

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie
Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 2,5 ml concentraat bevat 2,5 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 10 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

Glofitamab is een gehumaniseerd anti-CD20/anti-CD3 bispecifiek monoklonaal antilichaam geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Kleurloze, heldere oplossing met een pH van 5,5 en osmolaliteit van 270 - 350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Columvi is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Columvi mag alleen worden toegediend onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in het diagnosticeren en behandelen van patiënten met kanker, in een omgeving met passende medische ondersteuning om ernstige reacties geassocieerd met 'cytokine release'-syndroom (CRS) en immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) te behandelen.

Voorafgaand aan de Columvi-infusie bij cyclus 1 en 2 moet ten minste 1 dosis tocilizumab voor gebruik bij CRS beschikbaar zijn. De beschikbaarheid van een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet worden gewaarborgd (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling met obinutuzumab

Alle patiënten in onderzoek NP30179 ontvingen een enkelvoudige dosis van 1.000 mg obinutuzumab als voorbehandeling op dag 1 van cyclus 1 (7 dagen vóór de start van de behandeling met Columvi) om het aantal circulerende en lymfoïde B-cellen te verlagen (zie tabel 2, *uitgestelde of gemiste doses*, en rubriek 5.1).

Obinutuzumab werd toegediend als een intraveneuze infusie van 50 mg/uur. De infusiesnelheid werd elke 30 minuten verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur.

Raadpleeg de Samenvatting van Productkenmerken van obinutuzumab voor volledige informatie over premedicatie, bereiding, toediening en behandeling van bijwerkingen van obinutuzumab.

Premedicatie en profylaxe

Profylaxe 'cytokine release'-syndroom

Columvi moet worden toegediend aan goed gehydrateerde patiënten. Aanbevolen premedicatie voor CRS (zie rubriek 4.4) staat vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Premedicatie voorafgaand aan Columvi-infusie

Behandelingscyclus (dag)	Patiënten die premedicatie nodig hebben	Premedicatie	Toediening
Cyclus 1 (dag 8, dag 15); Cyclus 2 (dag 1); Cyclus 3 (dag 1)	Alle patiënten	Intraveneus glucocorticoïd ¹	Afgerond ten minste 1 uur vóór infusie van Columvi
		Oraal analgeticum / antipyreticum ²	Ten minste 30 minuten vóór infusie van Columvi
		Antihistaminicum ³	
Alle daaropvolgende infusies	Alle patiënten	Oraal analgeticum / antipyreticum ²	Ten minste 30 minuten vóór infusie van Columvi
		Antihistaminicum ³	
	Patiënten die CRS kregen bij de eerdere dosis	Intraveneus glucocorticoïd ^{1, 4}	Afgerond ten minste 1 uur vóór infusie van Columvi

¹ 20 mg dexamethason of 100 mg prednison/prednisolon of 80 mg methylprednisolon.

² Bijvoorbeeld 1.000 mg paracetamol.

³ Bijvoorbeeld 50 mg difenhydramine.

⁴ Moet worden toegediend als aanvulling op de premedicatie die voor alle patiënten vereist is.

Dosering

Het toedienen van Columvi begint met een doseringsopbouwschema (dat is ontworpen om het risico op CRS te verminderen), wat leidt tot de aanbevolen dosis van 30 mg.

Doseringsopbouwschema voor Columvi

Columvi moet worden toegediend als een intraveneuze infusie volgens het dosis-opbouwschema dat leidt tot de aanbevolen dosis van 30 mg (zoals weergegeven in tabel 2), nadat de voorbehandeling met obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1 is voltooid. Elke cyclus duurt 21 dagen.

Tabel 2. Columvi monotherapie doseringsopbouwschema voor patiënten met recidiverend of refractair DLBCL

Behandelingscyclus, dag		Dosis van Columvi	Duur van de infusie
Cyclus 1 (Voorbehandeling en opbouw doseringsschema)	Dag 1	Voorbehandeling met obinutuzumab ¹	
	Dag 8	2,5 mg	4 uur ²
	Dag 15	10 mg	
Cyclus 2	Dag 1	30 mg	2 uur ³
Cyclus 3 tot 12	Dag 1	30 mg	

¹ Raadpleeg "Voorbehandeling met obinutuzumab" zoals hierboven beschreven.

² Bij patiënten die CRS ondervinden bij hun vorige dosis Columvi, kan de duur van de infusie worden verlengd tot maximaal 8 uur (zie rubriek 4.4).

³ Naar het oordeel van de behandelend arts, als de vorige infusie goed werd verdragen. Als de patiënt CRS ondervond bij een eerdere dosis, moet een infusieduur van 4 uur worden aangehouden.

Patiënt monitoring

- Alle patiënten moeten tijdens de infusie en gedurende ten minste 10 uur nadat de infusie van de eerste dosis Columvi (2,5 mg op dag 8 van cyclus 1) is voltooid, worden gecontroleerd op mogelijke symptomen van CRS (zie rubriek 4.8).
- Patiënten die CRS van graad ≥ 2 hadden bij hun vorige infusie moeten nadat de infusie is voltooid, worden gecontroleerd (zie tabel 3 in rubriek 4.2).

Alle patiënten moeten na toediening van Columvi worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS en immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).

Alle patiënten moeten worden voorgelicht over de risico's, tekenen en symptomen van CRS en ICANS en worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met de zorgverlener als zij, wanneer dan ook, tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS ervaren (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

Behandeling met Columvi wordt aanbevolen gedurende maximaal 12 cycli of tot ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit. Elke cyclus duurt 21 dagen.

Uitgestelde of gemiste doses

Tijdens het doseringsopbouwschema (wekelijkse dosering):

- Na voorbehandeling met obinutuzumab, indien de Columvi 2,5 mg-dosis meer dan 1 week wordt uitgesteld: herhaal de voorbehandeling met obinutuzumab.
- Na een dosis van 2,5 mg of 10 mg Columvi, indien er een behandelingsvrij interval van Columvi van 2 weken tot 6 weken is: herhaal de laatste getolereerde dosis Columvi en hervat het geplande opbouw doseringsschema.
- Na een dosis van 2,5 mg of 10 mg Columvi, indien er een behandelingsvrij interval van Columvi van meer dan 6 weken is: herhaal de voorbehandeling met obinutuzumab en het geplande doseringsopbouwschema van Columvi (zie cyclus 1 in tabel 2).

Na cyclus 2 (dosis van 30 mg):

- Indien er een behandelingsvrij interval van Columvi van meer dan 6 weken tussen de cycli is: herhaal de voorbehandeling met obinutuzumab en het doseringsopbouwschema van Columvi (zie cyclus 1 in tabel 2) en hervat vervolgens de geplande behandelcyclus (30 mg dosis).

Dosisaanpassingen

Er worden geen dosisverlagingen van Columvi aanbevolen.

Behandeling van 'cytokine release'-syndroom

CRS moet worden vastgesteld op basis van klinische presentatie (zie rubriek 4.4 en 4.8). Patiënten moeten worden onderzocht voor andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie, zoals infecties of sepsis. Als CRS wordt vermoed, moeten patiënten worden behandeld volgens de aanbevelingen voor de behandeling van CRS gebaseerd op consensusgradering volgens *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) in tabel 3.

Tabel 3 ASTCT-leidraad voor gradering en behandeling van CRS

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
Graad 1 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Onderbreek de infusie en behandel de symptomen• Start opnieuw de infusie met een lagere snelheid zodra de symptomen zijn verdwenen• Als de symptomen terugkeren, moet de huidige infusie worden stopgezet. <p>Als CRS optreedt na infusie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Behandel de symptomen <p>Als CRS > 48 uur aanhoudt na symptomatische behandeling:</p> <ul style="list-style-type: none">• Overweeg corticosteroiden³• Overweeg tocilizumab⁴ <p>Voor CRS met gelijktijdige ICANS, zie tabel 4.</p>	<ul style="list-style-type: none">• De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen• Overweeg een lagere infusiesnelheid²
Graad 2 Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie zonder dat vasopressoren nodig zijn en/of hypoxie waarvoor een <i>low-flow</i> -zuurstof via neuscanule of <i>blow-by</i> nodig is	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zet de huidige infusie stop en behandel de symptomen• Dien corticosteroiden toe³• Overweeg tocilizumab⁴ <p>Als CRS optreedt na de infusie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Behandel de symptomen• Dien corticosteroiden toe³• Overweeg tocilizumab⁴ <p>Voor CRS met gelijktijdige ICANS, zie tabel 4.</p>	<ul style="list-style-type: none">• De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen• Overweeg een lagere infusiesnelheid²• Controleer patiënten na de infusie^{5,6}

