

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Columvi 2,5 mg innrennslisþykkni, lausn
Columvi 10 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Columvi 2,5 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 2,5 ml af þykkni inniheldur 2,5 mg af glofitamabi í styrkleikanum 1 mg/ml.

Columvi 10 mg innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 10 ml af þykkni inniheldur 10 mg af glofitamabi í styrkleikanum 1 mg/ml.

Glofitamab er manngert einstofna mótefni, tvísértækt gegn CD20 og CD3, sem er framleitt með erfðatækni í CHO-frumum (Chinese hamster ovary cells).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Litlaus, tær lausn með pH 5,5 og osmólþéttni 270-350 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Columvi sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við dreifðu stórfrumu B-frumueitilæxli (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) hjá fullorðnum sjúklingum, sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu má gefa Columvi undir yfirumsjón læknis með reynslu af greiningu og meðferð krabbameinssjúklinga og við aðstæður þar sem aðgengi er að viðeigandi læknisfræðilegum stuðningi til að bregðast við alvarlegum viðbrögðum sem tengjast cytókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome, CRS).

Áður en innrennsli Columvi er gefið í meðferðarlotum 1 og 2 þarf a.m.k. 1 skammtur af tocilizumabi að vera tiltækur til notkunar ef cytókínlosunarheilkenni kemur fram. Tryggja þarf aðgengi að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klukkustunda frá notkun fyrri skammtsins af tocilizumabi (sjá kafla 4.4).

Formeðferð með obinutuzumabi

Allir sjúklingar í NP30179-rannsókninni fengu stakan 1.000 mg skammt af obinutuzumabi sem

formeðferð á degi 1 í meðferðarlotu 1 (7 dögum fyrir upphaf meðferðar með Columvi) til að fækka B-eitilfrumum í blóðrás og eitlum (sjá töflu 2, *Skammtar sem dragast eða gleymast*, og kafla 5.1).

Obinutuzumab var gefið með innrennsli í bláæð með hraða sem nemur 50 mg/klst. Hraði innrennslisins var aukinn í þrepum sem námu 50 mg/klst á 30 mínútna fresti, að hámarki í 400 mg/klst.

Ítarlegar upplýsingar um forlyfjagjöf, undirbúning og gjöf obinutuzumabs og viðbrögð við aukaverkunum af lyfinu eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir obinutuzumab.

Forlyfjagjöf og fyrirbyggjandi meðferð

Fyrirbyggjandi meðferð gegn cýtókínlosunarheilkenni

Sjúklingar þurfa að vera vel vökvaðir áður en þeim er gefið Columvi. Ráðlagðri forlyfjagjöf við cýtókínlosunarheilkenni (sjá kafla 4.4) er lýst í töflu 1.

Tafla 1. Forlyfjagjöf fyrir innrennsli Columvi

Meðferðarlota (dagur)	Sjúklingar sem þurfa forlyfjagjöf	Forlyfjagjöf	Gjöf
Lota 1 (dagur 8, dagur 15); Lota 2 (dagur 1); Lota 3 (dagur 1)	Allir sjúklingar	Sykursteri í bláæð ¹	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Columvi
		Verkjastillandi/hitalækkandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Columvi
		Andhistamínlyf ³	
Öll síðari innrennsli	Allir sjúklingar	Verkjastillandi/hitalækkandi lyf til inntöku ²	A.m.k. 30 mínútum fyrir innrennsli Columvi
		Andhistamínlyf ³	
	Sjúklingar sem fengu cýtókínlosunarheilkenni við fyrri skammt	Sykursteri í bláæð ^{1,4}	Lokið a.m.k. 1 klukkustund fyrir innrennsli Columvi

¹ 20 mg dexametasón eða 100 mg prednisón/prednisólón eða 80 mg metýlprednisólón.

² T.d. 1.000 mg af parasetamóli.

³ T.d. 50 mg af dífenhýdrámíni.

⁴ Gefið til viðbótar við þá forlyfjagjöf sem allir sjúklingar þurfa að fá.

Skammtar

Gjöf Columvi hefst með stigvaxandi skömmtun (hönnuð til að draga úr hættu á cýtókínlosunarheilkenni) þar til ráðlögðum skammti, sem nemur 30 mg, er náð.

Áætlun fyrir aukningu skammta af Columvi

Gefa verður Columvi með innrennsli í bláæð samkvæmt áætlun fyrir aukningu skammta þar til ráðlögðum skammti, sem nemur 30 mg, er náð (sýnt í töflu 2) eftir að formeðferð með obinutuzumabi á degi 1 í meðferðarlotu 1 er lokið. Hver meðferðarlota er 21 dagar.

Tafla 2. Áætlun fyrir aukningu skammta í einlyfjameðferð með Columvi hjá sjúklingum með DLBCL sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð

Meðferðarlota, dagur		Skammtur af Columvi	Lengd innrennslis
Lota 1 (Formeðferð og stigvaxandi skammtar)	Dagur 1	Formeðferð með obinutuzumabi ¹	
	Dagur 8	2,5 mg	4 klst ²
	Dagur 15	10 mg	
Lota 2	Dagur 1	30 mg	
Lotur 3 til 12	Dagur 1	30 mg	2 klst ³

¹ Sjá „Formeðferð með obinutuzumabi“ hér fyrir ofan.

² Lengja má innrennslid í allt að 8 klukkustundir hjá sjúklingum sem fengu cytókínlosunarheilkenni við fyrri skammta af Columvi (sjá kafla 4.4).

³ Samkvæmt ákvörðun læknisins sem annast meðferðina, ef fyrri innrennslid þoldist vel. Ef sjúklingurinn fékk cytókínlosunarheilkenni við fyrri skammt á að halda sig við 4 klukkustunda lengd innrennslis.

Eftirlit með sjúklingum

- Fylgjast verður með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna hugsanlegs cytókínlosunarheilkennis meðan á innrennslid stendur og í a.m.k. 10 klukkustundir eftir að innrennslid fyrsta skammtisins af Columvi lýkur (2,5 mg á degi 8 í meðferðarlota 1) (sjá kafla 4.8).
- Eftir að innrennslid lýkur á að fylgjast með sjúklingum sem fengu ≥ 2 . stigs cytókínlosunarheilkenni við fyrri innrennslid (sjá töflu 3 í kafla 4.2).

Upplýsa á alla sjúklinga um hættu á cytókínlosunarheilkenni, teikn þess og einkenni, og ráðleggja þeim að hafa tafarlaust samband við lækni ef teikn eða einkenni cytókínlosunarheilkennis koma fram (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

Ráðlagt er að halda meðferð með Columvi áfram í að hámarki 12 meðferðarlotur eða þar til sjúkdómurinn versnar eða eitúrahrif verða óásættanleg. Hver meðferðarlota er 21 dagur.

Skammtar sem dragast eða gleymast

Meðan á aukningu skammta stendur (vikuleg skömmtun):

- Ef gjöf 2,5 mg skammtis af Columvi dregst í meira en 1 viku eftir formeðferð með obinutuzumabi á að endurtaka formeðferðina með obinutuzumabi.
- Ef 2 til 6 vikur líða án þess að Columvi sé gefið eftir gjöf 2,5 mg eða 10 mg skammtis af Columvi á að endurtaka síðasta skammt af Columvi sem þoldist og halda svo áfram fyrirhugaðri aukningu skammta.
- Ef meira en 6 vikur líða án þess að Columvi sé gefið eftir gjöf 2,5 mg eða 10 mg skammtis af Columvi á að endurtaka formeðferðina með obinutuzumabi og aukningu skammta af Columvi (sjá lotu 1 í töflu 2).

Eftir meðferðarlota 2 (30 mg skammtur):

- Ef meira en 6 vikur líða milli meðferðarlotna án þess að Columvi sé gefið á að endurtaka formeðferðina með obinutuzumabi og aukningu skammta af Columvi (sjá lotu 1 í töflu 2) og halda svo áfram fyrirhugaðri meðferðarlota (30 mg skammtur).

Skammtabreytingar

Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum af Columvi.

Viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni

Greina á cýtókínlosunarheilkenni samkvæmt klínískri birtingarmynd (sjá kafla 4.4 og 4.8). Meta á sjúklinga með tilliti til þess hvort aðrar ástæður geti verið fyrir hita, súrefnisskort og lágþrýstingi, svo sem sýking eða blóðsýking. Ef grunur er um cýtókínlosunarheilkenni á að bregðast við því samkvæmt ráðleggingum um viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni, sem eru byggðar á stigunarviðmiðum ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) sem eru í töflu 3.

