzymmer. Den høyeste medikamentinteraksjonsrisikoen er i løpet av en uke etter hver av de to første dosene av Columvi (dvs. syklus 1 dag 8 og 15) hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater med en smal terapeutisk indeks (f.eks. warfarin, cyklosporin). Ved oppstart av behandling med Columvi bør pasienter som behandles med CYP450-substrater med en smal terapeutisk indeks overvåkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinnelige pasienter i fertil alder må bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med Columvi og i minst 2 måneder etter siste dose av Columvi.

Graviditet

Det er ingen data om bruk av Columvi hos gravide kvinner. Ingen reproduksjonstoksisitetsstudier er utført på dyr (se pkt. 5.3).

Glofitamab er et immunglobulin G (IgG). IgG er kjent for å krysse placenta. Basert på virkningsmekanismen er det sannsynlig at glofitamab forårsaker mangel av føtal B-celle når det administreres til en gravid kvinne.

Columvi anbefales ikke under graviditet og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Kvinnelige pasienter som får Columvi bør informeres om potensiell skade på fosteret. Kvinnelige pasienter bør rådes til å kontakte behandlende lege dersom graviditet skulle oppstå.

Amming

Det er ikke kjent om glofitamab skilles ut i morsmelk. Det er ikke utført studier for å vurdere virkningen av glofitamab på melkeproduksjonen eller dets tilstedeværelse i morsmelk. Humant IgG er kjent for å være tilstede i morsmelk. Potensialet for absorpsjon av glofitamab og potensialet for bivirkninger hos barnet som blir ammet er ukjent. Kvinner bør rådes til å slutte å amme under behandling med Columvi og i 2 måneder etter siste dose av Columvi.

Fertilitet

Ingen humane data om fertilitet er tilgjengelig. Det er ikke utført fertilitetsvurderinger hos dyr for å evaluere effekten av glofitamab på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Columvi har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for ICANS, har pasienter som får Columvi risiko for redusert bevissthetsnivå (se pkt. 4.4). Pasientene bør instrueres til å unngå å kjøre bil eller bruke maskiner i 48 timer etter hver av de to første dosene under opptrappingsfasen, og hvis det skulle oppstå nye symptomer på ICANS (forvirring, desorientering, redusert bevissthetsnivå) og/eller CRS (pyreksi, takykardi, hypotensjon, frysninger, hypoksi) inntil symptomene går over (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) var cytokinfrigjøringsyndrom, nøytropeni, anemi, trombocytopeni og utslett.

De vanligste alvorlige bivirkningene rapportert hos ≥ 2 % av pasientene var cytokinfrigjøringsyndrom (22,1 %), sepsis (4,1 %), Covid-19 (3,4 %), og tumoroppblussing (3,4 %), Covid-19-lungebetennelse (2,8 %), febril nøytropeni (2,1 %), nøytropeni (2,1 %), og pleural effusjon (2,1 %).

Permanent seponering av Columvi på grunn av en bivirkning forekom hos 5,5 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av Columvi var Covid-19 (1,4 %) og nøytropeni (1,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som forekommer hos residiverende eller refraktære DLBCL-pasienter behandlet med Columvi monoterapi ved anbefalt dose (N=145) i studie NP30179 er oppført i tabell 5. Pasienter fikk en median på 5 sykluser med behandling med Columvi (range: 1 til 13 sykluser).

Bivirkningene er oppført etter MedDRAs organklasser og frekvenskategorier. Følgende frekvenskategorier har blitt brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Bivirkninger rapportert hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL behandlet med Columvi monoterapi

Organklasser	Bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Virusinfeksjoner ¹	Svært vanlige	Vanlige*
	Bakterielle infeksjoner ²	Vanlige	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjoner ³	Vanlige	Svært sjeldne**
	Sepsis ⁴	Vanlige	Vanlige*
	Nedre luftveisinfeksjoner ⁵	Vanlige	Svært sjeldne**
	Lungebetennelse	Vanlige	Mindre vanlige
	Urinveisinfeksjon ⁶	Vanlige	Mindre vanlige
	Soppinfeksjoner ⁷	Vanlige	Svært sjeldne**
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Tumoroppblussing	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	Svært vanlige
	Anemi	Svært vanlige	Vanlige
	Trombocytopeni	Svært vanlige	Vanlige
	Lymfopeni	Vanlige	Vanlige
	Febril nøytropeni ⁸	Vanlige	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringssyndrom ⁹	Svært vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypofosfatemi	Svært vanlige	Vanlige
	Hypomagnesemi	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Hypokalsemi	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Hypokalemi	Svært vanlige	Mindre vanlige
	Hyponatremi	Vanlige	Vanlige
	Tumorlysesyndrom	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser	Forvirringstilstand	Vanlige	Svært sjeldne**
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom ¹⁰	Vanlige	Mindre vanlige
	Søvnighet	Vanlige	Mindre vanlige
	Tremor	Vanlige	Svært sjeldne**
	Myelitt ¹¹	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Diaré	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Kvalme	Svært vanlige	Svært sjeldne**
	Gastrointestinal blødning ¹²	Vanlige	Vanlige
	Brekninger	Vanlige	Svært sjeldne**
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ¹³	Svært vanlige	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber (pyreksi)	Svært vanlige	Svært sjeldne**

Organklasser	Bivirkning	Alle grader	Grad 3–4
Undersøkelser	Økt alaninaminotransferase	Vanlige	Vanlige
	Økt aspartataminotransferase (ASAT)	Vanlige	Vanlige
	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Vanlige	Vanlige
	Økt gamma glutamyltransferase	Vanlige	Vanlige
	Økt blodbilirubin	Vanlige	Mindre vanlige
	Økt leverenzym	Vanlige	Vanlige

* Reaksjoner av Grad 5 rapportert. Se alvorlige infeksjoner i *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*.

** Ingen reaksjoner av Grad 3-4 ble rapportert.

¹ Inkluderer Covid-19, Covid-19-lungebetennelse, herpes zoster, influensa, and herpes zoster oftalmikus.

² Inkluderer vaskulær enhetsinfeksjon, bakteriell infeksjon, Campylobacter-infeksjon, bakteriell galleveisinfeksjon, bakteriell urinveisinfeksjon, *Clostridium difficile*-infeksjon, Escherichia-infeksjon og peritonitt.

³ Inkluderer øvre luftveisinfeksjon, bihulebetennelse (sinusitt), nasofaryngitt, kronisk bihulebetennelse og rhinitt.

⁴ Inkluderer sepsis og septisk sjokk.