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
<p>Voor graad 2: behandeling met tocilizumab</p> <p>Niet met meer dan 3 doses tocilizumab behandelen over een periode van 6 weken.</p> <p>Als tocilizumab niet eerder is gebruikt of als er 1 dosis tocilizumab is gebruikt in de afgelopen 6 weken :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien de eerste dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt, dien dan een tweede dosis tocilizumab toe⁴ • Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling <p>Als er 2 doses tocilizumab zijn gebruikt in de afgelopen 6 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien slechts één dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt, overweeg alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling 		
<p>Graad 3</p> <p>Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor een vasopressor nodig is (met of zonder vasopressine) en/of hypoxie waarvoor <i>high-flow</i>-zuurstof via neuscanule, gezichtsmasker, <i>non-rebreathing</i>-masker of Venturi-masker nodig is</p>	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zet de huidige infusie stop en behandel de symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ <p>Als CRS optreedt na infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandel de symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ <p>Voor CRS met gelijktijdige ICANS, zie tabel 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De symptomen moeten ten minste 72 uur vóór de volgende infusie zijn verdwenen • Een lagere infusiesnelheid moet worden overwogen² • De patiënt moet na de infusie worden gecontroleerd^{5,6} • Als CRS van graad ≥ 3 optreedt bij een volgende infusie, dan moet de infusie onmiddellijk worden onderbroken en de behandeling met Columvi definitief worden gestaakt
<p>Graad 4</p> <p>Koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en/of hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren (exclusief vasopressine) nodig zijn en/of hypoxie waarvoor zuurstof door positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en mechanische ventilatie) nodig is</p>	<p>Als CRS optreedt tijdens infusie of na infusie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Staak de behandeling met Columvi definitief en behandel symptomen • Dien corticosteroïden toe³ • Dien tocilizumab toe⁴ <p>Voor CRS met gelijktijdige ICANS, zie tabel 4.</p>	

Graad ¹	CRS-management	Voor de volgende geplande Columvi infusie
<p>Voor graad 3 en graad 4 : behandeling met tocilizumab</p> <p>Dien niet meer dan 3 doses tocilizumab toe over een periode van 6 weken.</p> <p>Als tocilizumab niet eerder is gebruikt of als er 1 dosis tocilizumab toegediend is in de afgelopen 6 weken :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien de eerste dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt of als er sprake is van snelle progressie van CRS, dien dan een tweede dosis tocilizumab toe⁴ • Overweeg na 2 doses tocilizumab alternatieve anticytokinebehandeling en/of alternatieve immunosuppressieve behandeling <p>Als er 2 doses tocilizumab zijn gebruikt in de afgelopen 6 weken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dien slechts één dosis tocilizumab toe⁴ • Als er binnen 8 uur geen verbetering optreedt of als er sprake is van snelle progressie van CRS, overweeg een alternatieve anticytokinebehandeling en/of een alternatieve immunosuppressieve behandeling 		

¹ Criteria ASTCT-consensusgradering (Lee 2019).

² De infusieduur kan worden verlengd tot maximaal 8 uur, afhankelijk van de cyclus (zie tabel 2).

³ Corticosteroïden (bijv. 10 mg intraveneus dexamethason, 100 mg intraveneus prednisolon, 1-2 mg/kg intraveneus methylprednisolon per dag of equivalent).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus (maximaal 800 mg), zoals toegediend in onderzoek NP30179.

⁵ In onderzoek NP30179 trad CRS van graad ≥ 2 op na een dosis van 10 mg Columvi op dag 15 van cyclus 1 bij 5,2% van de patiënten, met een mediane tijd tot ontstaan van 26,2 uur vanaf de start van de infusie (bereik: 6,7 tot 144,2 uur).

⁶ In onderzoek NP30179 trad bij één patiënt (0,8%) CRS van graad ≥ 2 op na een dosis van 30 mg Columvi op dag 1 van cyclus 2, met een tijd tot ontstaan van 15,0 uur vanaf de start van de infusie.

Behandeling van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Bij het eerste teken van ICANS moet op basis van het type en de ernst daarvan ondersteunende therapie, neurologische evaluatie en stopzetten van Columvi worden overwogen (zie tabel 4). Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit. Indien een vermoeden van ICANS bestaat, moet het worden behandeld overeenkomstig de aanbevelingen in tabel 4.

Tabel 4 Leidraad voor gradering en behandeling van ICANS

Graad ¹	Symptomen ²	Behandeling van ICANS	
		Gelijktijdig optreden van CRS	Geen gelijktijdig optreden van CRS
Graad 1	ICE ³ -score 7-9 of verminderd bewustzijnsniveau ⁴ : wordt spontaan wakker	<ul style="list-style-type: none"> Behandel CRS volgens tabel 3. Controleer neurologische symptomen en overweeg consultatie van en beoordeling door een neuroloog, afhankelijk van het oordeel van de arts. 	<ul style="list-style-type: none"> Controleer neurologische symptomen en overweeg consultatie van en beoordeling door een neuroloog, afhankelijk van het oordeel van de arts.
		<p>Stop de behandeling met Columvi totdat ICANS verdwijnt.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.</p>	
Graad 2	ICE ³ -score 3-6 of verminderd bewustzijnsniveau ⁴ : wordt wakker na gesproken commando	<ul style="list-style-type: none"> Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor de behandeling van CRS. Als er na aanvang van de behandeling met tocilizumab geen verbetering optreedt, dien dan om de 6 uur 10 mg dexamethason⁵ intraveneus toe indien niet reeds andere corticosteroïden worden gebruikt. Zet de behandeling met dexamethason voort tot resolutie tot graad 1 of minder is bereikt. Bouw vervolgens af. 	<ul style="list-style-type: none"> Dien om de 6 uur 10 mg dexamethason⁵ intraveneus toe. Zet de behandeling met dexamethason voort tot resolutie tot graad 1 of minder is bereikt. Bouw vervolgens af.
		<p>Stop de behandeling met Columvi totdat ICANS verdwijnt.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg zo nodig consultatie van en beoordeling door een neuroloog en andere specialisten,</p>	

Graad ¹	Symptomen ²	Behandeling van ICANS	
		Gelijktijdig optreden van CRS	Geen gelijktijdig optreden van CRS
Graad 3	ICE ³ -score 0-2 of verminderd bewustzijnsniveau ⁴ : wordt alleen wakker na tactiele stimulus; of insulten ⁴ , ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of • niet-convulsieve insulten op het elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen bij interventie; of verhoogde intracranieële druk: focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor de behandeling van CRS. • Dien daarnaast 10 mg dexamethason⁵ intraveneus toe met de eerste dosis tocilizumab en herhaal de dosis om de 6 uur indien niet reeds andere corticosteroiden worden gebruikt. Zet de behandeling met dexamethason voort tot resolutie tot graad 1 of minder is bereikt. Bouw vervolgens af. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dien om de 6 uur 10 mg dexamethason⁵ intraveneus toe. • Zet de behandeling met dexamethason voort tot resolutie tot graad 1 of minder is bereikt. Bouw vervolgens af.
		Stop de behandeling met Columvi totdat ICANS verdwijnt. Bij voorvallen van ICANS van graad 3 die niet binnen 7 dagen verbeteren, moet worden overwogen de behandeling met Columvi permanent te staken. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg zo nodig consultatie van en beoordeling door een neuroloog en andere specialisten.	
Graad 4	ICE ³ -score 0 of verminderd bewustzijnsniveau ⁴ , ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of • stupor of coma; of insulten ⁴ , ofwel: <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), of • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het 	<ul style="list-style-type: none"> • Dien tocilizumab toe volgens tabel 3 voor de behandeling van CRS. • Als hierboven, of overweeg toediening van 1.000 mg methylprednisolon per dag intraveneus met eerste dosis tocilizumab, en zet de toediening van 1.000 mg methylprednisolon per dag gedurende twee of meer dagen intraveneus voort. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dien om de 6 uur 10 mg dexamethason⁵ intraveneus toe. • Zet de behandeling met dexamethason voort tot resolutie tot graad 1 of minder is bereikt. Bouw vervolgens af. • Als alternatief kan de toediening van 1.000 mg methylprednisolon per dag intraveneus gedurende 3 dagen worden overwogen; als de symptomen verbeteren, zet dan de behandeling voort zoals hierboven beschreven.

Graad ¹	Symptomen ²	Behandeling van ICANS	
		Gelijktijdig optreden van CRS	Geen gelijktijdig optreden van CRS
	uitgangsniveau; of motorische bevindingen ⁴ : <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese; of verhoogde intracraniele druk/cerebraal oedeem ⁴ , met tekenen/symptomen zoals: <ul style="list-style-type: none"> • diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decortatiehouding, of • parese van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing 	Staak de behandeling met Columvi permanent. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg zo nodig consultatie van en beoordeling door een neuroloog en andere specialisten. In geval van een verhoogde intracraniele druk/cerebraal oedeem wordt verwezen naar institutionele richtlijnen voor behandeling.	

¹ Consensuscriteria van de ASTCT voor de gradering van ICANS (Lee 2019).

² De behandeling wordt bepaald door de ernstigste gebeurtenis die niet aan enige andere oorzaak kan worden toegeschreven.

³ Indien de patiënt wakker te krijgen is en in staat is om de beoordeling van **immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) uit te voeren**, beoordeel dan:

Oriëntatie (oriëntatie in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten);

Benoemen (3 voorwerpen benoemen/aanwijzen, bijv. wijs klok, pen, knoop aan = 3 punten);

Opdrachten uitvoeren (bijv. 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit' = 1 punt);

Schrijven (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt);

Aandacht (vanaf 100 in stappen van tien terugtellen = 1 punt).

Als de patiënt niet wakker te krijgen is en niet in staat is de ICE-beoordeling uit te voeren (graad 4 ICANS) = 0 punten.

⁴ Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

⁵ Alle verwijzingen naar de toediening van dexamethason zijn te lezen als verwijzingen naar dexamethason of een gelijkwaardig geneesmiddel.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaalbilirubine > bovengrens van normaal [ULN] tot ≤ 1,5 x ULN of aspartaataminotransferase [ASAT] > ULN). Columvi is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (CrCL 30 tot 90 ml/min). Columvi is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Columvi bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Columvi is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Voorafgaand aan intraveneuze toediening moet Columvi met een aseptische techniek worden verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte infuuslijn.