Tafla 3. ASTCT-stig cýtókínlosunarheilkennis og leiðbeiningar um viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni

Stig ¹	Viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni	Fyrir næsta áætlaða innrennsli Columvi
Stig 1 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram meðan á innrennsli stendur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gera hlé á innrennslinu og meðhöndla samkvæmt einkennum • Hefja innrennsli á ný með minni hraða þegar einkenni ganga til baka • Hætta á innrennslinu ef einkenni koma fram á ný <p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram eftir að innrennslinu lýkur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meðhöndla samkvæmt einkennum <p>Ef cýtókínlosunarheilkenni stendur lengur en í 48 klst eftir meðhöndlun samkvæmt einkennum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Íhuga gjöf barkstera³ • Íhuga gjöf tocilizumabs⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tryggja að einkenni hafi gengið til baka a.m.k. 72 klst fyrir næsta innrennsli • Íhuga minni innrennslishraða²
Stig 2 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eða lágþrýstingur sem ekki þarfnast meðferðar með æðapreggjandi lyfjum og/eða súrefnisskortur sem þarfnast lágflæðigjafar súrefnis með nefslöngu eða frú flæði (blow-by)	<p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram meðan á innrennsli stendur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hætta á innrennslinu og meðhöndla samkvæmt einkennum • Gefa barkstera³ • Íhuga gjöf tocilizumabs⁴ <p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram eftir að innrennslinu lýkur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meðhöndla samkvæmt einkennum • Gefa barkstera³ • Íhuga gjöf tocilizumabs⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tryggja að einkenni hafi gengið til baka a.m.k. 72 klst fyrir næsta innrennsli • Íhuga minni innrennslishraða² • Fylgjast með sjúklingum eftir að innrennsli lýkur^{5,6}
<p>Við stig 2: Notkun tocilizumabs Ekki á að gefa fleiri en 3 skammta af tocilizumabi á hverju 6 vikna tímabili.</p> <p>Ef tocilizumab hefur ekki verið notað áður eða ef 1 skammtur af tocilizumabi hefur verið gefinn á síðustu 6 vikum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefa á fyrsta skammtinn af tocilizumabi⁴ • Ef enginn bati verður á 8 klukkustundum á að gefa annan skammt af tocilizumabi⁴ • Eftir 2 skammta af tocilizumabi á að íhuga aðra meðferð sem beinist gegn cýtókínnum og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð <p>Ef 2 skammtar af tocilizumabi hafa verið gefnir á síðustu 6 vikum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefa á aðeins einn skammt af tocilizumabi⁴ • Ef enginn bati verður á 8 klukkustundum á að íhuga aðra meðferð sem beinist gegn cýtókínnum og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð 		

Stig ¹	Viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni	Fyrir næsta áætlaða innrennsli Columvi
<p>Stig 3 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eða lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með æðapregjandi lyfjum (með eða án vasopressins) og/eða súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með háflæði um nefslöngu, andlitsgrímu, grímu sem er ekki enduröndunargríma (non-rebreather mask) eða súrefnismaska (Venturi)</p>	<p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram meðan á innrennsli stendur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gera hlé á innrennslinu og meðhöndla samkvæmt einkennum • Gefa barkstera³ • Gefa tocilizumab⁴ <p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram eftir að innrennslinu lýkur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meðhöndla samkvæmt einkennum • Gefa barkstera³ • Gefa tocilizumab⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tryggja að einkenni hafi gengið til baka a.m.k. 72 klst fyrir næsta innrennsli • Íhuga minni innrennslishraða² • Fylgjast með sjúklingum eftir að innrennsli lýkur^{5,6} • Ef ≥ 3. stigs cýtókínlosunarheilkenni kemur fram við síðari innrennsli á að hætta innrennslinu tafarlaust og hætta notkun Columvi fyrir fullt og allt
<p>Stig 4 Hiti $\geq 38^{\circ}\text{C}$ og/eða lágþrýstingur sem þarfnast meðferðar með fleiri en einu æðapregjandi lyfi (vasopressin undanskilið) og/eða súrefnisskortur sem þarfnast súrefnisgjafar með jákvæðum þrýstingi (t.d. CPAP, BiPAP, barkapræðingu eða öndunarvél)</p>	<p>Ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram meðan á innrennsli stendur eða eftir að innrennslinu lýkur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hætta notkun Columvi fyrir fullt og allt og meðhöndla samkvæmt einkennum • Gefa barkstera³ • Gefa tocilizumab⁴ 	
<p>Við stig 3 eða 4: Notkun tocilizumabs Ekki á að gefa fleiri en 3 skammta af tocilizumabi á hverju 6 vikna tímabili.</p> <p>Ef tocilizumab hefur ekki verið notað áður eða ef 1 skammtur af tocilizumabi hefur verið gefinn á síðustu 6 vikum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefa á fyrsta skammtinn af tocilizumabi⁴ • Ef enginn bati verður á 8 klukkustundum eða ef cýtókínlosunarheilkenni versnar hratt á að gefa annan skammt af tocilizumabi⁴ • Eftir 2 skammta af tocilizumabi á að íhuga aðra meðferð sem beinist gegn cýtókínnum og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð <p>Ef 2 skammtar af tocilizumabi hafa verið gefnir á síðustu 6 vikum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefa á aðeins einn skammt af tocilizumabi⁴ • Ef enginn bati verður á 8 klukkustundum eða ef cýtókínlosunarheilkenni versnar hratt á að íhuga aðra meðferð sem beinist gegn cýtókínnum og/eða aðra ónæmisbælandi meðferð 		

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

² Lengja má innrennsli í allt að 8 klukkustundir, eftir því sem við á fyrir viðkomandi lotu (sjá töflu 2).

³ Barkstera (t.d. 10 mg af dexametasóni í bláæð, 100 mg af prednisólóni í bláæð, 1-2 mg/kg af metýlprednisólóni í bláæð á dag, eða jafngilt).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg í bláæð (ekki meira en 800 mg), eins og gefið var í NP30179-rannsókninni.

⁵ Í NP30179-rannsókninni kom fram ≥ 2 . stigs cýtókínlosunarheilkenni eftir gjöf 10 mg skammts af Columvi á degi 15 í lotu 1 hjá 5,2% sjúklinganna og var miðgildi tíma frá upphafi innrennslisins þar til það kom fram 26,2 klukkustundir (á bilinu 6,7 til 144,2 klukkustundir).

⁶ Í NP30179-rannsókninni kom fram ≥ 2 . stigs cýtókínlosunarheilkenni eftir gjöf 30 mg skammts af Columvi á degi 1 í lotu 2 hjá einum sjúklingi (0,8%) og var tími frá upphafi innrennslisins þar til það kom fram 15,0 klukkustundir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði >efri mörk eðlilegra gilda til $\leq 1,5$ x efri mörk eðlilegra gilda eða aspartat transamínasi [ASAT] >efri mörk eðlilegra gilda). Notkun Columvi handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 30 til <90 ml/mín). Notkun Columvi handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Columvi hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Columvi er eingöngu til notkunar í bláæð.

Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna Columvi að viðhafðri smitgát áður en lyfið er gefið í bláæð. Gefa verður lyfið með innrennsli í bláæð um sérstaka innrennslisslöngu.

Ekki má gefa Columvi með inndælingu eða hleðsluskammti (bolus) í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu Columvi fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, obinutuzumabi, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Upplýsingar um frábendingar gegn notkun obinutuzumabs eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir obinutuzumab.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

CD20-neikvæður sjúkdómur

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með CD20-neikvætt dreift stórfrumu B-frumueitilæxli (DLBCL) sem fá meðferð með Columvi og hugsanlegt er að sjúklingar með CD20-neikvætt DLBCL geti haft minni ávinning af meðferðinni en sjúklingar með CD20-jákvætt DLBCL. Hafa á í huga hugsanlega áhættu og ávinning sem tengjast meðferð sjúklinga með CD20-neikvætt DLBCL með Columvi.

Cýtókínlosunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um cýtókínlosunarheilkenni, þ.m.t. lífshættuleg viðbrögð, hjá sjúklingum sem hafa fengið Columvi (sjá kafla 4.8).

Algengustu birtingarmyndir cýtókínlosunarheilkennis voru hiti, hraðsláttur, lágþrýstingur, kuldahrollur og súrefnisskortur. Ómöglegt getur verið að greina klínískt á milli innrennslistengdra viðbragða og birtingarmynda cýtókínlosunarheilkennis.

Flest tilvik cýtókínlosunarheilkennis komu fram eftir fyrsta skammtinn af Columvi. Tilkynnt hefur verið um hækkun gildi á lifrarprófum (ASAT og ALAT >3 x efri mörk eðlilegra gilda og/eða heildargallrauði >2 x efri mörk eðlilegra gilda) samtímis cýtókínlosunarheilkenni eftir notkun Columvi (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar í NP30179-rannsókninni fengu formeðferð með obinutuzumabi 7 dögum fyrir upphaf meðferðar með Columvi og sjúklingar eiga að fá forlyfjagjöf með hitastillandi lyfi, andhistamínlyfi og sykurstera (sjá kafla 4.2).

Áður en innrennsli Columvi er gefið í meðferðarlotum 1 og 2 þarf a.m.k. 1 skammtur af tocilizumabi að vera tiltækur til notkunar ef cýtókínlosunarheilkenni kemur fram. Tryggja þarf aðgengi að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klukkustunda frá notkun fyrri skammtsins af tocilizumabi. Fylgjast verður með sjúklingum alltaf meðan á innrennsli Columvi stendur og í a.m.k. 10 klukkustundir eftir að fyrsta innrennslinu lýkur. Ítarlegar upplýsingar um eftirlit með sjúklingum eru í kafla 4.2. Ráðleggja á sjúklingum að leita tafarlaust til læknis hvenær sem teikn eða einkenni cýtókínlosunarheilkennis koma fram (sjá *Sjúklingakort* hér fyrir neðan).

Meta á sjúklinga með tilliti til þess hvort aðrar ástæður geti verið fyrir hita, súrefnisskort og lágþrýstingi, svo sem sýking eða blóðsýking. Bregðast á við cýtókínlosunarheilkenni samkvæmt klínískri birtingarmynd þess hjá sjúklingnum og samkvæmt leiðbeiningum um viðbrögð við cýtókínlosunarheilkenni í töflu 3 (kafla 4.2).

Sjúklingakort

Læknirinn sem ávísar lyfinu verður að upplýsa sjúklinginn um hættu á cýtókínlosunarheilkenni og teikn og einkenni cýtókínlosunarheilkennis. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að leita tafarlaust til læknis ef teikn eða einkenni cýtókínlosunarheilkennis koma fram. Afhenda á sjúklingum sjúklingakort og gefa þeim fyrirmæli um að bera það alltaf á sér. Á kortinu er þeim einkennum cýtókínlosunarheilkennis lýst sem kalla á að sjúklingurinn leiti læknishjálpar tafarlaust ef þau koma fram.