⁵ Inkluderer nedre luftveisinfeksjon og bronkitt.

⁶ Inkluderer urinveisinfeksjon og Escherichia urinveisinfeksjon.

⁷ Inkluderer øsofageal candidiasis og oral candidiasis.

⁸ Inkluderer febril nøytropeni og nøytropen infeksjon.

⁹ Basert på ASTCT konsensusgradering (Lee 2019).

¹⁰ ICANS er basert på Lee 2019 og inkluderer somnolens, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, delirium og desorientering.

¹¹ Myelitt forekom samtidig med CRS.

¹² Inkluderer gastrointestinal blødning, tykktarmsblødning og mageblødning.

¹³ Inkluderer utslett, kløende utslett, makulo-papulært utslett, dermatitt, acneiform dermatitt, eksfoliativ dermatitt, hudrødme (erytem), palmarerytem, kløe (pruritus), and erytemt utslett.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom

I studie NP30179 forekom CRS uansett grad (etter ASTCT-kriterier) hos 67,6 % av pasientene, grad 1 CRS ble rapportert hos 50,3 % av pasientene, grad 2 CRS hos 13,1 % pasienter, grad 3 CRS hos 2,8 % av pasientene og grad 4 CRS hos 1,4 % av pasientene. CRS forekom mer enn én gang hos 32,4 % (47/145) av pasientene; 36/47 pasienter opplevde kun flere grad 1 CRS-hendelser. Det var ingen dødelige tilfeller av CRS. CRS løste seg hos alle pasienter unntatt én. En pasient seponerte behandlingen på grunn av CRS.

Hos pasienter med CRS inkluderte de vanligste manifestasjonene av CRS pyreksi (99,0 %), takykardi (25,5 %), hypotensjon (23,5 %), frysninger (14,3 %) og hypoksi (12,2 %). Hendelser av grad 3 eller høyere assosiert med CRS inkluderte hypotensjon (3,1 %), hypoksi (3,1 %), pyreksi (2,0 %) og takykardi (2,0 %).

CRS uansett grad forekom hos 54,5 % av pasientene etter den første 2,5 mg-dosen av Columvi ved syklus 1 dag 8 med median tid til debut (fra start av infusjon) på 12,6 timer (range: 5,2 til 50,8 timer) og median varighet på 31,8 timer (range: 0,5 til 316,7 timer); hos 33,3 % av pasientene etter 10 mg-dosen ved syklus 1 dag 15 med median tid til debut på 26,8 % timer (range: 6,7 til 125,0 timer) og median varighet på 16,5 timer (range: 0,3 til 109,2 timer); og hos 26,8 % av pasientene etter 30 mg-dosen i syklus 2 med median tid til debut på 28,2 timer (range: 15,0 til 44,2 timer) og median varighet på 18,9 timer (range: 1,0 til 180,5 timer). CRS ble rapportert hos 0,9 % av pasientene i syklus 3 og hos 2 % av pasientene utover syklus 3.

Grad ≥ 2 CRS oppstod hos 12,4 % av pasientene etter den første dosen med Columvi (2,5 mg) med median tid til debut på 9,7 timer (range: 5,2 til 19,1 timer) og median varighet på 50,4 timer (range: 6,5 til 316,7 timer). Etter 10 mg-dose med Columvi ved syklus 1 dag 15, reduserte forekomsten av grad ≥ 2 CRS seg til 5,2 % av pasientene med median tid til debut på 26,2 timer (range: 6,7 til 144,2 timer) og median varighet på 30,9 timer (område 3,7 til 227,2 timer). Grad ≥ 2 CRS etter 30 mg dose med Columvi ved syklus 2 dag 1 forekom hos én pasient (0,8 %) med tid til debut på 15,0 timer og varighet på 44,8 timer. Ingen grad ≥ 2 CRS ble rapportert utover syklus 2.

Av 145 pasienter, opplevde 7 (4,8 %) pasienter forhøyede leverfunksjonstester (ASAT og ALAT $> 3 \times$ ULN og/eller total bilirubin $> 2 \times$ ULN) rapportert samtidig med CRS (n=6) eller som forekom samtidig med sykdomsprogresjon (n=1).

Blant de 25 pasientene som opplevde grad ≥ 2 CRS etter Columvi, fikk 22 (88,0 %) tocilizumab, 15 (60,0 %) fikk kortikosteroider og 14 (56,0 %) fikk både tocilizumab og kortikosteroider. Ti pasienter (40,0 %) fikk oksygen. Alle 6 pasienter (24,0 %) med grad 3 eller 4 CRS fikk en enkelt vasopressor.

Sykehusinnleggelser på grunn av pasienter som opplevde CRS etter administrering av Columvi forekom hos 22,1 % av pasientene og rapportert median varighet av sykehusinnleggelsene var 4 dager (range: 2 til 15 dager).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

ICANS, inkludert grad 3 og høyere, ble rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. De hyppigste kliniske manifestasjonene av ICANS var forvirring, redusert bevissthetsnivå, desorientering, anfall, afasi og dysgrafi. Basert på tilgjengelige data, oppstod nevrologisk toksisitet i de fleste tilfellene samtidig med CRS.

Den observerte tiden til de fleste tilfeller av ICANS oppstod, var 1-7 dager, med en median på 2 dager etter siste dose. Kun få hendelser ble rapportert å ha inntruffet mer enn én måned etter oppstart av Columvi.

Alvorlige infeksjoner

I studie NP30179 ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 15,9 % av pasientene. De hyppigste infeksjonene rapportert hos ≥ 2 % av pasientene var sepsis (4,1 %), Covid-19 (3,4 %) og Covid-19-lungebetennelse (2,8 %). Infeksjonsrelaterte dødsfall ble rapportert hos 4,8 % av pasientene (på grunn av sepsis, Covid-19-lungebetennelse og Covid-19). Fire pasienter (2,8 %) opplevde alvorlige infeksjoner samtidig med grad 3 eller 4 nøytropeni.

Nøytropeni

Nøytropeni (inkludert redusert antall nøytrofiler) ble rapportert hos 40,0 % av pasientene, og alvorlig nøytropeni (grad 3 eller 4) ble rapportert hos 29,0 % av pasientene. Median tid til utbruddet av den første nøytropeni-hendelsen var 29 dager (range: 1 til 203 dager). Forlenget nøytropeni (varighet lengre enn 30 dager) forekom hos 11,7 % av pasientene. Flertallet av pasientene med nøytropeni (79,3 %) ble behandlet med G-CSF. Febril nøytropeni ble rapportert hos 3,4 % av pasientene.