Columvi mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor obinutuzumab of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Raadpleeg de Samenvatting van Productkenmerken van obinutuzumab voor specifieke contra-indicaties voor obinutuzumab.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

CD20-negatieve ziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over CD20-negatieve DLBCL-patiënten die met Columvi behandeld werden en het is mogelijk dat CD20-negatieve DLBCL-patiënten minder voordeel hebben vergeleken met CD20-positieve DLBCL-patiënten. De mogelijke risico's en voordelen geassocieerd met de behandeling van CD20-negatieve DLBCL-patiënten met Columvi moeten worden overwogen.

'Cytokine release'-syndroom (CRS)

CRS, waaronder levensbedreigende reacties, is gemeld bij patiënten die Columvi kregen (zie rubriek 4.8).

De meest voorkomende manifestaties van CRS waren pyrexie, tachycardie, hypotensie, koude rillingen en hypoxie. Infusiegerelateerde reacties kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS.

De meeste gevallen van CRS traden op na de eerste dosis van Columvi. Verhoogde leverfunctiewaarden (ASAT en alanineaminotransferase [ALAT] > 3 x ULN en/of totaalbilirubine > 2 x ULN) gelijktijdig met CRS zijn gemeld na gebruik van Columvi (zie rubriek 4.8).

Patiënten in onderzoek NP30179 werden 7 dagen voor aanvang van de behandeling met Columvi voorbehandeld met obinutuzumab. Bovendien moeten patiënten premedicatie met een antipyreticum, antihistaminicum en een glucocorticoid krijgen (zie rubriek 4.2).

Voorafgaand aan de Columvi-infusie bij cyclus 1 en 2 moet ten minste 1 dosis tocilizumab voor gebruik bij CRS beschikbaar zijn. De beschikbaarheid van een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet worden gewaarborgd.

Patiënten moeten worden gecontroleerd tijdens elke infusie van Columvi en gedurende ten minste 10 uur na het voltooien van de eerste infusie. Voor volledige informatie over monitoring, zie

rubriek 4.2. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen als er op enig moment symptomen van CRS optreden (zie *Patiëntkaart* hieronder).

Patiënten moeten worden onderzocht op andere oorzaken van koorts, hypoxie en hypotensie, zoals infecties of sepsis. CRS moet worden behandeld op basis van de klinische presentatie van de patiënt en volgens de richtlijnen voor CRS-behandeling in tabel 3 (rubriek 4.2).

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

Na behandeling met Columvi zijn ernstige gevallen van immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) gemeld, dat levensbedreigend of fataal kan zijn (zie rubriek 4.8).

ICANS kan gelijktijdig met CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS optreden. De klinische tekenen en symptomen van ICANS zijn onder meer verwardheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, insult, afasie en dysgrafie.

Patiënten moeten na toediening van Columvi worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS en bij het optreden daarvan onmiddellijk worden behandeld. Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zich, wanneer dan ook, tekenen of symptomen voordoen (zie *de patiëntenkaart* hieronder).

Bij de eerste tekenen of symptomen van ICANS moet behandeling plaatsvinden volgens de ICANS-richtlijnen in tabel 4. De behandeling met Columvi moet worden onderbroken of permanent worden stopgezet zoals aanbevolen.

Patiëntkaart

De voorschrijver moet de patiënt informeren over het risico op CRS en ICANS en de symptomen van CRS en ICANS. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te schakelen, mochten zich symptomen van CRS en ICANS voordoen. Patiënten moeten de patiëntkaart krijgen en geïnstrueerd worden om deze kaart altijd bij zich te hebben. De patiëntkaart beschrijft de symptomen van CRS en ICANS die, indien ze zich voordoen, de patiënt ertoe moet aanzetten onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Interacties met CYP450-substraten

Het eerste vrijkomen van cytokines dat geassocieerd wordt met de start van de Columvi-behandeling kan CYP450-enzymen onderdrukken en leiden tot schommelingen in de concentratie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bij aanvang van de behandeling met Columvi moeten patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een smalle therapeutische index worden gemonitord, omdat schommelingen in de concentratie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen leiden tot toxiciteit, verlies van werkzaamheid of bijwerkingen (zie rubriek 4.5).

Ernstige infecties

Ernstige infecties (zoals sepsis en pneumonie) zijn voorgekomen bij patiënten die met Columvi werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Columvi mag niet worden toegediend aan patiënten met een actieve infectie. Voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van Columvi wordt overwogen bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infectie, bij patiënten met onderliggende aandoeningen waardoor ze gevoelig zijn voor infecties of bij patiënten die eerder een significante immunosuppressieve behandeling hebben ondergaan. Patiënten moeten voor en tijdens de behandeling met Columvi worden gecontroleerd op het optreden van mogelijke bacteriële, schimmel- en nieuwe of gereactiveerde virale infecties en op de passende wijze worden behandeld.

Bij een actieve infectie moet de behandeling met Columvi tijdelijk worden onderbroken totdat de infectie is verdwenen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies te vragen als er symptomen optreden die wijzen op een infectie.

Er is febrile neutropenie gemeld tijdens de behandeling met Columvi. Patiënten met febrile neutropenie moeten worden onderzocht op infectie en direct worden behandeld.

Tumor flare

Tumor flare is gemeld bij patiënten die Columvi kregen (zie rubriek 4.8). Manifestaties omvatten gelokaliseerde pijn en zwelling.

Overeenkomstig met het werkingsmechanisme van Columvi is *tumor flare* na toediening van Columvi waarschijnlijk te wijten aan de instroom van T-cellen op tumorlocaties, wat kan lijken op ziekteprogressie. Het optreden van *tumor flare* betekent niet dat de behandeling heeft gefaald of dat er sprake is van tumorprogressie.

Er zijn geen specifieke risicofactoren voor *tumor flare* vastgesteld, maar er is een verhoogd risico op schade en morbiditeit als gevolg van het massa-effect secundair aan *tumor flare* bij patiënten met omvangrijke tumoren in de nabijheid van de luchtwegen en/of een vitaal orgaan. Controle en beoordeling van *tumor flare* op plaatsen met vitale organen en behandeling ervan zoals klinisch geïndiceerd wordt aanbevolen bij patiënten die met Columvi worden behandeld. Corticosteroïden en analgetica moeten worden overwogen om *tumor flare* te behandelen.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom (TLS) is gemeld bij patiënten die Columvi kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten met een hoge tumorlast, snel proliferatieve tumoren, nierfunctiestoornis of dehydratie hebben een groter risico op tumorlyssyndroom.

Risicopatiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd aan de hand van de passende laboratorium- en klinische tests voor elektrolytenstatus, hydratatie en nierfunctie. Passende profylactische maatregelen met anti-hyperurikemische middelen (bijv. allopurinol of rasburicase) en voldoende hydratatie moeten worden overwogen voorafgaand aan de voorbehandeling met obinutuzumab en voorafgaand aan de Columvi-infusie.

De behandeling van TLS kan onder meer bestaan uit agressieve hydratatie, correctie van elektrolytafwijkingen, behandeling van hyperurikemie en ondersteunende zorg.

Immunisatie

De veiligheid van immunisatie met levende vaccins tijdens of na behandeling met Columvi is niet onderzocht. Immunisatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen tijdens behandeling met Columvi.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er worden geen interacties met Columvi verwacht via de cytochroom P450-enzymen, andere metaboliserende enzymen of transporteiwitten.

Het eerste vrijkomen van cytokines dat geassocieerd wordt met de start van de Columvi-behandeling kan CYP450-enzymen onderdrukken. Het hoogste risico op geneesmiddelinteracties is tijdens de periode van één week na elk van de eerste 2 doses van Columvi (zoals cyclus 1, dag 8 en 15) bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten met een smalle therapeutische index ontvangen (bijv. warfarine, ciclosporine). Bij de start van behandeling met Columvi moeten patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een smalle therapeutische index gemonitord worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Columvi en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis van Columvi.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Columvi bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Glofitamab is een immunoglobuline G (IgG). Het is bekend dat IgG de placenta passeert. Op basis van het werkingsmechanisme is het waarschijnlijk dat glofitamab foetale B-celdepletie veroorzaakt als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw.

Columvi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie toepassen. Vrouwelijke patiënten die Columvi krijgen, moeten worden geïnformeerd over de mogelijke schade voor de foetus. Vrouwelijke patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met de behandelend arts in geval van zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glofitamab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de invloed van glofitamab op de melkproductie of de aanwezigheid ervan in moedermelk te beoordelen. Het is bekend dat humaan IgG in de moedermelk aanwezig is. De mogelijkheid van absorptie van glofitamab door de zuigeling en de kans op bijwerkingen bij de zuigeling is niet bekend. Vrouwen moeten worden geadviseerd om te stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met Columvi en gedurende 2 maanden na de laatste dosis Columvi.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van glofitamab op de vruchtbaarheid te evalueren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Columvi heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege het mogelijke optreden van ICANS lopen patiënten die Columvi krijgen het risico op een verlaagd bewustzijnsniveau (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om rijden of het gebruik van machines te vermijden gedurende 48 uur na elk van de eerste twee doses tijdens de dosisopbouw en in geval van nieuwe symptomen van ICANS (verwardheid, desoriëntatie, verminderd bewustzijn) en/of CRS (pyrexie, tachycardie, hypotensie, koude rillingen, hypoxie) totdat de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren 'cytokine release'-syndroom, neutropenie, anemie, trombocytopenie en huiduitslag.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die bij $\geq 2\%$ van de patiënten werden gemeld, waren ‘cytokine release’-syndroom (22,1%), sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%), *tumor flare* (3,4%), COVID-19-pneumonie (2,8%), febrile neutropenie (2,1%), neutropenie (2,1%) en pleurale effusie (2,1%).

