

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 2,5 ml Konzentrat enthält 2,5 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 10 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

Glofitamab ist ein humanisierter bispezifischer, monoklonaler Anti-CD20/Anti-CD3-Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose, klare Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 270 – 350 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Columvi als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Columvi darf nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krebspatienten angewendet werden, das Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung hat, um schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom (*cytokine release syndrome* - CRS) zu behandeln.

Vor der Infusion von Columvi in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Vorbehandlung mit Obinutuzumab

Alle Patienten in Studie NP30179 erhielten an Tag 1 von Zyklus 1 (7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi) eine Einzeldosis von 1 000 mg Obinutuzumab als Vorbehandlung, um die zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen zu verringern (siehe Tabelle 2, *Verspätete oder versäumte Dosen* und Abschnitt 5.1).

Obinutuzumab wurde als intravenöse Infusion mit 50 mg/h verabreicht. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde in Schritten von 50 mg/h alle 30 Minuten bis zu einem Maximum von 400 mg/h gesteigert.

Vollständige Informationen zur Prämedikation, Zubereitung, Verabreichung und Behandlung von Obinutuzumab-Nebenwirkungen sind der Fachinformation von Obinutuzumab zu entnehmen.

Prämedikation und Prophylaxe

Prophylaxe des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

Columvi sollte gut hydrierten Patienten verabreicht werden. Die empfohlene Prämedikation für CRS (siehe Abschnitt 4.4) ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Prämedikation vor der Infusion von Columvi

Behandlungszyklus (Tag)	Patienten, die eine Prämedikation benötigen	Prämedikation	Verabreichung
Zyklus 1 (Tag 8, Tag 15); Zyklus 2 (Tag 1); Zyklus 3 (Tag 1)	Alle Patienten	Intravenöses Glucocorticoid ¹	Verabreichung mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi abgeschlossen
		Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi
		Anti-Histamin ³	
Alle nachfolgenden Infusionen	Alle Patienten	Orale Analgetika/ Antipyretika ²	Mindestens 30 Minuten vor der Infusion von Columvi
		Anti-Histamin ³	
	Patienten, bei denen unter der vorherigen Dosis ein CRS aufgetreten ist	Intravenöses Glucocorticoid ^{1,4}	Mindestens 1 Stunde vor der Infusion von Columvi abgeschlossen

¹ 20 mg Dexamethason oder 100 mg Prednison/Prednisolon oder 80 mg Methylprednisolon.

² Zum Beispiel 1 000 mg Paracetamol.

³ Zum Beispiel 50 mg Diphenhydramin.

⁴ Soll zusätzlich zur Prämedikation, die für alle Patienten erforderlich ist, verabreicht werden.

Dosierung

Die Dosierung von Columvi beginnt mit einem Dosissteigerungsschema (das darauf ausgelegt ist, das Risiko eines CRS zu verringern), das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt.

Dosissteigerungsschema für Columvi

Columvi muss als intravenöse Infusion gemäß dem Dosissteigerungsschema verabreicht werden, das zur empfohlenen Dosis von 30 mg führt (wie in Tabelle 2 dargestellt), nachdem die Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1 abgeschlossen wurde. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Tabelle 2: Dosissteigerungsschema für die Monotherapie mit Columvi bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Behandlungszyklus, Tag		Dosis von Columvi	Infusionsdauer
Zyklus 1 (Vorbehandlung und Dosissteigerung)	Tag 1	Vorbehandlung mit Obinutuzumab ¹	
	Tag 8	2,5 mg	4 Stunden ²
	Tag 15	10 mg	
Zyklus 2	Tag 1	30 mg	2 Stunden ³
Zyklus 3 bis 12	Tag 1	30 mg	

¹ Siehe oben „Vorbehandlung mit Obinutuzumab“.

² Bei Patienten, bei denen ein CRS bei ihrer vorherigen Dosis von Columvi auftritt, kann die Infusionsdauer auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4).