Tumoroppblussing

Tumoroppblussing ble rapportert hos 11,7 % av pasientene, inkludert grad 2 tumoroppblussing hos 4,8 % av pasientene og grad 3 tumoroppblussing hos 2,8 % av pasientene. Tumoroppblussing ble rapportert med lymfeknuter i hode og nakke med smerte, og lymfeknuter i thorax med symptomer på åndenød på grunn av utvikling av pleural effusjon. De fleste tumoroppblussingshendelser (16/17) skjedde i løpet av syklus 1, og ingen tumoroppblussing ble rapportert utover syklus 2. Mediantiden til utbruddet av tumoroppblussing uansett grad var 2 dager (range: 1 til 16 dager), og median varighet var 3,5 dager (range: 1 til 35 dager).

Blant de 11 pasientene som opplevde grad ≥ 2 tumoroppblussing, fikk 2 (18,2 %) pasienter analgetika, 6 (54,5 %) pasienter fikk kortikosteroider og smertestillende midler inkludert morfinderivater, 1 (9,1 %) pasient fikk kortikosteroider og antiemetika, og 2 (18,2 %) pasienter trengte ikke behandling.

Alle tumoroppblussingshendelser forsvant unntatt hos én pasient med en grad ≥ 2 -hendelse. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av svulstoppblussing.

Tumorlysesyndrom

TLS ble rapportert hos 2 pasienter (1,4 %) og var grad 3 i alvorlighetsgrad i begge tilfeller. Median tid til debut av TLS var 2 dager, og median varighet var 4 dager (range: 3 til 5 dager).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Ved overdosering bør pasienter overvåkes tett for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FX28

Virkningsmekanisme

Glofitamab er et bispesifikt monoklonalt antistoff som binder seg bivalent til CD20 uttrykt på overflaten av B-celler og monovalent til CD3 i T-cellerreseptorkomplekset uttrykt på overflaten av T-celler. Ved samtidig binding til CD20 på B-cellen og CD3 på T-cellen, medierer glofitamab dannelsen av en immunologisk synapse med påfølgende potent T-celleaktivering og proliferasjon, sekresjon av cytokiner og frigjøring av cytolytiske proteiner som resulterer i lysis av B-celler som uttrykker CD20.

Farmakodynamiske effekter

I studie NP30179 hadde 84 % (84/100) av pasientene allerede mangel av B-celler (< 70 celler/mikroliter) før forbehandling med obinutuzumab. B-cellemangel økte til 100 % (94/94) etter obinutuzumab-forbehandling før Columvi-behandlingen startet og forble lav under Columvi-behandling.

Under syklus 1 (doseringsopptrapping) ble forbigående økninger i plasma IL 6-nivåer observert 6 timer etter infusjon av Columvi, som forble forhøyet 20 timer etter infusjon og returnerte til baseline før neste infusjon.

Hjerteelektrofysiologi

I studie NP30179 opplevde 16/145 pasienter som ble eksponert for glofitamab en post-baseline QTc-verdi > 450 ms. Ett av disse tilfellene ble vurdert å være av klinisk betydning av utrederen. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av QTc-forlengelse.

Klinisk effekt og sikkerhet

Residiverende eller refraktær DLBCL

En open-label multisenter, multikohort-studie (NP30179) ble utført for å evaluere Columvi hos pasienter med residiverende eller refraktær B-celle non-Hodgkins lymfom. I den enarmede monoterapi DLBCL-kohorten (n=108) måtte pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL ha mottatt minst to tidligere linjer med systemisk terapi, inkludert et anti-CD20 monoklonalt antistoff og et antracyklinmiddel. Pasienter med FL3b og Richter-transformasjon var ikke kvalifisert. Pasienter ble forventet å ha CD20-positiv DLBCL, men valgbarhet av biomarkør var ikke et krav for inklusjon (se pkt. 4.4).

Studien ekskluderte pasienter med ECOG-funksjonsstatus ≥ 2 , signifikant kardiovaskulær sykdom (som New York Heart Association hjertesykdom klasse III eller IV, hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene, ustabile arytmier eller ustabil angina), signifikant aktiv lungesykdom, svekkede nyrefunksjoner (CrCL < 50 ml/min med forhøyet serumkreatininnivå), aktiv autoimmun sykdom som krever immunsuppressiv behandling, aktive infeksjoner (dvs. kronisk aktiv EBV, akutt eller kronisk hepatitt C, hepatitt B, HIV), progressiv multifokal leukoencefalopati, nåværende eller en historie med CNS-lymfom eller CNS-sykdom, historie med makrofag aktiveringssyndrom (MAS)/hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH), tidligere allogen stamcelletransplantasjon, tidligere organtransplantasjon eller hepatiske transaminaser $\geq 3 \times$ ULN.

Alle pasienter fikk forbehandling med obinutuzumab ved syklus 1 dag 1. Pasientene fikk 2,5 mg Columvi ved syklus 1 dag 8, 10 mg Columvi ved syklus 1 dag 15 og 30 mg Columvi ved syklus 2 dag 1 i henhold til doseringsopptrappingsplan. Pasientene fortsatte å motta 30 mg Columvi på dag 1 av syklus 3 til 12. Varigheten av hver syklus var 21 dager. Pasientene fikk en median behandling med Columvi på 5 sykluser (range: 1 til 13 sykluser) med 34,7 % som fikk 8 eller flere behandlingssykluser og 25,7 % som fikk 12 behandlingssykluser med Columvi.

Baseline demografiske- og sykdomskarakteristika var: median alder 66 år (range: 21 til 90 år) med 53,7 % som var 65 år eller eldre og 15,7 % som var 75 år eller eldre; 69,4 % menn; 74,1 % hvit, 5,6 % asiatisk og 0,9 % svart eller afroamerikansk; 5,6 % latinamerikansk eller latino; og ECOG-funksjonsstatus på 0 (46,3 %) eller 1 (52,8 %). De fleste pasientene (71,3 %) hadde DLBCL som ikke var spesifisert på annen måte, 7,4 % hadde DLBCL transformert fra follikulært lymfom, 8,3 % hadde høygradig B-celle-lymfom (HGBCL) eller annen histologi transformert fra follikulært lymfom, 7,4 % hadde HGBCL og 5,6 % hadde primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMCLD). Median antall tidligere behandlingslinjer var 3 (range: 2 til 7), med 39,8 % av pasientene som hadde mottatt 2 tidligere behandlingslinjer og 60,2 % som hadde mottatt 3 eller flere tidligere behandlingslinjer. Alle pasientene hadde mottatt kjemoterapi tidligere (alle pasientene fikk alkylatorbehandling og 98,1 % av pasientene fikk antracyklinbehandling) og alle pasientene hadde tidligere mottatt anti-CD20 monoklonalt antistoff-behandling; 35,2 % av pasientene hadde mottatt tidligere CAR T-cellebehandling, og 16,7 % av pasientene hadde fått autolog stamcelletransplantasjon. De fleste pasientene (89,8 %) hadde refraktær sykdom, 60,2 % av pasientene hadde primær refraktær sykdom og 83,3 % av pasientene var refraktære overfor sin siste tidligere behandling.