Milliverkanir við hvarfefni fyrir CYP450

Upphafleg losun cýtókína, sem tengist upphafi meðferðar með Columvi, gæti bælt virkni CYP450-ensíma og leitt til flökts á þéttni lyfja sem gefin eru samhliða. Við upphaf meðferðar með Columvi á að fylgjast með sjúklingum sem fá meðferð með hvarfefnum fyrir CYP450 með þröngt lækningalegt hlutfall, þar sem flökt í þéttni lyfja sem gefin eru samhliða getur leitt til eitúráhrifa, skorts á verkun eða aukaverkana (sjá kafla 4.5).

Alvarlegar sýkingar

Alvarlegar sýkingar (svo sem blóðsýking og lungnabólga) hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Columvi (sjá kafla 4.8).

Ekki má gefa sjúklingum með virkar sýkingar Columvi. Gæta skal varúðar þegar íhugað er að nota Columvi handa sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar, sjúklingum með undirliggjandi kvilla sem gera þá móttækilegri fyrir sýkingum eða sjúklingum sem hafa áður fengið verulega ónæmisbælandi meðferð. Fylgjast á með sjúklingum fyrir meðferð með Columvi og meðan á

henni stendur með tilliti til hugsanlegra bakteríusýkinga, sveppasýkinga og nýrra eða endurvirkjaðra veirusýkinga og veita viðeigandi meðferð.

Ef virk sýking kemur upp á að gera hlé á meðferð með Columvi þar til sýkingin hefur batnað. Gefa á sjúklingum fyrirhættu um að leita til læknis ef teikn eða einkenni sem benda til sýkingar koma fram.

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð með hita meðan á meðferð með Columvi stendur. Meta á sjúklinga sem fá daufkyrningafæð með hita með tilliti til sýkingar og veita viðeigandi meðferð.

Æxlisertingarviðbrögð (tumour flare)

Tilkynnt hefur verið um æxlisertingarviðbrögð hjá sjúklingum sem fá meðferð með Columvi (sjá kafla 4.8). Meðal birtingarmynda þeirra eru staðbundinn verkur og þroti.

Í samræmi við verkunarhátt Columvi eru æxlisertingarviðbrögð líkleg vegna innflæðis T-eitilfrumna í æxli eftir gjöf Columvi og geta þau líkt eftir framgangi sjúkdómsins. Æxlisertingarviðbrögð benda hvorki til þess að meðferðin hafi brugðist né að æxlið fari stækkandi.

Sértækir áhættuþættir fyrir æxlisertingarviðbrögð hafa ekki verið greindir, en aukin hættu er á veikindum og dauðsföllum vegna massaáhrifa sem stafa af æxlisertingarviðbrögðum hjá sjúklingum með fyrirferðarmikil æxli nálægt loftvegum og/eða mikilvægum líffærum. Ráðlagt er að fylgjast með sjúklingum sem fá meðferð með Columvi og meta þá með tilliti til æxlisertingarviðbragða á mikilvægum stöðum í líkamanum og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til. Íhuga á að veita meðferð við æxlisertingarviðbrögðum með barksterum og verkjastillandi lyfjum.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni hjá sjúklingum sem hafa fengið Columvi (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með mikla æxlisbyrði, hratt vaxandi æxli, vanstarfsemi nýrna eða vökvaskort eru í aukinni hættu á að fá æxlislýsuheilkenni.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum í áhættu með viðeigandi rannsóknarstofumælingum og klínísku mati á blóðsöltum, vökvabúskap og nýrnastarfsemi. Íhuga á viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð með lyfjum gegn blóðþvagsýruhækkun (t.d. allópúrinóli eða rasburicasa) og íhuga nægjanlega vökvun áður en formeðferð með obinutuzumabi er hafin og fyrir innrennsli Columvi.

Meðal viðbragða við æxlislýsuheilkenni geta verið mikil vökvun, leiðrétting á frávikum í blóðsöltum, meðferð við blóðþvagsýruhækkun og stuðningsmeðferð.

Ónæmingaraðgerðir

Öryggi ónæmingaraðgerða með lifandi bóluefnum meðan á meðferð með Columvi stendur eða eftir að henni lýkur hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með lifandi bóluefnum er ekki ráðlögð meðan á meðferð með Columvi stendur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við neinum milliverkunum við Columvi vegna áhrifa á cýtókróm P450 ensím, önnur umbrotsensím eða flutningsprótein.

Upphafleg losun cýtókína sem tengist upphafi meðferðar með Columvi gæti bælt virkni CYP450-ensíma. Hætta á milliverkunum er mest á einnar viku tímabili eftir hvorn tveggja fyrstu skammtanna af Columvi (þ.e. dagar 8 og 15 í lotu 1) hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem eru hvarfefni fyrir CYP450 og eru með þröngt lækningalegt hlutfall (narrow therapeutic index) (t.d. warfarín, cíklosporín). Fylgjast á með sjúklingum sem fá meðferð með hvarfefnum fyrir CYP450 með þröngt lækningalegt hlutfall þegar meðferð með Columvi er hafin.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Columvi stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammtinn af Columvi.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun Columvi á meðgöngu. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum eitursáhrifum á æxlun hjá dýrum (sjá kafla 5.3).

Glofitamab er immúnóglóbúlín G (IgG). Vitað er að IgG berst yfir fylgju. Samkvæmt verkunarhætti glofitamabs er líklegt að lyfið valdi eyðingu B-eitilfrumna hjá fósturi ef það er gefið þungaðri konu.

Notkun Columvi er ekki ráðlögð á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar en nota ekki getnaðarvarnir. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga sem fá Columvi um hugsanlega hættu fyrir fóstur. Ráðleggja á kvenkyns sjúklingum að hafa samband við lækinn sem annast meðferðina ef þungun verður.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort glofitamab berst í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum áhrifum glofitamabs á mjólkurmyndun eða tilvist lyfsins í brjóstamjólk. Vitað er að manna IgG er að finna í brjóstamjólk. Ekki er vitað hvort glofitamab getur frásogast og hugsanlega valdið skaðlegum áhrifum á brjóstabörn. Ráðleggja á konum að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Columvi stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammtinn af Columvi.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um hugsanleg áhrif á frjósemi hjá mönnum. Engar dýrarrannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif glofitamabs á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Columvi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum sem finna fyrir einkennum aukaverkana á taugakerfi og/eða cýtókínlosunarheilkenni (hiti, hraðsláttur, lágþrýstingur, kuldaahrollur, súrefnisskortur) að aka ekki eða nota vélar fyrir en einkennin eru gengin til baka (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) voru cýtókínlosunarheilkenni, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og útbrot.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar, sem tilkynnt var um hjá $\geq 2\%$ sjúklinga, voru cýtókínlosunarheilkenni (22,1%), blóðsýking (4,1%), COVID-19 (3,4%), æxliserting (3,4%), COVID-19 lungnabólga (2,8%), daufkyrningafæð með hita (2,1%), daufkyrningafæð (2,1%) og fleiðruútfæði (2,1%).

Notkun Columvi var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkana hjá 5,5% sjúklinga. Þær aukaverkanir sem algengast var að leiddu til þess að notkun Columvi væri hætt fyrir fullt og allt voru COVID-19 (1,4%) og daufkyrningafæð (1,4%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með dreift stórfrumu B-frumueitilæxli (DLBCL) sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu einlyfjameðferð með Columvi í NP30179-rannsókninni (n=145), eru taldar upp í töflu 4. Sjúklingar fengu að miðgildi 5 meðferðarlotur af Columvi (á bilinu 1 til 13 lotur).

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum. Eftirtaldir tíðniflokkar voru notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum með DLBCL sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu einlyfjameðferð með Columvi

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Öll stig	Stig 3–4
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Veirusýkingar ¹	Mjög algengar	Algengar*
	Bakteríusýkingar ²	Algengar	Algengar
	Sýkingar í efri hluta öndunarveggar ³	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Blóðsýking ⁴	Algengar	Algengar*
	Sýkingar í neðri hluta öndunarveggar ⁵	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Lungnabólga	Algengar	Sjaldgæfar
	Þvagfærasýking ⁶	Algengar	Sjaldgæfar
	Sveppasýkingar ⁷	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Æxliserting	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
	Blóðleysi	Mjög algengar	Algengar
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar	Algengar
	Eitilfrumnafæð	Algengar	Algengar
	Daufkyrningafæð með hita ⁸	Algengar	Algengar
Ónæmiskerfi	Cýtókínlosunarheilkenni ⁹	Mjög algengar	Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Algengar
	Blóðmagnesiumlækkun	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Blóðkalsíumlækkun	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	Sjaldgæfar
	Blóðnatríumlækkun	Algengar	Algengar
	Æxlislýsuheilkenni	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál	Ruglástand	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Syfja	Algengar	Sjaldgæfar
	Skjálfti	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Mænubólga ¹⁰	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Hægðatregða	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Niðurgangur	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Ógleði	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
	Blæðing í meltingarvegi ¹¹	Algengar	Algengar
	Uppköst	Algengar	Koma örsjaldan fyrir**
Húð og undirhúð	Útbrot ¹²	Mjög algengar	Algengar

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Öll stig	Stig 3–4
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar	Koma örsjaldan fyrir**
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi alanín amínótransferasa	Algengar	Algengar
	Hækkað gildi aspartat amínótransferasa	Algengar	Algengar
	Hækkað gildi alkalísks fosfatas í blóði	Algengar	Algengar
	Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa	Algengar	Algengar
	Hækkað gildi gallrauða í blóði	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkuð gildi lifrarensíma	Algengar	Algengar

* Tilkynt hefur verið um 5. stigs viðbrögð. Sjá upplýsingar um alvarlegar sýkingar í *Lýsing valinna aukaverkana*.