³ Nach Ermessen des behandelnden Arztes, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde. Falls bei einem Patienten unter einer vorherigen Dosis ein CRS auftrat, sollte die Infusionsdauer bei 4 Stunden beibehalten werden.

Patientenüberwachung

- Alle Patienten müssen während der Infusion und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der Infusion der ersten Dosis Columvi (2,5 mg an Tag 8 von Zyklus 1) auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten, bei denen es bei ihrer vorherigen Infusion zu einem CRS vom Schweregrad ≥ 2 gekommen ist, sind nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2).

Alle Patienten müssen über Risiko, Anzeichen und Symptome eines CRS aufgeklärt und angewiesen werden, sofort das medizinische Fachpersonal zu kontaktieren, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Columvi wird für maximal 12 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder zu einer nicht beherrschbaren Toxizität empfohlen. Jeder Zyklus dauert 21 Tage.

Verspätete oder versäumte Dosen

Während der Dosissteigerung (wöchentliche Dosierung):

- Nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab, wenn die Dosis von 2,5 mg Columvi um mehr als 1 Woche verspätet ist, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab zu wiederholen.
- Wenn nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi ein behandlungsfreies Intervall von 2 Wochen bis 6 Wochen besteht, ist die letzte verträgliche Dosis von Columvi zu wiederholen und die geplante Dosissteigerung fortzusetzen.
- Nach der Verabreichung von 2,5 mg oder 10 mg Columvi muss bei einem behandlungsfreien Intervall von mehr als 6 Wochen die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise Dosissteigerung mit Columvi wiederholt werden (siehe Zyklus 1 in Tabelle 2).

Nach Zyklus 2 (Dosis von 30 mg):

- Wenn zwischen den Behandlungszyklen mit Columvi ein behandlungsfreies Intervall von mehr als 6 Wochen besteht, ist die Vorbehandlung mit Obinutuzumab und die schrittweise

Dosissteigerung von Columvi zu wiederholen (siehe Zyklus 1 in Tabelle 2) und dann der vorgesehene Behandlungszyklus (30 mg Dosis) wieder aufzunehmen.

Dosisanpassung

Dosisreduktionen von Columvi werden nicht empfohlen.

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

Ein CRS sollte aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Wenn ein CRS vermutet wird, ist es gemäß den Empfehlungen für die CRS-Behandlung, basierend auf den Konsensempfehlungen der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) in Tabelle 3, zu behandeln.

Tabelle 3: ASTCT-Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
<p>Grad 1 Fieber ≥ 38 °C</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion vorübergehend unterbrechen und Symptome behandeln • Infusion mit langsamerer Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome abgeklungen sind • Wenn die Symptome wieder auftreten, die laufende Infusion abbrechen <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln <p>Wenn das CRS nach symptomatischer Behandlung länger als 48 Stunden anhält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroide in Betracht ziehen³ • Tocilizumab in Betracht ziehen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen²

Schweregrad¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
<p>Grad 2 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Low-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle oder mit „Blow-by“-Technik erfordert</p>	<p>Wenn ein CRS während der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ <p>Wenn ein CRS nach der Infusion auftritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab in Erwägung ziehen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5,6}
<p>Bei Grad 2: Tocilizumab-Anwendung Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden.</p> <p>Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen <p>Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		
<p>Grad 3 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die Vasopressoren erfordert (mit oder ohne Vasopressin) und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff über eine Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske erfordert</p>	<p>Bei Auftreten eines CRS während der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laufende Infusion abbrechen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ <p>Bei Auftreten eines CRS nach der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellen, dass die Symptome mindestens 72 Stunden vor der nächsten Infusion abgeklungen sind • Eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Erwägung ziehen² • Patienten nach der Infusion beobachten^{5,6} • Falls ein CRS vom Schweregrad ≥ 3 bei der nachfolgenden Infusion erneut auftritt, ist die Infusion sofort zu beenden und Columvi dauerhaft abzusetzen