Det primære effektmålet var fullstendig responsrate (CR) vurdert av en uavhengig revisjonskomité (IRC) ved å bruke 2014 Lugano-kriterier. Total median varighet av oppfølgingen var 15 måneder (range: 0 til 21 måneder). De sekundære effektmålene inkluderte total responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), varighet av fullstendig respons (DOCR) og tid til første komplette respons (TFCR) vurdert av IRC.

Effektresultater er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Sammendrag av effekt hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL

Effekt-endepunkter	Columvi N=108
Fullstendig respons (CR)	
Pasienter med CR, n (%)	38 (35,2)
95 % KI	[26,24, 44,96]
Samlet svarprosent	
Pasienter med CR eller PR, n (%)	54 (50,0)
95 % KI	[40,22, 59,78]
Varighet av fullstendig respons¹	
Median DOCR, måneder [95 % KI]	NE [18,4, NE]
Range, måneder	0 ² –20 ²
12-måneders DOCR, % [95 % KI] ³	74,6 [59,19, 89,93]
Varighet av respons⁴	
Median varighet, måneder [95 % KI]	14,4 [8,6, NE]
Range, måneder	0 ² –20 ²
Tid til første komplette respons	
Median TFCR, dager [95 % KI]	42 [41, 47]
Range, dager	31–308

KI=konfidensintervall; NE=ikke estimerbar; PR=delvis respons.

Hypotesetesting ble utført på det primære endepunktet for IRC-vurdert CR-rate.

¹ DOCR er definert som datoen for første fullstendige respons frem til sykdomsprogresjon eller død som følge av hvilken som helst årsak.

² Sensurerte observasjoner.

³ Hendelsesfrie rater (event free rates) basert på Kaplan-Meier-estimer.

⁴ DOR er definert som datoen for første respons (PR eller CR) frem til sykdomsprogresjon eller død som følge av hvilken som helst årsak.

Median oppfølging for DOR var 12,8 måneder (range: 0 til 20 måneder).

Immunogenisitet

Av 418 pasienter i studie NP30179 var bare to (0,5 %) pasienter negative for anti-glofitamab-antistoffer ved baseline og ble positive etter behandling. På grunn av det begrensede antallet pasienter med antistoffer mot glofitamab, kan ingen konklusjoner trekkes angående en potensiell effekt av immunogenisitet på effekt eller sikkerhet.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Columvi i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av modne B-celle-neoplasmer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke-kompartimentelle analyser indikerer at serumkonsentrasjonen av glofitamab når maksimalt nivå ($C_{\max}$) ved slutten av infusjonen og synker på en bi-eksponentiell måte. Glofitamab viser lineær og doseproporsjonal farmakokinetikk over det undersøkte doseområdet (0,005 til 30 mg) og er uavhengig av tid.

Absorpsjon

Columvi administreres som en intravenøs infusjon. Maksimal konsentrasjon av glofitamab ($C_{\max}$) ble nådd ved slutten av infusjonen.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering var det sentrale distribusjonsvolumet 3,33 liter, noe som er nær totalt serumvolum. Det perifere distribusjonsvolumet var 2,18 liter.

Biotransformasjon

Metabolismen av glofitamab er ikke studert. Antistoffer fjernes hovedsakelig ved katabolisme.

Eliminasjon

Tidsdataene for glofitamab serumkonsentrasjon er beskrevet av en populasjonsfarmakokinetisk modell med to kompartenter, og både tidsuavhengig clearance og tidsvarierende clearance.

Den tidsuavhengige clearance-veien ble estimert til 0,602 liter/dag og den initiale tidsvarierende clearance-veien til 0,396 liter/dag, med et eksponentielt forfall over tid ($K_{\text{des}} \sim 0,445/\text{dag}$). Den estimerte halveringstiden for forfall fra den opprinnelige totale clearance-verdien til den tidsuavhengige clearance ble kun estimert til 1,56 dager.

Den effektive halveringstiden i den lineære fasen (dvs. etter at bidraget av tidsvarierende clearance har kollapset til en ubetydelig mengde) er 6,54 dager (95 % KI: 3,74, 9,41) basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen forskjeller i eksponering for glofitamab ble observert hos pasienter 65 år og eldre og de under 65 år basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Nedsatt nyrefunksjon

Populasjonsfarmakokinetisk analyse av glofitamab viste at kreatinin-clearance ikke påvirker farmakokinetikken til glofitamab. Farmakokinetikken til glofitamab hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL 30 til < 90 ml/min) var lik den hos pasienter med normal nyrefunksjon. Columvi er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at mild leversvikt ikke påvirker farmakokinetikken til glofitamab. Farmakokinetikken til glofitamab hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > ULN til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller AST > ULN) var lik de med normale leverfunksjoner. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Columvi er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Effekter av alder, kjønn og kroppsvekt

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til glofitamab ble observert basert på alder (21 år til 90 år), kjønn og kroppsvekt (31 kg til 148 kg).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen studier er utført for å fastslå det karsinogene og mutagene potensialet til glofitamab.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsvurderinger hos dyr for å evaluere effekten av glofitamab.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier på dyr er utført for å evaluere effekten av glofitamab. Basert på lav placentaoverføring av antistoffer i løpet av første trimester, virkningsmekanismen til glofitamab (reduksjon av B-celler, målavhengig T-celleaktivering og cytokinfrigjøring), tilgjengelige sikkerhetsdata med glofitamab og data om andre anti-CD20-antistoffer, er risikoen for teratogenitet lav. Langvarig mangel på B-celler kan føre til økt risiko for opportunistisk infeksjon, som kan forårsake fostertap. Forbigående CRS assosiert med administrasjon av Columvi kan også være skadelig for fosteret (se pkt. 4.6).