** Ekki var tilkynt um neinar 3. eða 4. stigs aukaverkanir.

¹ Þ.m.t. COVID-19, COVID-19 lungnabólga, ristill, influensa og ristill í auga.

² Þ.m.t. sýking við æðalegg, bakteríusýking, Campylobacter sýking, bakteríusýking í gallgöngum, bakteríusýking í þvagrás, *Clostridium difficile* sýking, Escherichia sýking og lífhimnubólga.

³ Þ.m.t. sýking í efri hluta öndunarvegjar, skútabólga, nefkoksabólga, langvinn skútabólga og nefslímubólga.

⁴ Þ.m.t. blóðsýking og blóðsýkingarlost.

⁵ Þ.m.t. sýking í neðri hluta öndunarvegjar og berkjubólga.

⁶ Þ.m.t. þvagrásarsýking og Escherichia sýking í þvagrás.

⁷ Þ.m.t. hvítsveppasýking (candidiasis) í vélinda og munn.

⁸ Þ.m.t. daufkýrningafæð með hita og sýking með daufkýrningafæð.

⁹ Samkvæmt stigunarviðmiðum ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ Mæubólga kom fram samhliða cýtókínlosunarheilkenni.

¹¹ Þ.m.t. blæðing í meltingarvegi, blæðing í digurgirni og blæðing í maga.

¹² Þ.m.t. útbrot, útbrot með kláða, dröfnu-örðuútbrot, húðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum, flagningshúðbólga, roðapöt, roðapöt í lófum, kláði og roðauðbrot.

Lýsing valinna aukaverkana

Cýtókínlosunarheilkenni

Í NP30179-rannsókninni kom fram cýtókínlosunarheilkenni af einhverju stigi (samkvæmt stigunarviðmiðum ASTCT) hjá 67,6% sjúklinga og var tilkynt um 1. stigs cýtókínlosunarheilkenni hjá 50,3% sjúklinga, 2. stigs cýtókínlosunarheilkenni hjá 13,1% sjúklinga, 3. stigs cýtókínlosunarheilkenni hjá 2,8% sjúklinga og 4. stigs cýtókínlosunarheilkenni hjá 1,4% sjúklinga. Cýtókínlosunarheilkenni kom fram oftast en einu sinni hjá 32,4% sjúklinga (47/145); 36/47 sjúklingum fengu eingöngu 1. stigs cýtókínlosunarheilkenni oftast en einu sinni. Engin banvæn tilvik cýtókínlosunarheilkennis urðu. Cýtókínlosunarheilkenni gekk til baka hjá öllum sjúklingum nema einum. Einn sjúklingur hætti meðferð vegna cýtókínlosunarheilkennis.

Hjá sjúklingum með cýtókínlosunarheilkenni voru hiti (99,0%), hraðsláttur (25,5%), lágþrýstingur (23,5%), kuldahrollur (14,3%) og súrefnisskortur (12,2%) meðal algengustu birtingarmynda þess. Meðal tilvika af stigi 3 eða hærra sem tengdust cýtókínlosunarheilkenni voru lágþrýstingur (3,1%), súrefnisskortur (3,1%), hiti (2,0%) og hraðsláttur (2,0%).

Cýtókínlosunarheilkenni af einhverju stigi kom fram hjá 54,5% sjúklinga eftir fyrsta 2,5 mg skammtinn af Columvi á degi 8 í meðferðarlotu 1 og var miðgildi tíma þar til það kom fram (frá upphafi innrennslisins) 12,6 klukkustundir (á bilinu 5,2 til 50,8 klukkustundir) og miðgildi lengdar tilvika var 31,8 klukkustundir (á bilinu 0,5 til 316,7 klukkustundir); hjá 33,3% sjúklinga kom það fram

eftir 10 mg skammtinn á degi 15 í meðferðarlotu 1 og var miðgildi tíma þar til það kom fram 26,8 klukkustundir (á bilinu 6,7 til 125,0 klukkustundir) og miðgildi lengdar tilvika var 16,5 klukkustundir (á bilinu 0,3 til 109,2 klukkustundir); og hjá 26,8% sjúklinga kom það fram eftir 30 mg skammt í meðferðarlotu 2 og var miðgildi tíma þar til það kom fram 28,2 klukkustundir (á bilinu 15,0 til 44,2 klukkustundir) og miðgildi lengdar tilvika var 18,9 klukkustundir (á bilinu 1,0 til 180,5 klukkustundir). Tilkynt var um cytókínlosunarheilkenni hjá 0,9% sjúklinga í meðferðarlotu 3 og hjá 2% sjúklinga eftir meðferðarlotu 3.

Cytókínlosunarheilkenni af stigi ≥ 2 kom fram hjá 12,4% sjúklinga eftir fyrsta skammtinn af Columvi (2,5 mg) og var miðgildi tíma þar til það kom fram 9,7 klukkustundir (á bilinu 5,2 til 19,1 klukkustundir) og miðgildi lengdar tilvika var 50,4 klukkustundir (á bilinu 6,5 til 316,7 klukkustundir). Eftir 10 mg skammt af Columvi á degi 15 í meðferðarlotu 1 minnkaði tíðni cytókínlosunarheilkennis af stigi ≥ 2 í 5,2% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til það kom fram 26,2 klukkustundir (á bilinu 6,7 til 144,2 klukkustundir) og miðgildi lengdar tilvika var 30,9 klukkustundir (á bilinu 3,7 til 227,2 klukkustundir). Cytókínlosunarheilkenni af stigi ≥ 2 kom fram hjá einum sjúklingi (0,8%) eftir 30 mg skammt af Columvi á degi 1 í meðferðarlotu 2 og var tími þar til það kom fram 15,0 klukkustundir og lengd tilviksins 44,8 klukkustundir. Ekki var tilkynt um nein tilvik cytókínlosunarheilkennis af stigi ≥ 2 eftir meðferðarlotu 2.

Af 145 sjúklingum komu fram hækkuð gildi lifrarprófa (ASAT og ALAT >3 x efri mörk eðlilegra gilda og/eða heildargallrauði >2 x efri mörk eðlilegra gilda) hjá 7 sjúklingum (4,8%) samtímis cytókínlosunarheilkenni (n=6) eða samtímis versnun sjúkdómsins (n=1).

Af 25 sjúklingum sem fengu cytókínlosunarheilkenni af stigi ≥ 2 eftir gjöf Columvi fengu 22 sjúklingar (88,0%) tocilizumab, 15 sjúklingar (60,0%) fengu barkstera og 14 (56,0%) fengu bæði tocilizumab og barkstera. Tíu sjúklingar (40,0%) fengu súrefni. Allir 6 sjúklingarnir (24,0%) sem fengu cytókínlosunarheilkenni af stigi 3 eða 4 fengu meðferð með einu æðapregjandi lyfi.

22,1% sjúklinga þurftu að leggjast inn á sjúkrahús vegna þess að þeir fengu cytókínlosunarheilkenni eftir gjöf Columvi og miðgildi tilkynttrar lengdar sjúkrahússinnlagna var 4 dagar (á bilinu 2 til 15 dagar).

Alvarlegar sýkingar

Í NP30179-rannsókninni var tilkynt um alvarlegar sýkingar hjá 15,9% sjúklinga. Þær alvarlegu sýkingar sem oftast var tilkynt um, hjá $\geq 2\%$ sjúklinga, voru blóðsýking (4,1%), COVID-19 (3,4%) og COVID-19 lungnabólga (2,8%). Tilkynt var um dauðsföll sem tengdust sýkingum hjá 4,8% sjúklinga (af völdum blóðsýkingar, COVID-19 lungnabólgu og COVID-19). Fjórir sjúklingar (2,8%) fengu alvarlegar sýkingar samtímis 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð.

Daufkyrningafæð

Tilkynt var um daufkyrningafæð (þ.m.t. minnkaðan fjölda daufkyrninga) hjá 40,0% sjúklinga og alvarlega daufkyrningafæð (3. eða 4. stigs) hjá 29,0% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik daufkyrningafæðar kom fram var 29 dagar (á bilinu 1 til 203 dagar). Langvarandi daufkyrningafæð (sem stóð lengur en í 30 daga) kom fram hjá 11,7% sjúklinga. Meirihluti sjúklinga með daufkyrningafæð (79,3%) fékk meðferð með G-CSF. Tilkynt var um daufkyrningafæð með hita hjá 3,4% sjúklinga.

Æxlisertingarviðbrögð (tumour flare)

Tilkynt var um æxlisertingarviðbrögð hjá 11,7% sjúklinga, þ.m.t. 2. stigs æxlisertingarviðbrögð hjá 4,8% sjúklinga og 3. stigs æxlisertingarviðbrögð hjá 2,8% sjúklinga. Tilkynt var um æxlisertingarviðbrögð í eitlum í höfði og hálsi, sem lýstu sér með verkjum, og í eitlum í brjóstholi, sem lýstu sér með mæði vegna fleiðruútfæðis. Flest tilvik æxlisertingarviðbrögða (16/17) komu fram í meðferðarlotu 1 og ekki var tilkynt um nein tilvik æxlisertingarviðbrögða eftir meðferðarlotu 2. Miðgildi tíma þar til æxlisertingarviðbrögð af hvaða stigi sem er komu fram var 2 dagar (á bilinu 1 til 16 dagar) og miðgildi lengdar tilvika var 3,5 dagar (á bilinu 1 til 35 dagar).