Schweregrad ¹	CRS-Behandlung	Für die nächste geplante Infusion von Columvi
Grad 4 Fieber ≥ 38 °C und/oder Hypotonie, die eine Behandlung mit mehreren Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die eine Behandlung mit Sauerstoff durch positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erfordert	Wenn das CRS während oder nach der Infusion auftritt: <ul style="list-style-type: none"> • Columvi dauerhaft absetzen und Symptome behandeln • Corticosteroide verabreichen³ • Tocilizumab verabreichen⁴ 	
Bei Grad 3 und Grad 4: Tocilizumab-Anwendung Innerhalb von 6 Wochen dürfen nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab verabreicht werden. Wenn keine vorherige Anwendung von Tocilizumab erfolgt ist oder wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 1 Dosis Tocilizumab angewendet wurde: <ul style="list-style-type: none"> • Die erste Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn sich innerhalb von 8 Stunden keine Besserung einstellt oder das CRS rasch fortschreitet, die zweite Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Nach 2 Dosen Tocilizumab eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen Wenn innerhalb der letzten 6 Wochen 2 Dosen Tocilizumab angewendet wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Nur eine Dosis Tocilizumab verabreichen⁴ • Wenn innerhalb von 8 Stunden keine Besserung eintritt oder das CRS rasch fortschreitet, eine alternative Anti-Zytokin-Therapie und/oder eine alternative immunsuppressive Therapie in Erwägung ziehen 		

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

² Die Infusionsdauer kann je nach Zyklus auf bis zu 8 Stunden verlängert werden (siehe Tabelle 2).

³ Corticosteroide (z. B. 10 mg intravenöses Dexamethason, 100 mg intravenöses Prednisolon, 1 – 2 mg/kg intravenöses Methylprednisolon pro Tag, oder Äquivalent).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (maximal 800 mg), wie in der Studie NP30179 verabreicht.

⁵ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 10 mg Columvi an Tag 15 von Zyklus 1 bei 5,2 % der Patienten auf, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 26,2 Stunden ab Beginn der Infusion betrug (Bereich: 6,7 – 144,2 Stunden).

⁶ In der Studie NP30179 trat ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 nach einer Gabe von 30 mg Columvi an Tag 1 von Zyklus 2 bei einem Patienten (0,8 %) auf, wobei die Zeit ab Beginn der Infusion 15,0 Stunden betrug.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > Obergrenze des Normalbereichs [*Upper Limit of Normal* - ULN] bis $\leq 1,5$ x ULN oder Aspartat-Transaminase [AST] > ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Columvi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Columvi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht ermittelt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Columvi ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Columvi muss vor der intravenösen Anwendung von einer medizinischen Fachkraft unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden. Es muss als intravenöse Infusion über eine separate Infusionsleitung verabreicht werden.

Columvi darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung von Columvi vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Obinutuzumab, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bitte entnehmen Sie spezifische Gegenanzeigen für Obinutuzumab der Fachinformation für Obinutuzumab.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

CD20-negative Erkrankung

Es liegen nur begrenzte Daten über Patienten mit CD20-negativem DLBCL vor, die mit Columvi behandelt wurden, und es ist möglich, dass Patienten mit CD20-negativem DLBCL im Vergleich zu Patienten mit CD20-positivem DLBCL einen geringeren Nutzen haben. Die potenziellen Risiken und Vorteile verbunden mit der Behandlung von Patienten mit CD20-negativem DLBCL mit Columvi sollten abgewogen werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Das Auftreten eines CRS, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, wurde bei Patienten berichtet, die Columvi erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS waren Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost und Hypoxie. Infusionsbedingte Reaktionen sind klinisch möglicherweise nicht von Manifestationen eines CRS zu unterscheiden.