Bij 5,5% van de patiënten werd Columvi definitief gestaakt als gevolg van een bijwerking. De meest voorkomende bijwerkingen die tot definitieve stopzetting van Columvi leidden waren COVID-19 (1,4%) en neutropenie (1,4%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die voorkwamen bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL die werden behandeld met Columvi als monotherapie (n = 145) in onderzoek NP30179 staan vermeld in tabel 5. Het mediane aantal behandelingscycli met Columvi was 5 (bereik: 1 tot 13 cycli).

De bijwerkingen worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse en per frequentie categorie weergegeven. De volgende frequentie categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5 Bijwerkingen die optraden bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL die werden behandeld met Columvi als monotherapie

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad 3 – 4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Virale infecties ¹	Zeer vaak	Vaak*
	Bacteriële infecties ²	Vaak	Vaak
	Bovensteluchtweginfecties ³	Vaak	Zeer zelden**
	Sepsis ⁴	Vaak	Vaak*
	Ondersteluchtweginfecties ⁵	Vaak	Zeer zelden**
	Pneumonie	Vaak	Soms
	Urineweginfectie ⁶	Vaak	Soms
	Schimmelinfecties ⁷	Vaak	Zeer zelden**
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<i>Tumor flare</i>	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Anemie	Zeer vaak	Vaak
	Trombocytopenie	Zeer vaak	Vaak
	Lymfopenie	Vaak	Vaak
	Febrile neutropenie ⁸	Vaak	Vaak
Immuunsysteem-aandoeningen	‘Cytokine release’-syndroom ⁹	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie	Zeer vaak	Vaak
	Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Hypocalciëmie	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	Soms
	Hyponatriëmie	Vaak	Vaak
	Tumorlyssyndroom	Vaak	Vaak
Psychische stoornissen	Verwarde toestand	Vaak	Zeer zelden**
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom ¹⁰	Vaak	Soms
	Somnolentie	Vaak	Soms

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad 3 – 4
	Tremor	Vaak	Zeer zelden**
	Myelitis ¹¹	Soms	Soms
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Constipatie	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Diarree	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Misselijkheid	Zeer vaak	Zeer zelden**
	Gastro-intestinale bloeding ¹²	Vaak	Vaak
	Braken	Vaak	Zeer zelden**
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹³	Zeer vaak	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyrexie	Zeer vaak	Zeer zelden**
Onderzoeken	Alanine-aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak	Vaak
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	Vaak
	Bloed bilirubine verhoogd	Vaak	Soms
	Verhoogde leverenzymen	Vaak	Vaak

* Bijwerkingen van graad 5 gemeld. Zie 'Ernstige infecties' in *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*.

** Er werden geen graad 3-4 bijwerkingen gemeld.

¹ Omvat COVID-19, COVID-19-pneumonie, herpes zoster, influenza en oftalmische herpes zoster.

² Omvat infectie van het vasculaire hulpmiddel, bacteriële infectie, *Campylobacter*-infectie, galweginfectie bacterieel, urineweginfectie bacterieel, *Clostridium difficile*-infectie, *Escherichia*-infectie en peritonitis.

³ Omvat bovensteluchtweginfectie, sinusitis, nasofaryngitis, chronische sinusitis en rhinitis.

⁴ Omvat sepsis en septische shock.

⁵ Omvat ondersteluchtweginfectie en bronchitis.

⁶ Omvat urineweginfectie en *Escherichia* urineweginfectie.

⁷ Omvat oesofageale candidiasis en orale candidiasis.

⁸ Omvat febrile neutropenie en neutropenische infectie.

⁹ Gebaseerd op ASTCT-consensusgradering (Lee 2019).

¹⁰ ICANS volgens Lee 2019 en omvat somnolentie, cognitieve stoornis, verwarde toestand, delirium en desoriëntatie.

¹¹ Myelitis trad gelijktijdig op met CRS.

¹² Omvat gastro-intestinale bloeding, dikkedarmbloeding en maagbloeding.

¹³ Omvat huiduitslag, pruritische huiduitslag, maculopapuleuze huiduitslag, dermatitis, acneïforme dermatitis, exfoliatieve dermatitis, erytheem, palmerytheem, pruritis en erythematuze huiduitslag.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

'Cytokine release'-syndroom

In onderzoek NP30179 trad CRS van alle graden (volgens ASTCT-criteria) op bij 67,6% van de patiënten, waarbij CRS van graad 1 werd gemeld bij 50,3% van de patiënten, CRS van graad 2 bij 13,1% van de patiënten, CRS van graad 3 bij 2,8% van de patiënten en CRS van graad 4 bij 1,4% van de patiënten. CRS trad meer dan één keer op bij 32,4% (47/145) van de patiënten; 36/47 patiënten kregen alleen meerdere CRS-voorvallen van graad 1. Er waren geen fatale gevallen van CRS. CRS herstelde bij alle patiënten op één na. Eén patiënt stopte met de behandeling vanwege CRS.

De meest voorkomende manifestaties bij patiënten met CRS waren pyrexie (99,0%), tachycardie (25,5%), hypotensie (23,5%), koude rillingen (14,3%) en hypoxie (12,2%). Voorvallen van graad 3 of hoger geassocieerd met CRS omvatten hypotensie (3,1%), hypoxie (3,1%), pyrexie (2,0%) en tachycardie (2,0%).

CRS, ongeacht de graad, trad op bij 54,5% van de patiënten na de eerste dosis van 2,5 mg Columvi op dag 8 van cyclus 1, met een mediane tijd tot ontstaan (vanaf het begin van de infusie) van 12,6 uur (bereik: 5,2 tot 50,8 uur) en mediane duur van 31,8 uur (bereik: 0,5 tot 316,7 uur); bij 33,3% van de patiënten na de dosis van 10 mg op dag 15 van cyclus 1, met een mediane tijd tot ontstaan van 26,8 uur (bereik: 6,7 tot 125,0 uur) en mediane duur van 16,5 uur (bereik: 0,3 tot 109,2 uur); en bij 26,8% van de patiënten na de dosis van 30 mg in cyclus 2 met een mediane tijd tot ontstaan van 28,2 uur (bereik: 15,0 tot 44,2 uur) en mediane duur van 18,9 uur (bereik: 1,0 tot 180,5 uur). CRS werd gemeld bij 0,9% van de patiënten in cyclus 3 en bij 2% van de patiënten na cyclus 3.

CRS van graad ≥ 2 trad op bij 12,4% van de patiënten na de eerste dosis Columvi (2,5 mg) met een mediane tijd tot ontstaan van 9,7 uur (bereik: 5,2 tot 19,1 uur) en een mediane duur van 50,4 uur (bereik: 6,5 tot 316,7 uur). Na de dosis van 10 mg Columvi op dag 15 van cyclus 1 nam de incidentie van CRS van graad ≥ 2 af tot 5,2% van de patiënten met een mediane tijd tot ontstaan van 26,2 uur (bereik: 6,7 tot 144,2 uur) en een mediane duur van 30,9 uur (bereik: 3,7 tot 227,2 uur). CRS van graad ≥ 2 trad op bij één patiënt (0,8%) na een dosis van 30 mg Columvi op dag 1 van cyclus 2 met een tijd tot ontstaan van 15,0 uur en een duur van 44,8 uur. Er werd geen CRS van graad ≥ 2 gemeld na cyclus 2.

Van de 145 patiënten hadden 7 (4,8%) patiënten verhoogde leverfunctietestwaarden (ASAT en ALAT $> 3 \times \text{ULN}$ en/of totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$) die gelijktijdig werden gemeld met CRS (n = 6) of met ziekteprogressie (n = 1).

Van de 25 patiënten met CRS van graad ≥ 2 na toediening van Columvi, kregen 22 (88,0%) patiënten tocilizumab, 15 (60,0%) patiënten kregen corticosteroiden en 14 (56,0%) patiënten kregen zowel tocilizumab als corticosteroiden. Tien patiënten (40,0%) kregen zuurstof. Alle 6 (24,0%) patiënten met CRS van graad 3 of 4 kregen één vasopressor.

Ziekenhuisopnames van patiënten als gevolg van het optreden van CRS na toediening van Columvi traden op bij 22,1% van de patiënten en de mediane duur van ziekenhuisopname was 4 dagen (bereik: 2 tot 15 dagen).

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom

Gevalen van ICANS, met inbegrip van graad 3 en hoger, zijn gemeld in klinische proeven en hebben zich voorgedaan na het in de handel brengen. De meest voorkomende klinische verschijnselen van ICANS waren verwardheid, verminderd bewustzijn, desoriëntatie, insult, afasie en dysgrafie. Op basis van de beschikbare gegevens werd het optreden van neurologische toxiciteit in de meeste gevallen gelijktijdig met CRS waargenomen.