Systemisk toksisitet

I en studie på cynomolgusaper hadde dyr som opplevde alvorlig CRS etter en enkelt intravenøs dose glofitamab (0,1 mg/kg) uten forbehandling med obinutuzumab erosjoner i mage-tarmkanalen og inflammatoriske celleinfiltrater i milt og sinusoider i leveren og sporadisk i noen andre organer. Disse inflammatoriske celleinfiltratene var sannsynligvis sekundære til cytokinindusert immuncelleaktivering. Forbehandling med obinutuzumab resulterte i svekkelse av glofitamab-indusert cytokinfrigjøring og relaterte bivirkninger ved reduksjon av B-celler i perifert blod og lymfoidvev. Dette tillot minst 10 ganger høyere doser av glofitamab (1 mg/kg) hos cynomolgusaper, noe som resulterte i en $C_{\max}$ på opptil 3,74 ganger den humane $C_{\max}$ ved den anbefalte dosen på 30 mg.

Alle funn med glofitamab ble ansett som farmakologisk medierte effekter og reversible. Studier lengre enn 4 uker ble ikke utført, da glofitamab var svært immunogent hos cynomolgusaper og førte til tap av eksponering og tap av farmakologisk effekt.

Siden alle pasienter med tilbakefall av eller refraktær DCBCL som skal behandles har blitt eksponert for anti-CD20-behandling fra før, vil de fleste før behandling med obinutuzumab mest sannsynlig ha et lavt nivå av sirkulerende B-celler grunnet residual-effekter fra tidligere anti-CD20-behandlinger. Derfor kan det være at dyremodellen uten tidligere behandling med rituximab (eller annen anti-CD20) ikke representerer fullt ut den kliniske konteksten.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-metionin
Sukrose
Polysorbat 20 (E432)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

30 måneder.

Fortynnet oppløsning for intravenøs infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i maksimalt 72 timer ved 2 °C til 8 °C og 24 timer ved 30 °C etterfulgt av en maksimal infusjonstid på 8 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede løsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Må ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Columvi 2,5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2,5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 6 ml hetteglass (fargeløst type I-glass) med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Columvi 10 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i et 15 ml hetteglass (fargeløst type I-glass) med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fortynnet oppløsning av Columvi kan administreres som en intravenøs infusjon fra pose eller sprøyte.

Instruksjoner for fortynning

- Columvi inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun beregnet for engangsbruk
- Columvi må fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk før intravenøs administrering.
- Inspiser hetteglasset med Columvi visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Columvi er en fargeløs, klar løsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.

- Trekk ut passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning som beskrevet i tabell 7, fra infusjonsposen med en steril kanyle og sprøyte og kast.
- Trekk ut det nødvendige volum av Columvi-konsentrat for den tiltenkte dosen fra hetteglasset med en steril kanyle og sprøyte og fortynn i infusjonsposen (se tabell 7). Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset.
- Den endelige glofitamabkonsentrasjonen etter fortynning må være 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.
- Vend forsiktig infusjonsposen for å blande oppløsningen for å unngå overdreven skumdannelse. Ikke rist.
- Inspiser infusjonsposen for partikler og kast hvis synlige partikler.
- Før start av den intravenøse infusjonen bør innholdet i infusjonsposen være romtemperert (25°C).
- Ved administrering av Columvi via sprøyteinfusjon, trekk hele innholdet i infusjonsposen opp i en sprøyte. Alternativt kan en metode med to sprøyter ved bruk av en adapter benyttes for å tilberede dosen til pumpeinfusjon med sprøyte.

Tabell 7. Fortynning av Columvi for infusjon

Dose av Columvi som skal administreres	Størrelse på infusjonspose	Volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske som skal trekkes opp og kasseres	Volum av Columvi-konsentrat som skal tilsettes
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

Administrering

Skal kun administreres som en intravenøs infusjon.

Skal ikke administreres som intravenøs støt- (push) eller bolusdose.

Administreres som en intravenøs infusjon gjennom en separat infusjonslinje fra pose eller sprøyte, i begge tilfeller ved bruk av pumpe, over maksimalt 8 timer.

Det kan være at infusjonsposen eller sprøyten med Columvi blir tom på kortere tid enn anbefalt infusjonsvarighet. For å sikre at hele Columvidosen administreres, skyll den samme infusjonslinjen ved å erstatte den tomme Columviposen eller –sprøyten, med en infusjonspose eller sprøyte som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fortsett infusjonen med samme hastighet til anbefalt infusjonsvarighet nås, i henhold til tabell 2.

Uforlikeligheter

Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning bør brukes for å fortynne Columvi, siden andre injeksjonsvæsker ikke er testet.

Når fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning er Columvi kompatibel med intravenøse infusjonsposer som består av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE), polypropylen (PP) eller ikke-PVC polyolefin. Fortynnet med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning er Columvi kompatibel med intravenøse infusjonsposer som består av PVC.

Ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er Columvi kompatibel med sprøyter som består av PP.

Ingen uforlikeligheter har blitt observert med infusjonssett med produktkontaktende overflater av polyuretan (PUR), PVC, PE, polybutadien (PBD), polyeteruretan (PEU), polykarbonat (PC), silikon, polytetrafluoretylen (PTFE) eller akrylnitrilbutadienstyren (ABS) og in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon (PES) eller polysulfon. Bruk av in-line filtermembraner er valgfritt.

Destruksjon

Columvi hetteglass er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. juli 2023
Dato for siste fornyelse: 27. mai 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EC) 507/2006. Herav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal sende inn PSUR hver 6. måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av Columvi i hver medlemsstat må MAH bli enig om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter ved programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten.

Opplæringsprogrammet er rettet mot:

- Å informere leger om å gi hver pasient pasientkortet og forklare dem innholdet i det, som inkluderer en liste over symptomer på CRS og ICANS for å gjøre pasientene oppmerksomme og oppfordre til å oppsøke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle symptomene oppstår.
- Å oppfordre pasienten til å reagere, herunder å søke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle forekomst av symptomer på CRS og ICANS.
- Å informere leger om risikoen for tumoroppblussing og dens manifestasjoner.

MAH skal sørge for at i hver medlemsstat hvor Columvi markedsføres, har alle helsepersonell (HCP-er) som forventes å foreskrive, utlevere eller bruke Columvi, tilgang til/mottar en helsepersonellbrosjyre, som vil inneholde:

- En beskrivelse av tumoroppblussing og informasjon om tidlig gjenkjennelse av tilstanden, riktig diagnose og overvåking av tumoroppblussing.
- En påminnelse om å gi hver pasient pasientkortet, som inkluderer en liste over symptomer på CRS og ICANS for å be pasienter om å søke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle de oppstår.