Af þeim 11 sjúklingum sem fengu æxlisertingarviðbrögð af stigi ≥ 2 fengu 2 sjúklingar (18,2%) verkjastillandi lyf, 6 sjúklingar (54,5%) fengu barkstera og verkjastillandi lyf, þ.m.t. morfínafleiður, 1 sjúklingur (9,1%) fékk barkstera og lyf við ógleði og 2 sjúklingar (18,2%) þörfuðust ekki meðferðar. Öll tilvik æxlisertingarviðbragða gengu til baka nema hjá einum sjúklingi með ≥ 2 . stigs tilvik. Engir sjúklingar hættu meðferðinni vegna æxlisertingarviðbragða.

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt var um æxlislýsuheilkenni hjá 2 sjúklingum (1,4%) og var það af stigi 3 í báðum tilvikum. Miðgildi tíma þar til æxlislýsuheilkenni kom fram var 2 dagar og miðgildi lengdar ástandsins var 4 dagar (á bilinu 3 til 5 dagar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum. Ef til ofskömmunar kemur á að fylgjast vandlega með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; einstofna mótefni og efnasambönd lyfja og mótefna, ATC-flokkur: L01FX28

Verkunarháttur

Glofitamab er tvísértækt einstofna mótefni sem binst tvígilt (bivalently) við CD20 sem er tjáð á yfirborði B-eitilfrumna og eingilt (monovalently) við CD3 í T-eitilfrumuviðtakaklasanum sem er tjáður á yfirborði T-eitilfrumna. Með því að bindast samtímis við CD20 á B-eitilfrumunni og CD3 á T-eitilfrumunni veldur glofitamab myndun ónæmisfræðilegrar tengingar sem leiðir til virkjunar og fjölgunar T-eitilfrumna, seytingar cytótíkína og losunar frumurjáfandi próteína sem valda rofi B-eitilfrumna sem tjá CD20.

Lyfhrif

Í NP30179-rannsókninni hafði B-eitilfrumum þegar verið fækkað (í < 70 frumur/ μ l) hjá 84% sjúklinga (84/100) áður en formeðferð með obinutuzumabi var hafin. Sjúklingum þar sem B-eitilfrumum hafði fækkað fjölgaði í 100% (94/94) eftir formeðferð með obinutuzumabi en áður en meðferð með Columvi var hafin og hélt fjöldi þeirra lítill meðan á meðferð með Columvi stóð.

Í meðferðarlotu 1 (stigvaxandi skömmun) sást tímabundin aukning á þéttni IL-6 í plasma 6 klukkustundum eftir innrennsli Columvi og var hún enn aukin 20 klukkustundum eftir innrennslið, en náði aftur upphafsgildi fyrir næsta innrennsli.

Raflífeðlisfræði hjartans

Í NP30179-rannsókninni kom fram QTc-gildi > 450 ms eftir upphaf rannsóknarinnar hjá 16/145 sjúklingum sem voru útsettir fyrir glofitamabi. Rannsakandi taldi þetta hafa klíníska þýðingu hjá einum sjúklingi. Engir sjúklingar hættu meðferð vegna lengingar QTc.

Verkun og öryggi

Dreift stórfrumu B-frumueitilæxli sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (relapsed or refractory DLBCL)

Opin, fjölsetra rannsókn á samhliða hópum (NP30179) var gerð til að leggja mat á notkun Columvi hjá sjúklingum með B-frumueitilæxli sem ekki var af Hodgkins-gerð og var endurkomið eða svaraði ekki meðferð. Í hópnum með DLBCL sem fékk einlyfjameðferð (n=108), þurftu sjúklingar með DLBCL sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð (relapsed or refractory DLBCL) að hafa fengið a.m.k. tvær fyrri altækar meðferðir, þ.m.t. með einstofna mótefni gegn CD20 og antracyklínlyfi. Sjúklingar með FL3b og Richter heilkenni voru ekki gjaldgengir í rannsóknina. Búist var við að sjúklingar væru með CD20-jákvætt DLBCL, en þess var ekki krafist að sýnt hefði verið fram á lífvísa til að sjúklingur væri tekinn inn í rannsóknina (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með ECOG færnistuðul ≥ 2 , verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (svo sem hjartasjúkdóm í NYHA (New York Heart Association) flokki III eða IV, drep í hjartavöðva á síðustu 6 mánuðum, óstöðugar hjartsláttartruflanir eða óstöðuga hjartaöng), verulegan virkan lungnasjúkdóm, skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 50 ml/mín með hækkuðu gildi kreatíníns í sermi), virkan sjálfsofnæmissjúkdóm sem krefst ónæmisbælandi meðferðar, virkar sýkingar (þ.e. langvinna virka sýkingu af völdum Epstein-Barr veiru, bráða eða langvinna lifrabólgu C, lifrabólgu B, HIV), ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML), núverandi eða sögu um eitilfrumuæxli eða sjúkdóm í miðtaugakerfi, sögu um átrufumvirkjunarheilkenni/eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (hemophagocytic lymphohistiocytosis), sögu um ósamgena (allogeneic) stofnfrumuígræðslu, sögu um líffæraígræðslu eða gildi lifrartransamínasa ≥ 3 x efri mörk eðlilegra gilda voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Allir sjúklingar fengu formeðferð með obinutuzumabi á degi 1 í meðferðarlotu 1. Sjúklingar fengu 2,5 mg af Columvi á degi 8 í meðferðarlotu 1, 10 mg af Columvi á degi 15 í meðferðarlotu 1 og 30 mg af Columvi á degi 1 í meðferðarlotu 2, samkvæmt áætlun um stigvaxandi skömmtun. Sjúklingar héldu áfram að fá 30 mg af Columvi degi 1 í meðferðarlotum 3 til 12. Lengd hverrar meðferðarlotu var 21 dagar. Sjúklingar fengu að miðgildi 5 meðferðarlotur með Columvi (á bilinu 1 til 13 lotur), 34,7% fengu 8 eða fleiri lotur og 25,7% fengu 12 lotur af meðferð með Columvi.

Lýðfræðilegir eiginleikar og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru sem hér segir: miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu 21 árs til 90 ára), 53,7% voru 65 ára eða eldri og 15,7% voru 75 ára eða eldri; 69,4% voru karlkyns; 74,1% voru af hvítum kynstofni, 5,6% voru af asískum kynstofni; 0,9% voru af dökkum eða afrísk-amerískum kynstofni; 5,6% voru af rómönskum kynstofni; ECOG færnistuðull var 0 (46,3%) eða 1 (52,8%). Flestir sjúklingar (71,3%) voru með DLBCL sem ekki var nánar skilgreint, 7,4% voru með DLBCL sem hafði þróast úr hnútóttu eitilfrumukrabbameini (follicular lymphoma), 8,3% voru með B-frumueitilæxli á háu stigi (high-grade B-cell lymphoma, HGBCL) eða æxli annarrar vefjagerðar sem hafði þróast úr hnútóttu eitilfrumukrabbameini, 7,4% voru með B-frumueitilæxli á háu stigi og 5,6% voru með frumkomið B-frumueitilæxli í miðmæti (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBCL). Miðgildi fjölda fyrri meðferða var 3 (á bilinu 2 til 7) og höfðu 39,8% sjúklinga fengið 2 fyrri meðferðir og 60,2% höfðu fengið 3 eða fleiri fyrri meðferðir. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum (allir sjúklingar höfðu fengið meðferð með alkýlerandi lyfjum og 98,1% sjúklinga höfðu fengið meðferð með antracyklínlyfi) og allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með einstofna mótefni gegn CD20; 35,2% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með T-eitilfrumum með samrunaviðtaka (CAR T) og 16,7% sjúklinga höfðu fengið samgena (autologous) stofnfrumuígræðslu. Flestir sjúklingar (89,8%) voru með sjúkdóm sem svaraði ekki meðferð, 60,2% sjúklinga voru með sjúkdóm sem svaraði ekki fyrstu meðferð (primary refractory disease) og 83,3% sjúklinga voru með sjúkdóm sem svaraði ekki síðustu meðferð sem reynd var.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var tíðni algerrar svörunar að mati óháðrar matsnefndar, samkvæmt 2014 Lugano viðmiðunum. Miðgildi heildarlengdar eftirfylgni var 15 mánuðir (á bilinu 0 til 21 mánuður). Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru meðal annars heildarsvörunartíðni (overall response rate), lengd svörunar, lengd algerrar svörunar og tími þar til fyrsta algera svörun kom fram, að mati óháðrar matsnefndar.

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5. Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun hjá sjúklingum með DLBCL sem var endurkomið eða svarar ekki meðferð

Mælibreyta fyrir verkun	Columvi N=108
Alger svörun	
Sjúklingar með algera svörun, n (%)	38 (35,2)
95% öryggismörk	[26,24; 44,96]
Heildarsvörunartíðni	
Sjúklingar með algera svörun eða hlutasvörun, n (%)	54 (50,0)
95% öryggismörk	[40,22; 59,78]
Lengd algerrar svörunar¹	
Miðgildi lengdar algerrar svörunar, mánuðir [95% öryggismörk]	NE [18,4; NE]
Bil, mánuðir	0 ² –20 ²
12-mánaða lengd algerrar svörunar, % [95% öryggismörk] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Lengd svörunar⁴	
Miðgildi lengdar svörunar, mánuðir [95% öryggismörk]	14,4 [8,6; NE]
Bil, mánuðir	0 ² –20 ²
Tími fram að fyrstu algerri svörun	
Miðgildi tíma fram að fyrstu algerri svörun, dagar [95% öryggismörk]	42 [41; 47]
Bil, dagar	31–308

NE=ekki unnt að meta.

Tilgátur voru prófaðar á grundvelli aðalmælibreytunnar, sem var tíðni algerrar svörunar að mati óháðrar matsnefndar.