Het merendeel van de waargenomen gevallen van ICANS deed zich voor na 1 tot 7 dagen, met een mediaan van 2 dagen, na de meest recente dosis. Er zijn slechts enkele gevallen gemeld die zich meer dan een maand na aanvang van de behandeling met Columvi hebben voorgedaan.

Ernstige infecties

In onderzoek NP30179 werden ernstige infecties gemeld bij 15,9% van de patiënten. De vaakst voorkomende ernstige infecties die werden gemeld bij $\geq 2\%$ van de patiënten waren sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%) en COVID-19-pneumonie (2,8%). Infectiegerelateerde sterfgevallen werden gemeld bij 4,8% van de patiënten (als gevolg van sepsis, COVID-19-pneumonie en COVID-19). Vier patiënten (2,8%) kregen ernstige infecties gelijktijdig met neutropenie van graad 3 of 4.

Neutropenie

Neutropenie (waaronder afname in aantal neutrofielen) werd gemeld bij 40,0% van de patiënten en ernstige neutropenie (graad 3 of 4) werd gemeld bij 29,0% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van neutropenie was 29 dagen (bereik: 1 tot 203 dagen). Langdurige neutropenie (langer dan 30 dagen) trad op bij 11,7% van de patiënten. De meerderheid van de patiënten met neutropenie (79,3%) werd behandeld met G-CSF. Febriele neutropenie werd gemeld bij 3,4% van de patiënten.

Tumor flare

Tumor flare werd gemeld bij 11,7% van de patiënten, waaronder bij 4,8% van de patiënten voorvallen van graad 2 en bij 2,8% van de patiënten voorvallen van graad 3. *Tumor flare* werd gemeld waarbij lymfeklieren in het hoofd en de hals betrokken waren, gepaard gaande met pijn, en waarbij lymfeklieren in de thorax betrokken waren, gepaard gaande met symptomen van kortademigheid als gevolg van ontwikkeling van pleurale effusie. De meeste voorvallen van *tumor flare* (16/17) traden op tijdens cyclus 1, en er werden geen voorvallen van *tumor flare* gemeld na cyclus 2. De mediane tijd tot ontstaan van *tumor flare*, ongeacht de graad, was 2 dagen (bereik: 1 tot 16 dagen) en de mediane duur was 3,5 dagen (bereik: 1 tot 35 dagen).

Van de 11 patiënten die een *tumor flare* van graad ≥ 2 ondervonden, kregen 2 (18,2%) patiënten analgetica, 6 (54,5%) patiënten kregen corticosteroiden en analgetica waaronder morfinederivaten, 1 (9,1%) patiënt kreeg corticosteroiden en anti-emetica en 2 (18,2%) patiënten hadden geen behandeling nodig. Alle voorvallen van *tumor flare* verdwenen, behalve bij één patiënt met een voorval van graad ≥ 2 . Er waren geen patiënten die de behandeling staakten als gevolg van *tumor flare*.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS werd gemeld bij 2 patiënten (1,4%) en was in beide gevallen graad 3 van ernst. De mediane tijd tot ontstaan van TLS was 2 dagen en de mediane duur was 4 dagen (bereik: 3 tot 5 dagen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering in klinische onderzoeken. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen, en moet passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overige monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX28

Werkingsmechanisme

Glofitamab is een bispecifiek monoklonaal antilichaam dat bivalent bindt aan CD20 dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van B-cellen en dat monovalent bindt aan CD3 in het T-celreceptorcomplex dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van T-cellen. Door gelijktijdige binding aan CD20 op de B-cel en CD3 op de T-cel medieert glofitamab de vorming van een immunologische synaps met daaropvolgend T-celactivatie en -proliferatie, secretie van cytokinen en vrijkomen van cytolytische eiwitten die leiden tot de lysis van B-cellen die CD20 tot expressie brengen.

Farmacodynamische effecten

In onderzoek NP30179 had 84% (84/100) van de patiënten al B-celdepletie (< 70 cellen/ μl) vóór de voorbehandeling met obinutuzumab. B-celdepletie nam toe tot 100% (94/94) na voorbehandeling met

obinutuzumab voorafgaand aan de start van de behandeling met Columvi en bleef laag tijdens de Columvi-behandeling.

Tijdens cyclus 1 (doseringsopbouw) werden 6 uur na de Columvi-infusie tijdelijke verhogingen van de IL-6-waarden in plasma waargenomen, die 20 uur na de infusie verhoogd bleven en vóór de volgende infusie weer terugkeerden naar *baseline*.

Cardiale elektrofysiologie

In onderzoek NP30179 hadden 16/145 patiënten die werden blootgesteld aan glofitamab een QTc-waarde > 450 ms na *baseline*. Eén van deze gevallen werd door de onderzoeker beoordeeld als klinisch significant. Er waren geen patiënten die de behandeling staakten als gevolg van QTc-verlenging.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerecidiveerd of refractair DLBCL

Er werd een open-label, multicentrisch onderzoek met meerdere cohorten (NP30179) uitgevoerd om Columvi te evalueren bij patiënten met recidiverend of refractair B-cel-non-hodgkinlymfoom. In het DLBCL-cohort met monotherapie in één arm (n = 108) moesten patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL minstens twee eerdere systemische behandeling hebben gekregen, waaronder een monoklonaal anti-CD20-antilichaam en een antracycline. Patiënten met FL3b- en Richter-transformatie kwamen niet in aanmerking. Van de patiënten werd verwacht dat ze CD20-positieve DLBCL hadden, maar in aanmerking komen voor biomarkers was geen vereiste voor inclusie (zie rubriek 4.4).

In het onderzoek werden patiënten uitgesloten met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiescore ≥ 2 , significante cardiovasculaire ziekte (zoals hartziekte van klasse III of IV volgens de *New York Heart Association*, myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, instabiele aritmieën of instabiele angina pectoris), significante actieve longziekte, verminderde nierfunctie (creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min met verhoogde serumcreatininespiegel), actieve autoimmuunziekte waarvoor immunosuppressieve behandeling nodig is, actieve infecties (d.w.z. chronisch actief epstein-barrvirus, acute of chronische hepatitis C, hepatitis B, hiv), progressieve multifocale leuko-encefalopathie, bestaand of een voorgeschiedenis van CZS-lymfoom of CZS-ziekte, een voorgeschiedenis van macrofaagactivatiesyndroom / hemofagocytair lymfohistiocytose, eerdere allogene stamceltransplantatie, eerdere orgaantransplantatie of levertransaminasen $\geq 3 \times$ ULN.

Alle patiënten kregen voorbehandeling met obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1. Patiënten kregen 2,5 mg Columvi op dag 8 van cyclus 1, 10 mg Columvi op dag 15 van cyclus 1 en 30 mg Columvi op dag 1 van cyclus 2 volgens het doseringsopbouwschema. Patiënten bleven op 30 mg Columvi op dag 1 van cyclus 3 tot 12. De duur van elke cyclus was 21 dagen. Het mediane aantal behandelingscycli met Columvi was 5 (bereik: 1 tot 13 cycli), waarbij 34,7% van de patiënten 8 of meer cycli kreeg en 25,7% kreeg 12 cycli Columvi-behandeling.

De demografische- en ziektekenmerken bij *baseline* waren als volgt: mediane leeftijd 66 jaar (bereik: 21 tot 90 jaar) waarvan 53,7% 65 jaar of ouder en 15,7% 75 jaar of ouder; 69,4% mannen; 74,1% wit, 5,6% Aziatisch en 0,9% zwart of Afro-Amerikaans; 5,6% Hispanic of Latino; en een ECOG-prestatiescore van 0 (46,3%) of 1 (52,8%). De meeste patiënten (71,3%) hadden DLBCL niet anders gespecificeerd, 7,4% had DLBCL getransformeerd van folliculair lymfoom, 8,3% had hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) of een andere histologie getransformeerd van folliculair lymfoom, 7,4% had HGBCL en 5,6% had primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL). Het mediane aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik: 2 tot 7), waarbij 39,8% van de patiënten 2 eerdere behandelingen had gekregen en 60,2% 3 of meer eerdere behandelingen had gekregen. Alle patiënten hadden eerder chemotherapie gekregen (alle patiënten kregen een behandeling met een alkylerend middel en 98,1% van de patiënten kreeg een behandeling met een antracycline) en alle patiënten hadden eerdere behandeling met een monoklonaal anti-CD20-antilichaam gekregen; 35,2% van de patiënten had eerdere CAR-T-behandeling gekregen en 16,7% van de patiënten had een autologe stamceltransplantatie gekregen. De meeste patiënten (89,8%) hadden refractaire ziekte, 60,2% van de patiënten had primaire refractaire ziekte en 83,3% van de patiënten was refractair voor hun laatste, voorafgaande behandeling.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was het percentage complete respons (CR) zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) volgens de standaardcriteria van Lugano 2014. De totale mediane duur van de follow-up was 15 maanden (bereik: 0 tot 21 maanden). De secundaire eindpunten voor werkzaamheid omvatten totale responspercentage (ORR), duur van respons (DOR), duur van complete respons (DOCR) en tijd tot eerste complete respons (TFCR) zoals beoordeeld door de IRC.