Alle pasienter som mottar Columvi skal motta et pasientkort som skal inneholde følgende nøkkelelementer:

- Kontaktinformasjon for forskriveren av Columvi
- Liste over symptomer på CRS og ICANS for å oppfordre pasienten til å reagere, inkludert å oppsøke øyeblikkelig legehjelp i tilfelle symptomene oppstår.
- Instruksjoner om at pasienten til enhver tid skal ha med seg pasientkortet og dele det med helsepersonell som er involvert i deres omsorg (dvs. helsepersonell innen akuttmedisin, etc.)
- Informasjon til helsepersonell som behandler pasienten om at behandling med Columvi er forbundet med risiko for CRS og ICANS.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere den oppdaterte kliniske studierapporten med minst 2 års oppfølging fra slutten av behandlingen av den siste pasienten som ble registrert i den primære sikkerhetspopulasjonen i studie NP30179 i omfanget av prosedyre EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet ved glofitamab i DLBCL vil innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge resultatene av studien GO41944, en fase III open-label, multisenter, randomisert studie som evaluerer effekten og sikkerheten til glofitamab i kombinasjon med gemcitabin pluss oxaliplatin versus rituximab i kombinasjon med gemcitabin og oxaliplatin hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL.	Q3 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Columvi 2,5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
glofitamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 hetteglass på 2,5 ml inneholder 2,5 mg glofitamab i en konsentrasjon på 1 mg/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

L-histidin,

L-histidinhydrokloridmonohydrat,

L-metionin,

sukrose,

polysorbat 20,

vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2,5 mg/2,5 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Til intravenøs bruk etter fortynning

Til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1742/001

13. BATCH-NUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D-strekkode, inkludert unik identitet inkludert.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Columvi 2,5 mg sterilt konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
glofitamab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. BATCH-NUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 mg/2,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Columvi 10 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
glofitamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 hetteglass på 10 ml inneholder 10 mg glofitamab i en konsentrasjon på 1 mg/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

L-histidin,
L-histidinhydrokloridmonohydrat,
L-metionin,
sukrose,
polysorbat 20,
vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 mg/10 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Til intravenøs bruk etter fortynning
Til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke ristes

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Må ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1742/002

13. BATCH-NUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

2D-strekkode, inkludert unik identitet inkludert.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Columvi 10 mg sterilt konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
glofitamab
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. etter fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. BATCH-NUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Columvi 2,5 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning Columvi 10 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning glofitamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
 - Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene. Ha pasientkortet med deg til enhver tid.
 - Vis alltid pasientkortet til lege eller sykepleier når du møter dem eller hvis du drar til sykehus.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Columvi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Columvi
3. Hvordan Columvi gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Columvi oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Columvi er og hva det brukes mot

Hva Columvi er

Columvi er en kreftmedisin som inneholder virkestoffet glofitamab.

Hva Columvi brukes mot

Columvi brukes til å behandle voksne med en kreft som kalles «diffust storcellet B-celle-lymfom» (DLBCL). Den brukes når kreften:

- har kommet tilbake (tilbakefall) eller
- ikke responderte på tidligere behandlinger.

Diffust storcellet B-celle-lymfom er kreft i en del av immunsystemet ditt (kroppens forsvar).

- Det påvirker en type hvite blodlegemer som kalles «B-celler».
- I DLBCL deler B-celler seg på en ukontrollert måte og bygger seg opp i vevet ditt.

Hvordan Columvi virker

- Det aktive stoffet i Columvi, glofitamab, er et bispesifikt monoklonalt antistoff, en type protein som binder seg til to spesifikke mål i kroppen. Det binder seg til et spesifikt protein på overflaten av B-celler, inkludert kreftformede B-celler, og også til et annet protein på overflaten av T-cellene (en annen type hvite blodceller). Dette aktiverer T-cellene og får dem til å dele seg. Dette resulterer i nedbrytning av B-celler, inkludert kreftformede B-celler.

2. Hva du må vite før du får Columvi

Du kan ikke bruke Columvi:

- dersom du er allergisk overfor glofitamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk mot obinutuzumab, som er et annet legemiddel som gis før du starter behandling med Columvi (se også avsnitt 3 «Hvordan Columvi gis»), eller noen av de andre ingrediensene i dette legemidlet

Hvis du er usikker om noe av dette gjelder deg, snakk med legen din eller sykepleieren din før du får Columvi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din før du får Columvi dersom

- du har en infeksjon
- du har hatt en langvarig infeksjon (kronisk), eller en infeksjon som stadig kommer tilbake (tilbakefall)
- du har eller har hatt noen nyre-, lever- eller hjerteproblemer
- du planlegger å ta en vaksine i nær fremtid

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du får Columvi.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger.

Noen bivirkninger av Columvi er alvorlige og kan noen ganger være livstruende. De kan oppstå når som helst under behandling med Columvi.

Fortell legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende bivirkninger mens du får Columvi. Symptomene på hver bivirkning er oppført i avsnitt 4.

- **Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS):** en kraftig inflammatorisk tilstand assosiert med medisiner som stimulerer T-celler, forbundet med feber og svekkelse av flere organer i kroppen. Cytokinfrigjøringsyndrom er mer sannsynlig å inntreffe ved første behandlingssyklus etter at Columvi er gitt (se avsnitt 3 «Hvordan Columvi gis»). Nøye overvåkning er nødvendig. Før hver infusjon kan du få medisiner som bidrar til å redusere mulige bivirkninger av cytokinfrigjøringsyndrom.
- **Nevrologisk toksisitet, inkludert immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom:** effekter på nervesystemet. Symptomer inkluderer å føle seg forvirret, desorientert, føle seg mindre årvåken, ha krampeanfallet eller ha problemer med å skrive og/eller snakke. Nøye overvåking er nødvendig.
- **Tumorlysesyndrom:** noen mennesker kan få uvanlige nivåer av enkelte salter i blodet (slik som kalium og urinsyre) – forårsaket av rask nedbrytning av kreftceller under behandling. Legen eller sykepleieren din vil ta blodprøver for å se etter denne tilstanden. Før hver infusjon bør du være godt hydrert og kan få medisiner som kan bidra til å redusere nøye nivåer av urinsyre. Disse kan bidra til å redusere mulige bivirkninger av tumorlysesyndrom.
- **Svulstopplussing:** en reaksjon på visse legemidler som virker på immunsystemet som likner/ser ut som en forverring av kreften.
- **Infeksjoner:** du kan få tegn på infeksjon, som kan variere avhengig av hvor i kroppen infeksjonen er.