¹ Lengd algerrar svörunar er skilgreind sem tíminn frá fyrstu algerri svörun þar til sjúkdómurinn versnaði eða sjúklingurinn lést af hvaða ástæðu sem er.

² Aðlagðar (censored) athuganir.

³ Tíðni án tilvika samkvæmt Kaplan-Meier mati.

⁴ Lengd svörunar er skilgreind sem tíminn frá fyrstu svörun (hlutasvörun eða algerri svörun) þar til sjúkdómurinn versnaði eða sjúklingurinn lést af hvaða ástæðu sem er.

Miðgildi lengdar eftirfylgni með lengd svörunar var 12,8 mánuðir (á bilinu 0 til 20 mánuðir).

Mótefnamyndun

Af 418 sjúklingum í NP30179-rannsókninni voru aðeins tveir (0,5%) sem voru án mótefna gegn glofitamabi við upphaf rannsóknarinnar en greindust með mótefni eftir meðferðina. Vegna lítils fjölda sjúklinga með mótefni gegn glofitamabi er ekki hægt að draga ályktanir um hugsanleg áhrif mótefnamyndunar á verkun eða öryggi.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Columvi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á þroskuðum B-frumueitilæxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Óhólfaðar greiningar (non-compartmental analyses) benda til þess að þéttni glofitamabs í sermi nái hámarki (C_{max}) við lok innrennslisins og minnki síðan samkvæmt tvífasa veldisfalli (bi-exponential). Lyfjahvörf glofitamabs eru línuleg og skammtaháð á því skammtabili sem rannsakað var (0,005 til 30 mg) og eru óháð tíma.

Frásog

Columvi er gefið með innrennslis í bláæð. Hámarksþéttni glofitamabs (C_{max}) náðist við lok innrennslisins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál eftir gjöf í bláæð var 3,33 l, sem er nálægt heildarrúmmáli sermis. Útlægt dreifingarrúmmál var 2,18 l.

Umbrot

Umbrot glofitamabs hefur ekki verið rannsakað. Úthreinsun mótefna verður einkum með niðurbroti.

Brotthvarf

Þéttni glofitamabs í sermi yfir tíma er lýst með tveggja hólfa líkani fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og bæði tímaóháðri og tímaháðri úthreinsun.

Tímaóháð úthreinsun var metin 0,602 l/dag og upphafsgildi tímaháðu úthreinsunarinnar var metið 0,396 l/dag, sem minnkaði síðan með veldisfalli með tímanum ($K_{des} \sim 0,445/\text{dag}$). Áætlaður helmingunartími minnkunar frá upphafsgildi heildarúthreinsunar í eingöngu tímaóháða úthreinsun var 1,56 dagar.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var raunverulegur helmingunartími línulega hlutans (þ.e. eftir að hlutdeild tímaháðrar úthreinsunar hafði minnkað niður í hverfandi gildi) 6,54 dagar (95% öryggismörk: 3,74; 9,41).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást enginn munur á útsetningu fyrir glofitamabi milli sjúklinga 65 ára og eldri og þeirra sem voru yngri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum glofitamabs sýndi að úthreinsun kreatíníns hafði ekki áhrif á lyfjahvörf glofitamabs. Lyfjahvörf glofitamabs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCL 30 til <90 ml/mín) voru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Notkun Columvi hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að væg skerðing á lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf glofitamabs. Lyfjahvörf glofitamabs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði >efri mörk eðlilegra gilda til $\leq 1,5$ x efri mörk eðlilegra gilda eða ASAT >efri mörk eðlilegra gilda) voru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Notkun Columvi hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Áhrif af aldri, kyni og líkamsþyngd

Enginn munur sem skiptir máli klínískt hefur sést á lyfjahvörfum glofitamabs eftir aldri (21 árs til 90 ára), kyni eða líkamsþyngd (31 kg til 148 kg).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi eða stökkbreytandi áhrifum glofitamabs.

Frjósemi

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg áhrif glofitamabs á frjósemi.

Eituráhrif á æxlun

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg eituráhrif glofitamabs á æxlun og þroska. Samkvæmt því að mótefni berast lítið yfir fylgju á fyrsta þriðjungi meðgöngu, verkunarhætti glofitamabs (eyðing B-eitilfrumna, markháð örvun T-eitilfrumna og losun cýtókína), tiltækum gögnum um öryggi við notkun glofitamabs og gögnum um önnur mótefni gegn CD20, er hætta á vanskapandi áhrifum lítil. Langvarandi skortur á B-eitilfrumum getur leitt til aukinnar hættu á tækifærissýkingum, sem geta valdið fósturláti. Tímabundið cýtókínlosunarheilkenni sem tengist gjöf Columvi getur einnig skaðað fóstrið (sjá kafla 4.6).

Altæk eituráhrif

Í rannsókn hjá cynomolgus öpum kom fram sáramyndun í meltingarvegi og íferð bólgufrumna í milta og blóðgöngum (sinusoids) í lifur og einstöku sinnum í öðrum líffærum, hjá dýrum sem fengu alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni eftir stakan skammt af glofitamabi í bláæð (0,1 mg/kg) án formeðferðar með obinutuzumabi. Þessi íferð bólgufrumna var líklega afleiðing af örvun ónæmisfrumna af völdum cýtókína. Formeðferð með obinutuzumabi dró úr losun cýtókína af völdum glofitamabs og tengdum aukaverkunum með því að eyða B-eitilfrumum úr útæðablóði og eitilvef. Þetta gerði kleift að gefa a.m.k. 10 sinnum stærri skammt af glofitamabi (1 mg/kg) hjá cynomolgus öpum, sem leiddi til þess að C_{max} varð allt að 3,74 sinnum C_{max} hjá mönnum við ráðlagða 30 mg skammta.

Öll áhrif af glofitamabi sem þessar niðurstöður sýndu voru talin stafa af lyfjafræðilegum eiginleikum lyfsins og vera afturkræf. Ekki voru gerðar neinar rannsóknir sem stóðu lengur en í 4 vikur, þar sem glofitamab olli mikilli mótefnamyndun hjá cynomolgus öpum sem leiddi til minnkaðrar útsetningar og taps á lyfjafræðilegum áhrifum.

Þar sem líklegt er að allir sjúklingar með dreift stórfrumu B-frumueitilæxli (DLBCL) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, sem á að meðhöndla, hafi áður verið útsettir fyrir meðferð sem beindist gegn CD20, er líklegt að meirihluti þeirra sé með lítinn fjölda B-eitilfrumna í blóðrás vegna eftirstöðva áhrifa af meðferðinni sem beindist gegn CD20, áður en meðferð með obinutuzumabi er veitt. Þess vegna er hugsanlegt að dýralíkan án fyrri meðferðar með rituximabi (eða öðrum meðferðum sem beinast gegn CD20) endurspegli ekki til fulls viðeigandi klínískt samhengi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

L-metíónín

Súkrósi

Polysorbat 20 (E432)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

30 mánuðir.

Þynnt lausn til innrennslis í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 72 klukkustundir við 2°C til 8°C og í 24 klukkustundir við 30°C, að viðbættum hámarksinnrennslistíma, sem er 8 klukkustundir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynnta lausnina tafarlaust. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lyfið hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskiyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Columvi 2,5 mg innrennslisþykkni, lausn

2,5 ml af innrennslisþykkni, lausn, í 6 ml hettuglasi (litlaust gler af tegund I) með tappa (bútýlgúmmí).
Pakking með 1 hettuglasi.

Columvi 10 mg innrennslisþykkni, lausn

10 ml af innrennslisþykkni, lausn, í 15 ml hettuglasi (litlaust gler af tegund I) með tappa (bútýlgúmmí).
Pakking með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynningarleiðbeiningar

- Columvi inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota.
- Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna Columvi að viðhafðri smitgát áður en lyfið er gefið í bláæð.
- Skoða á hettuglasið með Columvi með tilliti til þess hvort það inniheldur agnir eða lausnin er óeðlileg á litinn, áður en lyfið er gefið. Columvi er litlaus, tær lausn. Farga á hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur sýnilegar agnir.
- Draga á viðeigandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, upp úr innrennslispokanum með sæfðri sprautu og nál, eins og lýst er í töflu 6, og farga.
- Draga á það rúmmál sem þarf af Columvi þykkni til að gefa skammtinn upp úr hettuglasinu með sæfðri sprautu og nál og sprauta því í innrennslispokann (sjá töflu 6). Farga á því lyfi sem eftir verður í hettuglasinu.
- Þéttni glofitamabs eftir þynningu á að vera á bilinu 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.

- Hvolfa á innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina án þess að of mikil froða myndist. Hristið ekki.
- Skoða á innrennslispokann með tilliti til þess hvort agnir eru sjáanlegar í lausninni og farga honum ef svo er.
- Áður en innrennslið hefst á innihald innrennslispokans að hafa náð herbergishita (25°C).

Tafla 6. Þynning Columvi fyrir innrennsli

Skammtur af Columvi sem á að gefa	Stærð innrennslispoka	Rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, sem draga á upp úr pokanum og farga	Rúmmál af Columvi þykkni sem bæta á í pokann
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

Eingöngu á að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríðlausn til að þynna Columvi, þar sem notkun annarra þynningarlausna hefur ekki verið rannsökuð.

Þegar Columvi er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, er það samrýmanlegt innrennslispokum úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP) eða pólýólefíni án PVC. Þegar Columvi er þynnt með 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, er það samrýmanlegt innrennslispokum úr PVC.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika við innrennslisbúnað með fleti úr pólýúretani (PUR), PVC eða PE sem komast í snertingu við lyfið eða síuhimnur úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni. Valfrjálst er hvort síur eru hafðar á innrennslisslöngunni.