De resultaten van de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6 Samenvatting van de werkzaamheid bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL

Werkzaamheidsparameter	Columvi n = 108
Complete respons (CR)	
Patiënten met CR, n (%)	38 (35,2)
95%-BI	[26,24; 44,96]
Totale responspercentage (ORR)	
Patiënten met CR of partiële respons (PR), n (%)	54 (50,0)
95%-BI	[40,22; 59,78]
Complete responsduur (DOCR)¹	
Mediaan, maanden [95%-BI]	NE [18,4; NE]
Bereik, maanden	0 ² -20 ²
12 maanden, % [95%-BI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Responsduur (DOR)⁴	
Mediaan, maanden [95%-BI]	14,4 [8,6; NE]
Bereik, maanden	0 ² -20 ²
Tijd tot eerste complete respons (TFCR)	
Mediaan, dagen [95%-BI]	42 [41; 47]
Bereik, dagen	31 - 308

BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = niet te bepalen; PR = partiële respons.

Hypothesetests werden uitgevoerd op het primaire eindpunt van het door IRC beoordeelde CR-percentage.

¹ DOCR is gedefinieerd als de datum van de eerste complete respons tot ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak.

² Gecensureerde waarnemingen.

³ Voorvalvrije proportie gebaseerd op Kaplan-Meier-schattingen.

⁴ DOR wordt gedefinieerd als de datum van eerste respons (PR of CR) tot ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak.

De mediane follow-up voor DOR was 12,8 maanden (bereik: 0 tot 20 maanden).

Immunogeniciteit

Van de 418 patiënten in onderzoek NP30179 testten slechts twee (0,5%) patiënten negatief voor antilichamen tegen glofitamab bij *baseline* en testten positief na de behandeling. Vanwege het beperkte aantal patiënten met antilichamen tegen glofitamab kunnen er geen conclusies worden getrokken over een mogelijk effect van immunogeniciteit op de werkzaamheid of veiligheid.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om resultaten in te dienen van onderzoek met Columvi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van neoplasmata van rijpe B-cellen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SmPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet-compartmentele analyses geven aan dat de serumconcentratie van glofitamab het maximale niveau (C_{max}) bereikt aan het einde van de infusie en op bi-exponentiële wijze afneemt. Glofitamab vertoont lineaire en dosisproportionele farmacokinetiek over het onderzochte dosisbereik (0,005 mg tot 30 mg) en is onafhankelijk van de tijd.

Absorptie

Columvi wordt toegediend als een intraveneuze infusie. De piekconcentratie van glofitamab (C_{max}) werd bereikt aan het einde van de infusie.

Distributie

Na intraveneuze toediening was het centrale distributievolume 3,33 l, wat het totale serumvolume benadert. Het perifere distributievolume was 2,18 l.

Biotransformatie

Het metabolisme van glofitamab is niet onderzocht. Antilichamen worden voornamelijk geklaard door katabolisme.

Eliminatie

De gegevens over de serumconcentratie/tijd van glofitamab worden beschreven op basis van een farmacokinetisch populatiemodel met twee compartimenten, en zowel tijdsafhankelijke klaring als tijdsafhankelijke klaring.

De tijdsafhankelijke klaringsroute werd geschat op 0,602 l/dag en de initiële tijdsafhankelijke klaringsroute op 0,396 l/dag, met een exponentiële afname in de tijd ($K_{des} \sim 0,445/\text{dag}$). De geschatte halfwaardetijd vanaf de initiële totale klaringswaarde tot en met alleen de tijdsafhankelijke klaring werd geschat op 1,56 dagen.

De effectieve halfwaardetijd in de lineaire fase (dat wil zeggen nadat de bijdrage van de tijdsafhankelijke klaring is gedaald tot een verwaarloosbare hoeveelheid) is 6,54 dagen (95%-BI: 3,74; 9,41) op basis van de farmacokinetische populatieanalyse.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen verschillen waargenomen in blootstelling aan glofitamab tussen patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten jonger dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetische populatieanalyse van glofitamab toonde aan dat de creatinineklaring geen invloed heeft op de farmacokinetiek van glofitamab. De farmacokinetiek van glofitamab bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie (CrCL 30 tot 90 ml/min) was vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Columvi is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische populatieanalyses toonden aan dat een licht verminderde leverfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van glofitamab. De farmacokinetiek van glofitamab bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaalbilirubine > ULN tot $\leq 1,5 \times$ ULN of ASAT > ULN) was vergelijkbaar met die van patiënten met een normale leverfunctie. Columvi is niet onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Effecten van leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van glofitamab op basis van leeftijd (21 jaar tot 90 jaar), geslacht en lichaamsgewicht (31 kg tot 148 kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene en mutagene potentieel van glofitamab vast te stellen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van glofitamab te evalueren.

Reproductietoxiciteit

Er is geen onderzoek naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren uitgevoerd om het effect van glofitamab te evalueren. Op basis van de lage overdracht van antilichamen door de placenta tijdens het eerste trimester, het werkingsmechanisme van glofitamab (B-celdepletie, doelafhankelijke T-celactivatie en cytokineafgifte), de beschikbare veiligheidsgegevens van glofitamab en gegevens over andere anti-CD20-antilichamen, is het risico op teratogeniteit laag. Langdurige B-celdepletie kan leiden tot een verhoogd risico op opportunistische infectie, die tot verlies van de foetus kan leiden. Tijdelijke CRS die geassocieerd is met de toediening van Columvi kan ook schadelijk zijn voor de foetus (zie rubriek 4.6).

Systemische toxiciteit

In een onderzoek met cynomolgusapen hadden de dieren met ernstige CRS na toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis glofitamab (0,1 mg/kg) zonder voorbehandeling met obinutuzumab, erosies in het maag-darmkanaal en inflammatoire celinfiltraten in de milt en sinusoiden van de lever en sporadisch in sommige andere organen. Deze inflammatoire celinfiltraten waren waarschijnlijk secundair aan de cytokinegeïnduceerde immuuncelactivering. Voorbehandeling met obinutuzumab leidde tot een afname van glofitamab-geïnduceerde cytokineafgifte en gerelateerde bijwerkingen door het depletieren van B-cellen in perifeer bloed en lymfweefsel. Hierdoor was het mogelijk om ten minste 10 keer hogere doses glofitamab (1 mg/kg) toe te dienen bij cynomolgusapen, resulterend in een C_{\max} van maximaal 3,74 keer de humane C_{\max} bij de aanbevolen dosis van 30 mg.

Alle bevindingen met glofitamab werden beschouwd als farmacologisch-gemedieerde effecten en waren reversibel. Onderzoeken langer dan 4 weken werden niet uitgevoerd, aangezien glofitamab zeer immunogeen was bij cynomolgusapen en leidde tot het verlies van blootstelling en farmacologische effect.

Aangezien alle te behandelen patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL al eerder zijn blootgesteld aan anti-CD20-behandeling, zal de meerderheid waarschijnlijk een laag aantal circulerende B-cellen hebben als gevolg van overblijvende effecten van eerdere anti-CD20-behandeling, voor de behandeling met obinutuzumab. Daarom zal het diermodel zonder eerdere behandeling met rituximab (of een andere anti-CD20-behandeling) mogelijk niet volledig de klinische context weergeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidine-hydrochloridemonohydraat
L-methionine
Sucrose
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

30 maanden

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

Chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie tijdens het gebruik zijn aangetoond gedurende maximaal 72 uur bij 2 °C tot 8 °C en 24 uur bij 30 °C, gevolgd door een maximale infusietijd van 8 uur.

Uit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en –condities van de bereide oplossing voor infusie vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon van 6 ml (kleurloos type I-glas) met (butylrubberen) stop.
Verpakking van 1 injectieflacon.

Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie

10 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een injectieflacon van 15 ml (kleurloos type I-glas) met (butylrubberen) stop.

Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor verdunning

- Columvi bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Columvi moet vóór intraveneuze toediening met een aseptische techniek worden verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- Inspecteer de injectieflacon vóór toediening op deeltjes of verkleuring. Columvi is een kleurloze, heldere oplossing. Voer de injectieflacon op juiste wijze af als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.
- Trek het juiste volume 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 0,45% - (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de infuuszak op, met behulp van een steriele naald en spuit zoals beschreven in tabel 7 en voer dit op juiste wijze af.
- Trek met een steriele naald en spuit het vereiste volume Columvi-concentraat dat nodig is voor de patiënt op uit de injectieflacon en verdun dit in de infuuszak (zie tabel 7). Voer het ongebruikte geneesmiddel, dat achtergebleven is in de injectieflacon, op juiste wijze af.
- De uiteindelijke glofitamab-concentratie na verdunning moet 0,1 mg/ml tot 0,6 mg/ml zijn.
- Meng de oplossing voorzichtig door de infuuszak om te keren om zo overmatige schuimvorming te voorkomen. Niet schudden.
- Inspecteer de infuuszak op deeltjes en voer deze op juiste wijze af indien deeltjes aanwezig zijn.
- Voorafgaand aan de start van de intraveneuze infusie moet de inhoud van de infuuszak op kamertemperatuur (25 °C) zijn.

Tabel 7 Verdunning van Columvi voor infusie

Dosis van toe te dienen Columvi	Grootte van infuuszak	Volume van 0,9%- (9 mg/ml) of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dat moet worden opgetrokken en afgevoerd	Volume van het toe te voegen Columvi-concentraat
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

Voor het verdunnen van Columvi mag uitsluitend 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 0,45% - (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing worden gebruikt, aangezien er geen andere oplosmiddelen zijn getest.