Hvis du har, eller tror du kan ha, noen av symptomene ovenfor, informer legen din umiddelbart.

Legen din kan:

- gi deg andre medisiner for å redusere symptomene og forhindre komplikasjoner
- stoppe behandlingen for en kort stund eller
- avslutte behandlingen helt.

Barn og ungdom

Dette legemidlet bør ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi Columvi ikke er studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Columvi

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet og prevensjon

- Hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, spør legen din om råd før du tar dette legemidlet.
- Du bør ikke bruke Columvi hvis du er gravid. Dette er fordi det er mulig at Columvi kan skade det ufødte barnet ditt.
- Hvis du kan bli gravid, må du bruke effektiv prevensjon mens du behandles med Columvi og i 2 måneder etter siste dose.
- Informer legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du behandles med Columvi.

Amming

Ikke amme mens du får Columvi og i minst 2 måneder etter siste dose. Dette er fordi det ikke er kjent om dette legemidlet kan gå over i morsmelk og skade babyen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Columvi kan påvirke din evne til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

Ikke kjør bil, bruk verktøy eller maskiner i minst 48 timer etter hver av de to første dosene av Columvi, eller hvis du utvikler symptomer på immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (føler deg forvirret, desorientert, mindre årvåken, har krampeanfall eller problemer med å skrive og/eller snakke) og/eller symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (som feber, rask hjerterytme, svimmelhet eller ørhet, frysninger eller kortpustethet). Hvis du opplever slike symptomer må du unngå disse aktivitetene og kontakt lege, sykepleier eller apotek. Se avsnitt 4 for mer informasjon om bivirkninger.

Columvi inneholder polysorbater

Dette legemidlet inneholder 1,25 mg polysorbat 20 i hvert 2,5 ml hetteglass og 5 mg polysorbat 20 i hvert 10 ml hetteglass. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan Columvi gis

Du vil bli gitt Columvi under tilsyn av en lege med erfaring i kreftbehandling, på et sykehus eller en klinikk.

Medisiner gitt før behandling med Columvi

- **Syv dager før du starter behandling med Columvi**, vil du få et annet legemiddel, obinutuzumab, for å redusere antallet B-celler i blodet ditt.
- **30 til 60 minutter før du får Columvi**, kan du få andre medisiner (premedisinering) for å bidra til å redusere reaksjoner forbundet med cytokinfrigjøringsyndrom. Disse medisinene kan omfatte:
 - Et kortikosteroid som deksametason

- En febernedssettende medisin som paracetamol
- Et antihistamin som difenhydramin

Hvor mye og hvor ofte vil du få Columvi

Du kan få inntil 12 behandlingssykluser med Columvi.

Hver syklus varer i 21 dager. I løpet av de første to syklusene, vil legen din begynne Columvi-behandlingen med en lav dose og gradvis øke den til full dose.

En typisk tidsplan er vist nedenfor.

Syklus 1: Dette vil inkludere en forbehandling og 2 lave doser av Columvi i løpet av de 21 dagene:

- Dag 1 – Forbehandling med obinutuzumab
- Dag 8 – 2,5 mg startdose med Columvi
- Dag 15 – 10 mg mellomliggende dose av Columvi

Syklus 2 til syklus 12: Dette vil kun være én dose i løpet av de 21 dagene:

- Dag 1 – 30 mg full dose med Columvi

Hvordan Columvi gis og overvåking

Columvi gis som et drypp i en vene (en intravenøs infusjon). Legen din vil justere tiden som kreves for infusjon avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.

- Din første infusjon vil bli gitt over 4 timer. Legen din vil overvåke deg nøye under den første infusjonen og i 10 timer etter fullført infusjon. Dette er for å se etter tegn eller symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom.
- For påfølgende infusjoner kan det være nødvendig at legen din overvåker deg etter fullført infusjon. Dette vil være nødvendig hvis du har hatt moderat eller alvorlig cytokinfrigjøringsyndrom med din forrige dose.
- Hvis du ikke har noe cytokinfrigjøringsyndrom etter 3 doser, kan legen din gi de påfølgende infusjonene over 2 timer.

Hvis du går glipp av en dose med Columvi

Hvis du går glipp av en behandling, gjør en ny avtale med legen om behandling med en gang. For at behandlingen skal være fullt ut effektiv, er det svært viktig å ikke gå glipp av en dose.

Førdu avbryter behandling med Columvi

Snakk med legen din før du avslutter behandlingen. Dette er fordi å stoppe behandlingen kan gjøre tilstanden din verre.

Spør legen din eller sykepleieren hvis du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Fortell legen din umiddelbart hvis du får noen av de alvorlige bivirkningene som er oppført nedenfor – du kan trenge akutt medisinsk behandling.

- **Cytokinfrigjøringsyndrom (svært vanlig):** symptomer kan inkludere, men er ikke begrenset til; feber, rask hjerterytme, svimmelhet eller ustabilitet, kvalme, hodepine, utslett, forvirring, frysninger, kortpustethet
- **Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (vanlig):** symptomer kan inkludere, men er ikke begrenset til; forvirring, desorientering, følelse av redusert årvåkenhet, krampeanfallet, eller problemer med å skrive og/eller snakke
- **Infeksjoner (svært vanlig):** symptomer kan inkludere, men er ikke begrenset til; feber, frysninger, pustevansker, brennende smerte ved vannlating
- **Svulstoppblussing (svært vanlig):** symptomer kan inkludere, men er ikke begrenset til; ømme hovne lymfeknuder, brystmerter, vanskeligheter med å puste normalt, smerter ved svulststedet
- **Tumorlysesyndrom (vanlig):** symptomer kan inkludere, men er ikke begrenset til; svakhet, kortpustethet, følelse av forvirring, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper

Andre bivirkninger

Fortell legen din eller sykepleieren umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger eller hvis de blir verre:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- lavere nivåer, målt i blodprøver, av:
 - nøytrofiler (en type hvite blodlegemer; nøytropeni), som kan forårsake feber eller symptomer på en infeksjon
 - røde blodlegemer (anemi), som kan forårsake tretthet, uvelhet og blek hud
 - blodplater (en type blodlegemer; trombocytopeni), som kan forårsake blåmerker eller blødninger
- feber
- lave nivåer, målt i blodprøver, av fosfat, magnesium, kalsium eller kalium
- utslett
- forstoppelse
- diaré
- uvelhet (kvalme)
- virusinfeksjoner, som lungeinfeksjon, helvetesild
- hodepine