Förgun

Columvi hettuglós eru eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Columvi er tekið í notkun í hverju aðildarlandi þarf markaðsleyfishafi að hafa náð samkomulagi við lyfjafirvöld viðkomandi lands um innihald og útlit fræðsluefnis, þ.m.t. miðlunarleiðir, dreifingaraðferðir og aðra þætti fræðsluáætlunarinnar.

Fræðsluefninu er ætlað að:

- Gefa læknum fyrirmæli um að afhenda öllum sjúklingum sjúklingakort og fræða þá um efni þess, þar sem talin eru upp einkenni cytókínlosunarheilkennis sem kalla á viðbrögð sjúklingsins, þ.m.t. að leita læknishjálpar tafarlaust ef þau koma fram.
- Hvetja sjúklinga til aðgerða, þ.m.t. að leita tafarlaust til læknis, ef einkenni cytókínlosunarheilkennis koma fram.
- Upplýsa lækna um hættu á æxlisertingu og birtingarmyndir hennar.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allt heilbrigðisstarfsfólk sem búast má við að ávísi, dreifi eða noti Columvi í þeim aðildarlöndum þar sem Columvi er á markaði, hafi aðgang að og/eða fái afhentan bækling fyrir heilbrigðisstarfsfólk, sem inniheldur:

- Lýsingu á æxlisertingu og upplýsingar um hvernig hægt sé að greina hana fljótt og rétt og fylgjast með einkennum hennar.
- Áminningu um að afhenda öllum sjúklingum sjúklingakort þar sem talin eru upp einkenni cytókínlosunarheilkennis sem kalla á að sjúklingar leiti læknishjálpar tafarlaust ef þau koma fram.

Afhenda á öllum sjúklingum sem fá Columvi sjúklingakort sem inniheldur eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar um hvernig hægt er að hafa samband við lækninn sem ávísaði Columvi.
- Upptalningu einkenna cytókínlosunarheilkennis sem kalla á viðbrögð sjúklingsins, þ.m.t. að leita læknishjálpar tafarlaust ef þau koma fram.
- Fyrirmæli til sjúklingsins um að bera sjúklingakortið alltaf á sér og sýna það öllu heilbrigðisstarfsfólki sem tekur þátt í umönnun hans (þ.e. starfsfólki á bráðamóttöku o.s.frv.).
- Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem annast sjúklinginn um að meðferð með Columvi tengist hættu á cytókínlosunarheilkenni.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal leggja fram uppfærða klínísku rannsóknarskýrslu, sem inniheldur gögn um að lágmarki 2 ára eftirfylgni frá lokum meðferðar síðasta sjúklings sem tekinn var inn í meginöryggisþýði NP30179-rannsóknarinnar, innan ramma ferilsins EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
Til að færa frekari sönnur á verkun og öryggi við notkun glofitamabs við dreifðu stórfrumu B-frumueitilæxli (DLBCL) mun markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr GO41944-rannsókninni, opinni, fjölsetra, slembiraðaðri III. stigs rannsókn þar sem lagt er mat á verkun og öryggi við notkun glofitamabs ásamt gemcitabíni og oxaliplatíni, borið saman við rituximab ásamt gemcitabíni og oxaliplatíni, hjá sjúklingum með dreift stórfrumu B-frumueitilæxli, sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð.	Q3 2024

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Columvi 2,5 mg innrennslisþykkni, lausn
glofitamab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas með 2,5 ml inniheldur 2,5 mg af glofitamabi í styrkleikanum 1 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-metíonín, súkrósi, polysorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
2,5 mg/2,5 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1742/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Columvi 2,5 mg sæft innrennslisþykkni, lausn
glofitamab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 mg/2,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Columvi 10 mg innrennslisþykkni, lausn
glofitamab

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas með 10 ml inniheldur 10 mg af glofitamabi í styrkleikanum 1 mg/ml.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-metíonín, súkrósi, polysorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
10 mg/10 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu
Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1742/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Columvi 10 mg sæft innrennslisþykkni, lausn
glofitamab
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

i.v. eftir þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/10 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Columvi 2,5 mg innrennslisþykkni, lausn Columvi 10 mg innrennslisþykkni, lausn glofitamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
 - Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því. Berðu sjúklingakortið alltaf á þér.
 - Sýndu alltaf kortið við komu til læknis eða hjúkrunarfræðings eða á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Columvi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Columvi
3. Hvernig nota á Columvi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Columvi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Columvi og við hverju það er notað

Hvað er Columvi

Columvi er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið glofitamab.

Við hverju er Columvi notað

Columvi er notað til meðferðar við krabbameini sem nefnist dreift stórfrumu B-frumueitilæxli (DLBCL) hjá fullorðnum. Það er notað ef krabbameinið:

- hefur tekið sig upp á ný eða
- hefur ekki svarað fyrri meðferðum.

Dreift stórfrumu B-frumueitilæxli er krabbamein í hluta ónæmiskerfisins (varnarkerfi líkamans).

- Það hefur áhrif á tegund hvítra blóðfrumna sem nefnast B-eitilfrumur.
- Hjá sjúklingum með dreift stórfrumu B-frumueitilæxli fjölga B-eitilfrumur sér stjórnlaust og safnast upp í vefjum líkamans.

Hvernig verkar Columvi

- Virka efnið í Columvi, glofitamab, er tvísértækt einstofna mótefni, tegund próteins sem binst sértækt við tvö markefni í líkamanum. Það binst við tiltekið prótein á yfirborði B-eitilfrumna, þ.m.t. krabbameinsfrumna, og einnig við annað prótein á yfirborði T-eitilfrumna (önnur tegund hvítra blóðfrumna). Þetta virkjar T-eitilfrumurnar og veldur því að þær fjölga sér. Það leiðir síðan til eyðingar B-eitilfrumna, þ.m.t. krabbameinsfrumna.

2. Áður en byrjað er að nota Columvi

Ekki má nota Columvi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glofitamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir obinutuzumabi, sem er annað lyf sem er gefið áður en meðferð með Columvi er hafin (sjá einnig kafla 3 „Hvernig nota á Columvi“) eða einhverju öðru innihaldsefni þess lyfs.

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þér er gefið Columvi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Columvi er notað ef

- þú ert með sýkingu
- þú hefur verið með langvinna sýkingu eða sýkingu sem tekur sig upp aftur og aftur
- þú ert með eða hefur verið með nýrna-, lifrar- eða hjartakvilla
- áætlað er að þú fái bólusetningu bráðlega

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn áður en þér verður gefið Columvi.

Verið á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum.

Sumar aukaverkanir Columvi eru alvarlegar og geta verið lífshættulegar. Þær geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með Columvi stendur.

Látið lækinn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinnar aukaverkana meðan þú færð Columvi. Einkenni hvernar aukaverkunar eru talin upp í kafla 4.

- **Cýtókínlosunarheilkenni:** svæsinn bólgukvilli sem tengist lyfjum sem örva T-eitilfrumur og einkennist af hita og skerðingu á starfsemi ýmissa líffæra. Líklegast er að cýtókínlosunarheilkenni komi fram eftir gjöf Columvi í meðferðarlotu 1 (sjá kafla 3 „Hvernig nota á Columvi“). Nauðsynlegt er að viðhafa náíð eftirlit. Fyrir hvert innrennsli getur verið að þér verði gefin lyf sem aðstoða við að draga úr hugsanlegum áhrifum cýtókínlosunarheilkennis.
- **Æxlislýsuheilkenni:** hjá sumum getur magn af tilteknum söltum (svo sem kalíum og þvagsýru) í blóðinu orðið óvenjulegt - vegna þess að krabbameinsfrumurnar eru brotnar hratt niður meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun taka blóðsýni til að fylgjast með þessu. Fyrir hvert innrennsli þarft þú að drekka nægan vökva og þér verða hugsanlega gefin lyf sem aðstoða við að draga úr miklu magni þvagsýru í blóðinu. Þetta getur dregið úr hugsanlegum áhrifum æxlislýsuheilkennis.
- **Æxliserting:** viðbrögð við tilteknum lyfjum sem verka á ónæmiskerfið og valda viðbrögðum sem eru eða virðast svipuð því að krabbameinið versni.
- **Sýkingar:** þú gætir fengið einkenni sýkingar, sem geta verið mismunandi eftir því hvar í líkamanum sýkingin er.

Látið lækinn vita tafarlaust ef einhver ofantalinna einkenna koma fram eða grunur er um það. Læknirinn gæti:

- gefið þér önnur lyf til að draga úr einkennum og koma í veg fyrir fylgikvilla
- gert stutt hlé á meðferðinni eða
- hætt meðferðinni fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára þetta lyf. Það er vegna þess að notkun Columvi hjá þessum aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Columvi

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúruylf.

Meðganga og getnaðarvarnir

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki má gefa þunguðum konum Columvi. Þetta er vegna þess að hugsanlegt er að Columvi geti haft skaðleg áhrif á ófædd börn.
- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan þær fá meðferð með Columvi og í 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.
- Ef kona verður þunguð meðan hún fær meðferð með Columvi verður hún að láta lækninn vita tafarlaust.

Brjóstgjöf

Konur eiga ekki að hafa börn á brjósti meðan þær fá meðferð með Columvi og í a.m.k. 2 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort lyfið getur borist í brjóstamjólk og haft skaðleg áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Columvi hefur lítil áhrif á hæfni til að aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar.

Ef þú finnur fyrir einkennum sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs, þ.m.t. einkennum cýtókínlosunarheilkennis (svo sem hita, hröðum hjartslætti, sundli eða yfirliðstilfinningu, kuldaheilli eða mæði) skaltu ekki aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar fyrir en þér líður betur. Frekari upplýsingar um aukaverkanir eru í kafla 4.