Columvi is bij verdunning met 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie verenigbaar met intraveneuze infusiezakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP) of niet-PVC polyolefine. Columvi is bij verdunning met 0,45% - (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie verenigbaar met intraveneuze infusiezakken gemaakt van PVC.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen met infusiesets met productcontactoppervlakken van polyurethaan (PUR), PVC of PE, en inlinefiltermembranen van polyethersulfon (PES) of polysulfon. Het gebruik van inlinefiltermembranen is optioneel.

Verwijdering

De injectieflacon met Columvi is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2023
Datum van laatste verlenging: 27 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Roche Diagnostics GmbH.
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van Columvi in elke lidstaat, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en het formaat van het educatieve programma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het educatieve programma is gericht op:

- Het informeren van artsen om elke patiënt de patiëntenkaart te geven en de patiënt te informeren over de inhoud ervan, waaronder een lijst met symptomen van CRS en ICANS om de patiënt aan te zetten tot actie, waaronder het onmiddellijk zoeken van medische hulp, mochten zich symptomen van CRS en ICANS voordoen
- Het waarschuwen van de patiënt om actie te nemen, waaronder het onmiddellijk zoeken van medische hulp, indien symptomen van CRS en ICANS optreden
- Het voorlichten van artsen over het risico op *tumor flare* en de manifestaties daarvan.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Columvi op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Columvi zullen voorschrijven, afleveren of gebruiken toegang hebben tot/voorzien worden van een brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, die het volgende zal bevatten:

- Een beschrijving van *tumor flare* en informatie over vroegtijdige herkenning, juiste diagnose en monitoring van *tumor flare*
- Een herinnering om elke patiënt de patiëntenkaart te geven, die een lijst met symptomen bevat van CRS en ICANS om patiënten ertoe aan te zetten onmiddellijk medische hulp in te roepen, mochten zich symptomen van CRS en ICANS voordoen

Alle patiënten die een behandeling met Columvi krijgen, moeten een patiëntenkaart krijgen die de volgende elementen bevat:

- Contactgegevens van de voorschrijvende arts
- Lijst met symptomen van CRS en ICANS om de patiënt aan te zetten tot actie, waaronder het onmiddellijk zoeken van medische hulp, mochten zich symptomen van CRS voordoen
- Instructies dat de patiënt te allen tijde de patiëntenkaart bij zich moet hebben en deze moet delen met zijn/haar zorgverleners (bijv. zorgverleners voor spoedeisende hulp, enz.)
- Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen, over het risico op CRS en ICANS bij de behandeling met Columvi

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder zal het bijgewerkte klinisch-onderzoeksrapport leveren met een follow-up van minimaal 2 jaar vanaf het einde van de behandeling van de laatste patiënt die deelnam aan de primaire veiligheidspopulatie van onderzoek NP30179 in het kader van procedure EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
Om verder bewijs te leveren voor de werkzaamheid en veiligheid van glofitamab bij DLBCL, zal de vergunninghouder de resultaten van onderzoek GO41944 verstrekken, een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase III-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine versus rituximab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine bij patiënten met gerecidiveerd of refractair DLBCL.	Q3 2024

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie
glofitamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 injectieflacon van 2,5 ml bevat 2,5 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidine-hydrochloridemonohydraat, L-methionine, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
2,5 mg/2,5 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1742/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Columvi 2,5 mg steriel concentraat voor oplossing voor infusie
glofitamab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

i.v. na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 mg/2,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie
glofitamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon van 10 ml bevat 10 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidine-hydrochloridemonohydraat, L-methionine, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties.

Alleen voor België:

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, sucrose, polysorbate 20, water for injections.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
10 mg/10 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet schudden

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1742/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC

SN

NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Columvi 10 mg steriel concentraat voor oplossing voor infusie
glofitamab
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

i.v. na verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Columvi 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie Columvi 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie glofitamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Uw arts zal u een patiëntkaart geven. Lees deze zorgvuldig en volg de instructies op. Draag deze patiëntkaart altijd bij u.
 - Laat de patiëntkaart altijd zien aan de arts of verpleegkundige wanneer u hen bezoekt of wanneer u naar het ziekenhuis gaat.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Columvi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Columvi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Columvi?

Columvi is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof glofitamab bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Columvi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een vorm van kanker die "diffuus grootcellig B-cellymfoom" (DLBCL) wordt genoemd. Het wordt gebruikt wanneer:

- de kanker is teruggekomen, of
- eerdere behandelingen niet werkten tegen de kanker

Diffuus grootcellig B-cellymfoom is een kanker van een deel van uw immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam).

- Het tast een type witte bloedcel aan die B-cellen worden genoemd.
- Bij DLBCL vermenigvuldigen B-cellen zich op ongecontroleerde wijze en stapelen ze zich op in uw weefsels.

Hoe werkt dit middel?

- De werkzame stof in Columvi is glofitamab, een bispecifiek monoklonaal antilichaam. Dat betekent dat het een type eiwit is dat zich bindt aan twee specifieke doelen in het lichaam. Dit middel bindt zich aan een bepaald eiwit dat op B-cellen zit, en dus ook op kwaadaardige B-cellen. Daarnaast bindt het middel zich ook aan een ander eiwit dat op T-cellen zit (een andere soort witte bloedcellen). Hierdoor worden T-cellen geactiveerd, waardoor ze zich gaan vermenigvuldigen en vervolgens B-cellen, waaronder kwaadaardige B-cellen, doden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor obinutuzumab, een ander geneesmiddel dat wordt gegeven voordat de behandeling met Columvi is gestart (zie ook rubriek 3 'Hoe gebruikt u dit middel'), of voor een van de andere stoffen van dit geneesmiddel

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of verpleegkundige voordat u Columvi gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- u heeft een infectie
- u heeft een langdurige (chronische) infectie gehad, of een infectie die steeds terugkomt
- u heeft problemen met uw nieren, lever of hart of u heeft dit in het verleden gehad
- u krijgt binnenkort een vaccin

Als een van bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u hierover twijfelt), overleg dan met uw arts voordat u Columvi gebruikt.

Let op ernstige bijwerkingen

Sommige bijwerkingen van Columvi zijn ernstig en kunnen levensbedreigend zijn. Deze kunnen op elk moment tijdens de behandeling met Columvi optreden.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de behandeling met Columvi last krijgt van een van de onderstaande bijwerkingen. De klachten en verschijnselen van elk van deze bijwerkingen staan vermeld in rubriek 4.

- **'Cytokine release'-syndroom (CRS):** een versterkte ontstekingsaandoening die ontstaat door geneesmiddelen die T-cellen stimuleren, gekenmerkt door koorts en beschadiging van meerdere organen in het lichaam. Het is waarschijnlijker dat 'cytokine release'-syndroom optreedt tijdens kuur 1 nadat Columvi is gegeven (zie rubriek 3 'Hoe gebruikt u dit middel?'). Er is nauwlettend toezicht nodig. Vóór elke infusie kunt u geneesmiddelen krijgen die helpen om mogelijke bijwerkingen van het 'cytokine release'-syndroom te verminderen.
- **Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom:** effecten op het zenuwstelsel. U kunt zich verward voelen, gedesoriënteerd voelen, minder alert voelen, u kunt een aanval van epilepsie hebben of moeite hebben met schrijven en/of spreken. Nauwlettend toezicht is nodig.

- **Tumorlyssyndroom:** sommige mensen kunnen tijdens de behandeling ongewone hoeveelheden van bepaalde zouten in het bloed krijgen (zoals kalium en urinezuur). Dit wordt veroorzaakt door de snelle afbraak van kankercellen tijdens uw behandeling. Uw arts of verpleegkundige zal bloedtests uitvoeren om te controleren op deze bijwerking. Voorafgaand aan elke infusie moet het vochtgehalte in uw lichaam goed op peil zijn, en krijgt u mogelijk geneesmiddelen die helpen om hoge hoeveelheden urinezuur te verlagen. Dit kan helpen om mogelijke bijwerkingen van tumorlyssyndroom te verminderen.
- **Tumorverergering (tumor flare):** een reactie op bepaalde geneesmiddelen die invloed hebben op uw immuunsysteem. Daardoor kan het lijken dat uw kanker gelijk blijft of erger wordt.
- **Infecties:** u kunt een infectie krijgen. De klachten kunnen verschillend zijn en hangen af van de plaats in uw lichaam waar de infectie zit.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de bovenstaande klachten heeft of denkt dat u dit heeft.

Uw arts kan:

- u andere geneesmiddelen geven om de klachten en verschijnselen te verminderen en complicaties te voorkomen,
- uw behandeling laten stoppen voor een korte periode, of
- uw behandeling volledig laten stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit is omdat Columvi niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Columvi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder recept en voor kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap en anticonceptie

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- U mag geen Columvi gebruiken als u zwanger bent. Dit is omdat Columvi mogelijk schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind.
- Als u zwanger zou kunnen worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met Columvi en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.
- Als u zwanger wordt terwijl u wordt behandeld met Columvi, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Columvi en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terecht kan komen en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Columvi kan invloed hebben op uw rijvaardigheid, het vermogen om te fietsen of het vermogen om gereedschappen en machines te bedienen.

Rijd niet, gebruik geen gereedschap en bedien geen machines gedurende ten minste 48 uur na elk van de eerste twee doses Columvi of als u klachten van ICANS krijgt (zoals een verward gevoel, desoriëntatie, zich minder alert voelen, een aanval van epilepsie hebben of moeite hebben met schrijven en/of spreken) en/of klachten van ‘cytokine release’-syndroom (zoals koorts, snelle hartslag,

duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, koude rillingen of kortademigheid). Als u momenteel dergelijke klachten heeft, vermijd dan deze activiteiten en neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. Zie rubriek 4 voor meer informatie over de bijwerkingen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Columvi wordt gegeven onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van kanker, in een ziekenhuis of kliniek.