Die meisten CRS-Ereignisse traten nach der ersten Dosis von Columvi auf. Erhöhte Leberfunktionswerte (AST und Alanin-Aminotransferase [ALT] > 3 x ULN und/oder Gesamtbilirubin > 2 x ULN) in Verbindung mit CRS wurden nach Anwendung von Columvi berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten in Studie NP30179 wurden 7 Tage vor Beginn der Behandlung mit Columvi mit Obinutuzumab vorbehandelt; und die Patienten sollten eine Prämedikation mit einem Antipyretikum, Antihistaminikum und einem Glucocorticoid erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Infusion von Columvi in Zyklus 1 und 2 muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab für die Anwendung im Falle eines CRS zur Verfügung stehen. Der Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab innerhalb von 8 Stunden nach Anwendung der vorherigen Tocilizumab-Dosis muss sichergestellt sein.

Die Patienten müssen während aller Infusionen von Columvi und für mindestens 10 Stunden nach Abschluss der ersten Infusion beobachtet werden. Vollständige Informationen zur Beobachtung siehe Abschnitt 4.2. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome von CRS auftreten (siehe *Patientenpass* unten).

Die Patienten sind auf andere Ursachen von Fieber, Hypoxie und Hypotonie wie Infektionen oder Sepsis zu untersuchen. Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes des Patienten und gemäß dem in Tabelle 3 (Abschnitt 4.2) aufgeführten CRS-Behandlungsleitfaden behandelt werden.

Patientenpass

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das Risiko eines CRS und die Anzeichen und Symptome eines CRS informieren. Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Anzeichen und Symptome von CRS auftreten. Den Patienten ist der Patientenpass auszuhändigen und sie sind anzuweisen, diesen stets bei sich zu tragen. Im Patientenpass werden die Symptome eines CRS beschrieben, bei deren Auftreten der Patient umgehend einen Arzt aufsuchen sollte.

Wechselwirkung mit CYP450-Substraten

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen, die mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi einhergeht, könnte CYP450-Enzyme unterdrücken und zu Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln führen. Zu Beginn der Therapie mit Columvi sollten Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, überwacht werden, da Schwankungen in der Konzentration von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu Toxizität, Wirkungsverlust oder unerwünschten Ereignissen führen können (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende Infektionen

Bei mit Columvi behandelten Patienten sind schwerwiegende Infektionen (wie Sepsis und Pneumonie) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Columvi darf Patienten mit einer aktiven Infektion nicht verabreicht werden. Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Columvi bei Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Infektionen in der Anamnese, bei Patienten mit Grunderkrankungen, die sie für Infektionen prädisponieren können, oder bei Patienten, die zuvor eine intensive immunsuppressive Behandlung erhalten haben, erwogen wird. Die Patienten sind vor und während der Behandlung mit Columvi auf das Auftreten möglicher bakterieller, Pilz- und neuer oder reaktiver Virusinfektionen zu überwachen und angemessen zu behandeln.

Bei einer aktiven Infektion ist Columvi vorübergehend auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten.

Unter der Behandlung mit Columvi wurde febrile Neutropenie berichtet. Patienten mit febriler Neutropenie sind auf eine Infektion zu untersuchen und umgehend zu behandeln.

Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)

Bei Patienten, die Columvi erhielten, wurde über Tumor Flares berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen gehörten lokalisierte Schmerzen und Schwellungen.

Entsprechend dem Wirkmechanismus von Columvi sind Tumor Flares nach der Verabreichung von Columvi wahrscheinlich auf den Zustrom von T-Zellen in die Tumorherde zurückzuführen und können ein Fortschreiten der Erkrankung vortäuschen. Ein Tumor Flare impliziert kein Therapieversagen und stellt auch kein Fortschreiten des Tumors dar.

Es wurden keine spezifischen Risikofaktoren für Tumor Flares identifiziert. Bei Patienten mit großen Tumoren, die sich in unmittelbarer Nähe der Atemwege und/oder eines lebenswichtigen Organs befinden, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen und Morbidität aufgrund des Masseffekts infolge der Tumor Flares. Bei Patienten, die Columvi erhalten und wie klinisch indiziert behandelt werden, wird eine Überwachung und Beurteilung auf einen Tumor Flare an kritischen anatomischen Stellen empfohlen. Zur Behandlung eines Tumor Flares sind Corticosteroide und Analgetika in Erwägung zu ziehen.