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- lave natriumnivåer, målt i blodprøver, som kan forårsake tretthet, muskelrykninger eller kramper
- økte nivåer, målt i blodprøver, av leverenzymene og bilirubin (gult stoff i blodet), som kan forårsake gulfarging av hud eller øyne, og mørk urin
- bakterielle infeksjoner, som urinveisinfeksjon, infeksjon i eller rundt magen
- soppinfeksjon
- nese- og halsinfeksjoner (øvre luftveisinfeksjoner)
- lungeinfeksjoner slik som bronkitt og lungebetennelse (nedre luftveisinfeksjoner), som kan forårsake feber, hoste og pustevansker
- blodforgiftning (sepsis), som kan forårsake feber, frysninger og forvirring
- lave nivåer, målt i blodprøver, av lymfocytter (en type hvite blodceller; lymfopeni)
- feber med lave nivåer av nøytrofiler (febril nøytropeni)
- oppkast
- blødning i magen eller tarmen (gastrointestinal blødning), som kan forårsake svart avføring eller blod i oppkast
- forvirring
- skjelving
- søvnighet

Mindre vanlige (kan ramme færre enn 1 av 100 personer)

- Hevelse i ryggmargen (myelitt), som kan forårsake muskelsvakhet eller nummenhet

Hvis du merker noen av bivirkningene ovenfor eller hvis de blir verre, informer legen din umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** oppført i [Vedlegg V](#). Ved å melde om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Columvi

Legen din, apoteket eller sykepleieren er ansvarlig for å oppbevare dette legemidlet og kaste ubrukt produkt på riktig måte. Følgende informasjon er ment for helsepersonell:

- Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen refererer til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Må ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
- Ikke bruk dette legemidlet hvis det virker uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Columvi

- Virkestoffet er glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Hvert hetteglass inneholder 2,5 milligram glofitamab (i 2,5 ml konsentrat) i en konsentrasjon på 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Hvert hetteglass inneholder 10 milligram glofitamab (i 10 ml konsentrat) i en konsentrasjon på 1 mg/ml
- Andre innholdsstoffer er: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, sukrose, polysorbat 20 (E432) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Columvi inneholder polysorbater»).

Hvordan Columvi ser ut og innholdet i pakningen

Columvi konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en fargeløs, klar oppløsning som leveres i et hetteglass.

Hver pakke med Columvi inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell:

Fortynnet oppløsning av Columvi kan administreres som intravenøs infusjon fra pose eller sprøyte.

Columvi må gis som en intravenøs infusjon gjennom en dedikert infusjonslinje.
Det må ikke gis som en intravenøs push eller bolus.

For instruksjoner om fortynning av Columvi før administrering, se nedenfor.

Instruksjoner for fortynning

- Columvi inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun beregnet for engangsbruk
- Columvi må fortynnes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk før intravenøs administrering.
- Ikke rist hetteglasset. Inspiser hetteglasset med Columvi visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Columvi er en fargeløs, klar løsning. Kast hetteglasset hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.
- Trekk ut passende volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning som beskrevet i tabell 1, fra infusjonsposen med en steril kanyle og sprøyte og kast.
- Trekk ut det nødvendige volumet av Columvi-konsentrat for den tiltenkte dosen fra hetteglasset med en steril kanyle og sprøyte og fortynn i infusjonsposen (se tabell 1 nedenfor). Kast eventuell ubrukt del som er igjen i hetteglasset.
- Den endelige glofitamabkonsentrasjonen etter fortynning må være 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.
- Vend forsiktig infusjonsposen for å blande oppløsningen for å unngå overdreven skumdannelse. Ikke rist.
- Inspiser infusjonsposen for partikler og kast hvis de finnes.
- Før starten av den intravenøse infusjonen skal innholdet i infusjonsposen være romtemperert (25 °C).
- Ved administrering av Columvi via sprøyteinfusjon, trekk hele innholdet i infusjonsposen opp i en sprøyte. Alternativt kan en metode med to sprøyter ved bruk av en adapter benyttes for å tilberede dosen til pumpeinfusjon med sprøyte.

Tabell 1. Fortynning av Columvi for infusjon

Dose av Columvi som skal administreres	Størrelse på infusjonspose	Volum natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske som skal trekkes opp og kasseres	Volum av Columvi-konsentrat som skal tilsettes
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

Administrering

Skal kun administreres som en intravenøs infusjon.

Skal ikke administreres som intravenøs støt- (push) eller bolusdose.

Administreres som en intravenøs infusjon gjennom en separat infusjonslinje fra pose eller sprøyte, i begge tilfeller ved bruk av pumpe, over maksimalt 8 timer.

Det kan være at infusjonsposen eller sprøyten med Columvi blir tom på kortere tid enn anbefalt infusjonsvarighet. For å sikre at hele Columvidosen administreres, skyll den samme infusjonslinjen ved å erstatte den tomme Columviposen eller –sprøyten, med en infusjonspose eller -sprøyte som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fortsett infusjonen med samme hastighet til anbefalt infusjonsvarighet nås, i henhold til tabell 1.

Uforlikeligheter

Kun natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning bør brukes for å fortynne Columvi, siden andre injeksjonsvæsker ikke er testet.

Når fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning er Columvi forenlig med intravenøse infusjonsposer som består av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE), polypropylen (PP) eller ikke-PVC polyolefin. Fortynnet med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning er Columvi kompatibel med intravenøse infusjonsposer som består av PVC.

Ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er Columvi kompatibel med sprøyter som består av PP.

Ingen uforlikeligheter har blitt observert med infusjonssett med produktkontaktende overflater av polyuretan (PUR), PVC, PE, polybutadien (PBD), polyeteruretan (PEU), polykarbonat (PC), silikon, polytetrafluoretylen (PTFE) eller akrylnitrilbutadienstyren (ABS) og in-line filtermembraner sammensatt av polyetersulfon (PES) eller polysulfon. Bruk av in-line filtermembraner er valgfritt.

Fortynnet oppløsning for intravenøs infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i maksimalt 72 timer ved 2 °C til 8 °C og 24 timer ved 30 °C etterfulgt av en maksimal infusjonstid på 8 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede løsningen brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Destruksjon

Columvi hetteglass er kun til engangsbruk.

Eventuelle ubrukte legemidler eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.