Welke geneesmiddelen krijgt u voorafgaand aan Columvi?

- **Zeven dagen voor het begin van de behandeling met Columvi** krijgt u een ander geneesmiddel, obinutuzumab, om het aantal B-cellen in uw bloed te verminderen.
- **Mogelijk krijgt u 30 tot 60 minuten voordat u Columvi krijgt**, andere geneesmiddelen (premedicatie) om reacties door ‘cytokine release’-syndroom te helpen verminderen. Deze geneesmiddelen kunnen zijn:
 - Een corticosteroïd, zoals dexamethason
 - Een koortsverlagend geneesmiddel, zoals paracetamol
 - Een medicijn tegen allergie (antihistaminicum), zoals difenhydramine

Hoeveel en hoe vaak krijgt u Columvi?

U kunt maximaal 12 behandelingskuren met Columvi krijgen. Elke kuur duurt 21 dagen. Tijdens de eerste twee kuren zal uw arts de behandeling met Columvi beginnen met een lage dosis, en de dosis geleidelijk verhogen tot de volledige dosis.

Hieronder ziet u een typisch schema.

Kuur 1: u krijgt een voorbehandeling en 2 lage doses Columvi gedurende 21 dagen:

- Dag 1 - Voorbehandeling met obinutuzumab
- Dag 8 - 2,5 mg startdosis van Columvi
- Dag 15 – 10 mg gemiddelde dosis van Columvi

Kuur 2 tot kuur 12: u krijgt slechts één dosis per 21 dagen:

- Dag 1 – 30 mg volledige dosis Columvi

Hoe wordt Columvi toegediend en gemonitord?

Columvi wordt in een ader toegediend als een druppelinfusie (een intraveneuze infusie). Uw arts zal de benodigde tijd voor infusie aanpassen, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

- Uw eerste infusie wordt over een periode van 4 uur toegediend. Uw arts zal u zorgvuldig controleren tijdens de eerste infusie en gedurende 10 uur na het einde van de infusie. Dit is om te kunnen letten op klachten en verschijnselen van ‘cytokine release’-syndroom.
- Voor de volgende infusies moet uw arts u mogelijk na het einde van de infusie controleren. Dit is noodzakelijk als u bij uw vorige dosis een matige of ernstige ‘cytokine release’-syndroom heeft gehad.
- Als u na 3 doses geen ‘cytokine release’-syndroom heeft gehad, kan uw arts de volgende infusies gedurende 2 uur geven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een afspraak mist, maak dan meteen een andere afspraak. Om de behandeling goed te laten werken is het heel belangrijk om geen dosis te missen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Columvi tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Dit is omdat het stoppen met de behandeling uw ziekte kan verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de ernstige bijwerkingen krijgt die hieronder staan vermeld – U heeft mogelijk dringend medische behandeling nodig.

- **‘Cytokine release’-syndroom (zeer vaak):** Klachten zijn onder andere: koorts, snelle hartslag, duizelig of licht gevoel in het hoofd, misselijkheid, hoofdpijn, huiduitslag, verwardheid, koude rillingen, kortademigheid
- **Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (vaak):** de klachten kunnen bestaan uit onder meer verwardheid, desoriëntatie, minder alert zijn, aanvallen van epilepsie hebben of moeite hebben met schrijven en/of spreken
- **Infecties (zeer vaak):** Klachten zijn onder andere: koorts, koude rillingen, moeite met ademen, brandende pijn bij het plassen
- **Tumorverergering (tumor flare) (zeer vaak):** Klachten zijn onder andere: gevoelige gezwollen lymfeklieren, pijn op de borst, moeite met ademen, pijn op de plaats van tumor
- **Tumorlyssyndroom (vaak):** Klachten zijn onder andere: zwakte, kortademigheid, verwardheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen

Andere bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt of als deze erger worden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagde gehalten (gemeten met een bloedtest) van:
 - neutrofielen (een type witte bloedcel; neutropenie), die koorts of verschijnselen van een infectie kunnen veroorzaken
 - rode bloedcellen (anemie), wat vermoeidheid, een onwel gevoel en een bleke huid kan veroorzaken
 - Bloedplaatjes (een soort bloedcel; trombocytopenie), waardoor u blauwe plekken of bloedingen kunt krijgen
- koorts
- lage hoeveelheid (gemeten met een bloedtest) van fosfaat, magnesium, calcium of kalium
- huiduitslag
- constipatie
- diarree
- misselijkheid
- virusinfecties, zoals longinfectie, gordelroos
- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage natriumgehalten (gemeten met een bloedtest), wat vermoeidheid, spiertrekkingen of -krampen kan veroorzaken
- verhoogde waarden (gemeten met bloedtest), van leverenzymen en bilirubine (gele stof in het bloed), wat gele verkleuring van de huid of ogen en donkere urine kan veroorzaken
- bacteriële infecties, zoals urineweginfectie, infectie in of rond de maag
- schimmelinfectie
- infecties van de neus en keel (bovenste luchtweginfecties)
- infecties van de longen, zoals bronchitis of longontsteking (lagere luchtweginfecties), wat koorts, hoesten en ademhalingsproblemen kan veroorzaken
- bloedvergiftiging (sepsis), wat koorts, koude rillingen en verwardheid kan veroorzaken
- lage aantallen lymfocyten (een type witte bloedcellen; lymfopenie), zoals gemeten met een bloedtest
- koorts met een laag aantal neutrofielen (febriele neutropenie)
- braken
- bloeding van de maag of darm (gastro-intestinale bloeding), wat zwarte ontlasting of bloed in het braaksel kan veroorzaken
- verwardheid
- beven
- slaperigheid

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Zwelling van het ruggenmerg (myelitis), wat spierzwakte of een doof gevoel kan veroorzaken

Als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt of als deze erger worden, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel en het op de juiste wijze afvoeren van ongebruikt product. De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is glofitamab
- Columvi 2,5 mg: elke injectieflacon bevat 2,5 milligram glofitamab (in 2,5 ml concentraat) in een concentratie van 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: elke injectieflacon bevat 10 milligram glofitamab (in 10 ml concentraat) in een concentratie van 1 mg/ml
- De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, L-histidine-hydrochloridemonohydraat, L-methionine, sucrose, polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties.

Hoe ziet Columvi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Columvi concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een kleurloze, heldere oplossing in een glazen injectieflacon.

Elke verpakking van Columvi bevat één injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

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 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Columvi moet worden toegediend als een intraveneuze infusie via een aparte infuuslijn. De bereide infusieoplossing mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van Columvi voorafgaand aan toediening, zie hieronder.

Instructies voor verdunning

- Columvi bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik
- Columvi moet vóór intraveneuze toediening met een aseptische techniek worden verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
- De injectieflacon niet schudden. Inspecteer de injectieflacon vóór toediening op deeltjes of verkleuring. Columvi is een kleurloze, heldere oplossing. Voer de injectieflacon op juiste wijze af als de oplossing troebel of verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.
- Trek het juiste volume 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de infuuszak op met behulp van een steriele naald en spuit, zoals beschreven in tabel 1, en voer dit op juiste wijze af.
- Trek met een steriele naald en spuit het vereiste volume Columvi-concentraat dat nodig is voor de patiënt op uit de injectieflacon en verdun dit in de infuuszak (zie tabel 1 hieronder). Voer het ongebruikte geneesmiddel, dat achtergebleven is in de injectieflacon, op juiste wijze.
- De uiteindelijke glofitamab-concentratie na verdunning moet 0,1 mg/ml tot 0,6 mg/ml zijn.
- Meng de oplossing voorzichtig door de infuuszak langzaam om te keren om zo overmatige schuimvorming te voorkomen. Niet schudden.
- Inspecteer de infuuszak op deeltjes en voer deze op juiste wijze af indien deeltjes aanwezig zijn.
- Voorafgaand aan de start van de intraveneuze infusie moet de inhoud van de infuuszak op kamertemperatuur (25 °C) zijn.

Tabel 1 Verdunning van Columvi voor infusie

Dosis van toe te dienen Columvi	Grootte van de infuuszak	Volume van 0,9%- (9 mg/ml) of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie dat moet worden opgetrokken en afgevoerd	Volume van het toe te voegen Columvi-concentraat
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

Voor het verdunnen van Columvi mag uitsluitend 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing worden gebruikt, aangezien er geen andere oplosmiddelen zijn getest.

Columvi is bij verdunning met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie verenigbaar met intraveneuze infusiezakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP) of niet-PVC polyolefine. Columvi is bij verdunning met 0,45%- (4,5 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie verenigbaar met intraveneuze infusiezakken gemaakt van PVC.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen met infusiesets met productcontactoppervlakken van polyurethaan (PUR), PVC of PE, en inlinefiltermembranen van polyethersulfon (PES) of polysulfon. Het gebruik van inlinefiltermembranen is optioneel.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

Chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie tijdens het gebruik zijn aangetoond gedurende maximaal 72 uur bij 2 °C tot 8 °C en 24 uur bij 30 °C, gevolgd door een maximale infusietijd van 8 uur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities van de bereide oplossing voor infusie vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verwijdering

De injectieflacon met Columvi is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.