Tumorlysesyndrom (*tumor lysis syndrome* - TLS)

Bei Patienten, die Columvi erhielten, wurde über TLS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit großer Tumormasse, schnell proliferierenden Tumoren, Nierenfunktionsstörungen oder Dehydratation haben ein höheres Risiko für ein Tumorlysesyndrom.

Risikopatienten sind anhand geeigneter Labor- und klinischer Tests auf Elektrolytstatus, Hydrierung und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen. Geeignete prophylaktische Maßnahmen mit antihyperurikämischen Wirkstoffen (z. B. Allopurinol oder Rasburicase) und eine angemessene Hydrierung sind vor der Obinutuzumab-Vorbehandlung und vor der Infusion von Columvi zu erwägen.

Die Behandlung eines TLS kann eine aggressive Hydrierung, die Korrektur von Elektrolytstörungen, eine antihyperurikämische Therapie und unterstützende Maßnahmen umfassen.

Immunisierung

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach einer Therapie mit Columvi wurde nicht untersucht. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen wird während einer Therapie mit Columvi nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen mit Columvi über Cytochrom-P450-Enzyme, andere metabolisierende Enzyme oder Transporter sind nicht zu erwarten.

Die initiale Freisetzung von Zytokinen in Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Columvi könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko einer Arzneimittelwechselwirkung besteht im Zeitraum von einer Woche nach jeder der ersten beiden Dosen von Columvi (d. h. an Tag 8 und 15 von Zyklus 1) bei Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit engem therapeutischem Index erhalten (z. B. Warfarin, Cyclosporin). Bei Einleitung einer Therapie mit Columvi sind Patienten, die mit CYP450-Substraten mit engem therapeutischem Index behandelt werden, engmaschig zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Columvi und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis von Columvi äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Columvi bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Glofitamab ist ein Immunglobulin G (IgG). Es ist bekannt, dass IgG die Plazenta passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist es wahrscheinlich, dass Glofitamab bei Verabreichung an Schwangere zu einer B-Zell-Depletion beim Fötus führt.

Columvi wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen. Patientinnen, die Columvi erhalten, müssen über die potenzielle Schädigung des Fötus aufgeklärt werden. Patientinnen sind anzuweisen, bei Eintritt einer Schwangerschaft den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glofitamab in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Glofitamab auf die Milchproduktion oder sein Vorhandensein in der Muttermilch zu untersuchen. Es ist bekannt, dass humanes IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Das Potenzial für eine Resorption von Glofitamab und das Potenzial für Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sind nicht bekannt. Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Columvi und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Dosis von Columvi nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab auf die Fertilität zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Columvi hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen neurologische Nebenwirkungen und/oder Symptome eines CRS (Fieber, Tachykardie, Hypotonie, Schüttelfrost, Hypoxie) auftreten, sind anzuweisen, nicht Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Ausschlag.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten berichtet wurden, waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (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 %) und Pleuraerguss (2,1 %).

Bei 5,5 % der Patienten wurde Columvi aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Columvi führten, waren COVID-19 (1,4 %) und Neutropenie (1,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL auftraten, die in der Studie NP30179 mit Columvi als Monotherapie behandelt wurden (n = 145). Die Patienten erhielten im Median 5 Zyklen der Behandlung mit Columvi (Bereich: 1 – 13 Zyklen).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgeführt. Die folgenden Häufigkeitskategorien wurden verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die mit Columvi als Monotherapie behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grade 3 - 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Virusinfektionen ¹	Sehr häufig	Häufig*
	Bakterielle Infektionen ²	Häufig	Häufig
	Infektionen der oberen Atemwege ³	Häufig	Sehr selten**
	Sepsis ⁴	Häufig	Häufig*
	Infektionen der unteren Atemwege ⁵	Häufig	Sehr selten**
	Pneumonie	Häufig	Gelegentlich
	Harnwegsinfektionen ⁶	Häufig	Gelegentlich
	Pilzinfektionen ⁷	Häufig	Sehr selten**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumor Flare	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Anämie	Sehr häufig	Häufig
	Thrombozytopenie	Sehr häufig	Häufig
	Lymphopenie	Häufig	Häufig
	Febrile Neutropenie ⁸	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁹	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie	Sehr häufig	Häufig
	Hypomagnesiämie	Sehr häufig	Sehr selten**
	Hypokalzämie	Sehr häufig	Sehr selten**
	Hypokaliämie	Sehr häufig	Gelegentlich
	Hyponatriämie	Häufig	Häufig
	Tumorlysesyndrom	Häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustand	Häufig	Sehr selten**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr selten**
	Somnolenz	Häufig	Gelegentlich
	Tremor	Häufig	Sehr selten**
	Myelitis ¹⁰	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Sehr häufig	Sehr selten**
	Diarrhö	Sehr häufig	Sehr selten**
	Übelkeit	Sehr häufig	Sehr selten**
	Gastrointestinale Blutung ¹¹	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Sehr selten**