3. Hvernig nota á Columvi

Þér verður gefið Columvi á sjúkrahúsi undir stjórn læknis með reynslu af krabbameinsmeðferð.

Lyf sem eru gefin áður en meðferð með Columvi er hafin

- **Sjö dögum áður en meðferð með Columvi er hafin** munt þú fá annað lyf, obinutuzumab, til að fækka B-eitilfrumum í blóði þínu.
- **30 til 60 mínútum áður en þér er gefið Columvi** getur verið að þér verði gefin önnur lyf (forlyfjagjöf) til að draga úr viðbrögðum sem tengjast cýtókínlosunarheilkenni. Meðal þessara lyfja geta verið:
 - Barksteri svo sem dexametasón
 - Hitalækkandi lyf svo sem parasetamól
 - Andhistamínlyf svo sem dífenhýdramín

Hversu mikið af Columvi munt þú fá og hversu oft

Þú gætir fengið allt að 12 meðferðarlotur af Columvi. Hver lota stendur í 21 dag. Í fyrstu tveimur lotunum mun læknirinn hefja meðferðina með Columvi með litlum skömmtum og auka þá smám saman í fullan skammt.

Hér fyrir neðan er dæmigerð meðferðaráætlun.

Lota 1: Hún felur í sér formeðferð og tvo lága skammta af Columvi á þessu 21 dags tímabili:

- Dagur 1 – formeðferð með obinutuzumabi
- Dagur 8 – 2,5 mg upphafsskammtur af Columvi
- Dagur 15 – 10 mg miðlungsskammtur af Columvi

Lota 2 til lota 12: Aðeins er gefinn einn skammtur á þessu 21 dags tímabili:

- Dagur 1 – 30 mg fullur skammtur af Columvi

Hvernig Columvi er gefið og hvernig fylgst er með sjúklingum

Columvi er gefið með innrennsli (dreypi) í bláæð. Læknirinn stillir tímalengd innrennslisins eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni.

- Fyrsta innrennslið er gefið á 4 klukkustundum. Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér meðan á fyrsta innrennslinu stendur og í 10 klukkustundir eftir að því lýkur. Það er til að fylgjast með því hvort nokkur teikn eða einkenni cýtókínlosunarheilkennis koma fram.
- Við síðari innrennsli gæti læknirinn þurft að fylgjast með þér eftir að innrennslinu lýkur. Það er nauðsynlegt ef miðlungi alvarlegt eða alvarlegt cýtókínlosunarheilkenni hefur komið fram við fyrri skammta.
- Ef þú hefur ekki fengið cýtókínlosunarheilkenni eftir að hafa fengið 3 skammta getur læknirinn gefið síðari innrennsli á 2 klukkustundum.

Ef gleymist að gefa skammt af Columvi

Ef þú missir af komu til læknisins skaltu strax bóka annan tíma. Til þess að meðferðin hafi full áhrif er mikilvægt að missa ekki af skömmtum.

Áður en meðferð með Columvi er hætt

Ræddu við lækninn áður en meðferðinni er hætt. Þetta er vegna þess að ástand þitt getur versnað ef meðferðinni er hætt.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á tafarlausri læknishjálp að halda.

- **Cýtókínlosunarheilkenni (mjög algengt):** meðal einkenna geta verið hiti, hraður hjartsláttur, sundl eða yfirlíðstilfinning, ógleði, höfuðverkur, útbrot, rugl, kuldahrollur, mæði (ekki tæmandi upptalning)
- **Sýkingar (mjög algengar):** meðal einkenna geta verið hiti, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar, sviði við þvaglát (ekki tæmandi upptalning)
- **Æxliserting (mjög algengt):** meðal einkenna geta verið aumur og þrútnir eitlar, brjóstverkur, erfiðleikar við að anda eðlilega, verkur við æxlið (ekki tæmandi upptalning)
- **Æxlislýsuheilkenni (algengt):** meðal einkenna geta verið máttleysi, mæði, rugltilfinning, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar (ekki tæmandi upptalning)

Aðrar aukaverkanir

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum eða ef þær versna.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- minnkaður fjöldi eftirtalinna frumtegunda í blóðsýnum:
 - daufkyrninga (tegund hvítra blóðfrumna; daufkyrningafæð), sem getur valdið hita eða einkennum sýkingar
 - rauðra blóðkorna (blóðleysi), sem getur valdið þreytu, vanlíðan og fölva
 - blóðflagna (tegund blóðfrumna; blóðflagnafæð), sem getur valdið mari eða blæðingu
- hiti
- lítið magn fosfats, magnesíums, kalsíums eða kalíums í blóðsýnum
- útbrot
- hægðatregða
- niðurgangur
- ógleði
- veirusýkingar, svo sem lungnasýkingar eða ristill
- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lítið magn natríums í blóðsýnum, sem getur valdið þreytu, vöðvakippum eða krömpum
- aukið magn af lifrarensímum og gallrauða (gult efni í blóðinu) í blóðsýnum, sem getur valdið gullitun húðar og augna og dökku þvagi
- bakteríusýkingar, svo sem þvagfærasýkingar og sýkingar í eða við maga
- sveppasýking
- sýkingar í nefi og hálsi (sýkingar í efri hluta öndunarvegjar)
- sýkingar í lungum, svo sem berkjubólga eða lungnabólga (sýkingar í neðri hluta öndunarvegjar), sem geta valdið hita, hósta og öndunarerfiðleikum
- blóðeitrun (blóðsýking), sem getur valdið hita, kuldahrolli og rugli
- lítill fjöldi eitifrumna (tegund hvítra blóðfrumna; eitifrumnafæð) í blóðsýnum
- hiti ásamt litlum fjölda daufkyrninga (daufkyrningafæð með hita)
- uppköst
- blæðing í maga eða þörmum (blæðing í meltingarvegi), sem getur valdið svörtum hægðum eða blóðugum uppköstum
- rugl
- skjálfti
- syfja

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- bólga í mænu (mænubólga), sem getur valdið máttleysi í vöðvum eða dofa

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar af ofantöldum aukaverkunum eða ef þær versna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Columvi

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur er ábyrgur fyrir geymslu lyfsins og réttri förgun ónotaðs lyfs. Eftirfarandi upplýsingar eru fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað, mislitað eða inniheldur agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Columvi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Hvert hettuglas inniheldur 2,5 milligrömm af glofitamabi (í 2,5 ml af þykkni) í styrkleikanum 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Hvert hettuglas inniheldur 10 milligrömm af glofitamabi (í 10 ml af þykkni) í styrkleikanum 1 mg/ml
- Önnur innihaldsefni eru: L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-metíonín, súkrósi, polysorbat 20 (E432) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Columvi og pakkningastærðir

Columvi innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni) er tær, litlaus lausn í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning af Columvi inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Gefa verður Columvi með innrennsli í bláæð um sérstaka innrennisslönngu. Ekki má gefa það með innðælingu eða hleðsluskammti (bolus) í bláæð.

Leiðbeiningar um þynningu Columvi fyrir gjöf eru hér fyrir neðan.

Þynningarleiðbeiningar

- Columvi inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu einnota.
- Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna Columvi að viðhafðri smitgát áður en lyfið er gefið í bláæð.
- Ekki má hrista hettuglasið. Skoða á hettuglasið með Columvi með tilliti til þess hvort það inniheldur agnir eða lausnir er óeðlileg á litinn, áður en lyfið er gefið. Columvi er litlaus, tær lausn. Farga á hettuglasinu ef lausnir er skýjuð, mislituð eða inniheldur sýnilegar agnir.
- Draga á viðeigandi rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, upp úr innrennislispokanum með sæfðri sprautu og nál, eins og lýst er í töflu 1, og farga.
- Draga á það rúmmál sem þarf af Columvi þykkni til að gefa skammtinn upp úr hettuglasinu með sæfðri sprautu og nál og sprauta því í innrennislispokann (sjá töflu 1 hér fyrir neðan). Farga á því lyfi sem eftir verður í hettuglasinu.
- Þéttni glofitamabs eftir þynningu á að vera á bilinu 0,1 mg/ml til 0,6 mg/ml.
- Hvolfa á innrennislispokanum varlega til að blanda lausnina án þess að of mikil froða myndist. Hristið ekki.
- Skoða á innrennislispokann með tilliti til þess hvort agnir eru sjáanlegar í lausninni og farga honum ef svo er.
- Áður en innrennslið hefst á innihald innrennislispokans að hafa náð herbergishita (25°C).

Tafla 1. Þynning Columvi fyrir innrennsli

Skammtur af Columvi sem á að gefa	Stærð innrennislispoka	Rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, sem draga á upp úr pokanum og farga	Rúmmál af Columvi þykkni sem bæta á í pokann
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

Eingöngu á að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríðlausn til að þynna Columvi, þar sem notkun annarra þynningarlausna hefur ekki verið rannsökuð.

Þegar Columvi er þynnt með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, er það samrýmanlegt innrennislispokum úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE), pólýprópýleni (PP) eða pólýólefíni án PVC. Þegar Columvi er þynnt með 4,5 mg/ml (0,45%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, er það samrýmanlegt innrennislispokum úr PVC.

Ekki hefur orðið vart við neinn ósamrýmanleika við innrennislisbúnað með fleti úr pólýúretani (PUR), PVC eða PE sem komast í snertingu við lyfið eða súhimmur úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni. Valfrjálst er hvort síur eru hafðar á innrennisslöngunni.

Þynnt lausn til innrennslis í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 72 klukkustundir við 2°C til 8°C og í 24 klukkustundir við 30°C, að viðbættum hámarksinnrennslistíma, sem er 8 klukkustundir.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynnta lausnina tafarlaust. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lyfið hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

Förgun

Columvi hettuglös eru eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.