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grade 3 - 4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ¹²	Sehr häufig	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	Sehr häufig	Sehr selten**
Untersuchungen	Erhöhte Alanin-Aminotransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhte Alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig
	Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Häufig	Häufig
	Erhöhtes Bilirubin im Blut	Häufig	Gelegentlich
	Erhöhte Leberenzyme	Häufig	Häufig

* Reaktionen von Schweregrad 5 wurden berichtet. Siehe schwerwiegende Infektionen in *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*.

** Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3 - 4 berichtet.

¹ Umfasst COVID-19, COVID-19-Pneumonie, Herpes Zoster, Influenza und ophthalmischen Herpes Zoster.

² Umfasst Infektionen durch vaskuläre Implantate, bakterielle Infektionen, Campylobacter-Infektionen, bakterielle Gallenwegsinfektionen, bakterielle Harnwegsinfektionen, Infektionen mit *Clostridium difficile*, Escherichia-Infektionen und Peritonitis.

³ Umfasst Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, chronische Sinusitis und Rhinitis.

⁴ Umfasst Sepsis und septischen Schock.

⁵ Umfasst Infektionen der unteren Atemwege und Bronchitis.

⁶ Umfasst Harnwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen mit Escherichia.

⁷ Umfasst ösophageale Candidose und orale Candidose.

⁸ Umfasst febrile Neutropenie und neutropenische Infektion.

⁹ Basierend auf der Konsensbewertung der ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ Myelitis trat gleichzeitig mit CRS auf.

¹¹ Umfasst gastrointestinale Blutung, Dickdarmlutung und Magenblutung.

¹² Umfasst Ausschlag, juckenden Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Erythem, Erythem der Handinnenflächen, Pruritis und erythematösen Ausschlag.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

In der Studie NP30179 trat ein CRS jeglichen Schweregrades (nach ASTCT-Kriterien) bei 67,6 % der Patienten auf, wobei ein CRS vom Schweregrad 1 bei 50,3 % der Patienten, ein CRS vom Schweregrad 2 bei 13,1 % der Patienten, ein CRS vom Schweregrad 3 bei 2,8 % der Patienten und ein CRS vom Schweregrad 4 bei 1,4 % der Patienten berichtet wurde. Ein CRS trat bei 32,4 % (47/145) der Patienten mehr als einmal auf; bei 36/47 Patienten traten nur multiple CRS-Ereignisse vom Schweregrad 1 auf. Es gab keine tödlichen Fälle von CRS. Das CRS klang bei allen Patienten bis auf einen ab. Ein Patient brach die Behandlung aufgrund von CRS ab.

Bei Patienten mit CRS waren die häufigsten Manifestationen von CRS Pyrexie (99,0 %), Tachykardie (25,5 %), Hypotonie (23,5 %), Schüttelfrost (14,3 %) und Hypoxie (12,2 %). Ereignisse von Grad 3 oder höher, die mit CRS assoziiert waren, schlossen Hypotonie (3,1 %), Hypoxie (3,1 %), Pyrexie (2,0 %) und Tachykardie (2,0 %) ein.

Ein CRS jeglichen Schweregrades trat bei 54,5 % der Patienten nach der ersten 2,5-mg-Dosis von Columvi an Tag 8 von Zyklus 1 auf, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten (ab Beginn der Infusion) von 12,6 Stunden (Bereich: 5,2 – 50,8 Stunden) und einer medianen Dauer von 31,8 Stunden (Bereich: 0,5 – 316,7 Stunden); bei 33,3 % der Patienten nach der 10-mg-Dosis an Tag 15 von Zyklus 1 mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 26,8 Stunden (Bereich: 6,7 – 125,0 Stunden) und einer medianen Dauer von 16,5 Stunden (Bereich: 0,3 – 109,2 Stunden); und bei 26,8 % der

Patienten nach der 30-mg-Dosis in Zyklus 2 mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 28,2 Stunden (Bereich: 15,0 – 44,2 Stunden) und einer medianen Dauer von 18,9 Stunden (Bereich: 1,0 – 180,5 Stunden). CRS wurde bei 0,9 % der Patienten in Zyklus 3 und bei 2 % der Patienten nach Zyklus 3 berichtet.

CRS vom Schweregrad ≥ 2 trat bei 12,4 % der Patienten nach der ersten Dosis Columvi (2,5 mg) auf, mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 9,7 Stunden (Bereich: 5,2 – 19,1 Stunden) und einer medianen Dauer von 50,4 Stunden (Bereich: 6,5 – 316,7 Stunden). Nach der Gabe von Columvi 10 mg an Tag 15 von Zyklus 1 verringerte sich die Inzidenz von CRS vom Schweregrad ≥ 2 bei 5,2 % der Patienten mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 26,2 Stunden (Bereich: 6,7 – 144,2 Stunden) und einer medianen Dauer von 30,9 Stunden (Bereich: 3,7 – 227,2 Stunden). Ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 trat nach einer Dosis von Columvi von 30 mg an Tag 1 von Zyklus 2 bei einem Patienten (0,8 %) auf, mit einer Zeit bis zum Auftreten von 15,0 Stunden und einer Dauer von 44,8 Stunden. Ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 wurde über Zyklus 2 hinaus nicht berichtet.

Bei 7 (4,8 %) der 145 Patienten traten erhöhte Leberfunktionswerte (AST und ALT $> 3 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN) auf, die gleichzeitig mit einem CRS (n = 6) oder einer Progression der Erkrankung (n = 1) berichtet wurden.

Von den 25 Patienten, bei denen nach der Gabe von Columvi ein CRS vom Schweregrad ≥ 2 auftrat, erhielten 22 (88,0 %) Tocilizumab, 15 (60,0 %) Corticosteroide und 14 (56,0 %) sowohl Tocilizumab als auch Corticosteroide. Zehn Patienten (40,0 %) erhielten Sauerstoff. Alle 6 Patienten (24,0 %) mit einem CRS vom Schweregrad 3 oder 4 erhielten einen einzigen Vasopressor.

Eine Hospitalisierung aufgrund eines CRS nach der Verabreichung von Columvi trat bei 22,1 % der Patienten auf und die berichtete mediane Dauer der Hospitalisierung betrug 4 Tage (Bereich: 2 bis 15 Tage).

Schwerwiegende Infektionen

In der Studie NP30179 wurden bei 15,9 % der Patienten schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen, die bei ≥ 2 % der Patienten berichtet wurden, waren Sepsis (4,1 %), COVID-19 (3,4 %) und COVID-19-Pneumonie (2,8 %). Infektionsbedingte Todesfälle wurden bei 4,8 % der Patienten berichtet (aufgrund von Sepsis, COVID-19-Pneumonie und COVID-19). Bei vier Patienten (2,8 %) traten schwerwiegende Infektionen gleichzeitig mit einer Neutropenie vom Schweregrad 3 oder 4 auf.

Neutropenie

Neutropenie (einschließlich erniedrigter Neutrophilenzahl) wurde bei 40,0 % der Patienten berichtet und schwere Neutropenie (Schweregrad 3 oder 4) wurde bei 29,0 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Neutropenie-Ereignisses betrug 29 Tage (Bereich: 1 – 203 Tage). Eine länger als 30 Tage anhaltende Neutropenie trat bei 11,7 % der Patienten auf. Die Mehrzahl der Patienten mit Neutropenie (79,3 %) wurde mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (*granulocyte colony stimulating factor* - G-CSF) behandelt. Febrile Neutropenie wurde bei 3,4 % der Patienten berichtet.

Tumor Flare (Schub der Tumorerkrankung)

Ein Tumor Flare wurde bei 11,7 % der Patienten berichtet, einschließlich eines Tumor Flares von Schweregrad 2 bei 4,8 % der Patienten und eines Tumor Flares von Schweregrad 3 bei 2,8 % der Patienten. Es wurde über einen Tumor Flare berichtet, der bei Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich mit Schmerzen und bei Lymphknoten im Thorax mit Symptomen von Atemnot aufgrund der Entwicklung eines Pleuraergusses einherging. Die meisten Tumor Flares (16/17) traten während Zyklus 1 auf, und nach Zyklus 2 wurden keine weiteren Tumor Flares berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Tumor Flares jeglichen Schweregrades betrug 2 Tage (Bereich: 1 – 16 Tage) und die mediane Dauer betrug 3,5 Tage (Bereich: 1 – 35 Tage).

Von den 11 Patienten, bei denen ein Tumor Flare mit einem Schweregrade von ≥ 2 auftrat, erhielten 2 Patienten (18,2 %) Analgetika, 6 Patienten (54,5 %) erhielten Corticosteroide und Analgetika

einschließlich Morphinderivate, 1 Patient (0,9 %) erhielt Corticosteroide und Antiemetika und 2 Patienten (18,2 %) benötigten keine Behandlung. Alle Tumor Flares klangen ab, außer bei einem Patienten mit einem Ereignis vom Schweregrad ≥ 2 . Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines Tumor Flares ab.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS wurde bei 2 Patienten (1,4 %) berichtet und war in beiden Fällen vom Schweregrad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des TLS betrug 2 Tage, die mediane Dauer 4 Tage (Bereich: 3 – 5 Tage).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX28

Wirkmechanismus

Glofitamab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der bivalent an CD20 bindet, das auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird, und monovalent an CD3 im T-Zell-Rezeptor-Komplex, das auf der Oberfläche von T-Zellen exprimiert wird. Durch gleichzeitige Bindung an CD20 auf der B-Zelle und CD3 auf der T-Zelle führt Glofitamab zur Bildung einer immunologischen Synapse mit nachfolgender T-Zell-Aktivierung und -Proliferation, Sekretion von Zytokinen und Freisetzung von zytolytischen Proteinen, was zur Lyse von CD20-exprimierenden B-Zellen führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der Studie NP30179 hatten bereits 84 % (84/100) der Patienten vor der Vorbehandlung mit Obinutuzumab eine B-Zell-Depletion (< 70 Zellen/ μ l). Die B-Zell-Depletion erhöhte sich nach der Vorbehandlung mit Obinutuzumab auf 100 % (94/94) der Patienten - vor Beginn der Behandlung mit Columvi - und sie blieb während der Behandlung mit Columvi niedrig.

Während Zyklus 1 (Dosissteigerung) wurden 6 Stunden nach der Infusion von Columvi vorübergehende Anstiege der IL-6-Plasmaspiegel beobachtet, die 20 Stunden nach der Infusion erhöht blieben und vor der nächsten Infusion auf die Ausgangswerte zurückgingen.

Kardiale Elektrophysiologie

In der Studie NP30179 kam es bei 16/145 Patienten, die Glofitamab erhielten, nach Baseline zu einem QTc-Wert von > 450 ms. Einer dieser Fälle wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer QTc-Verlängerung ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rezidiertes oder refraktäres DLBCL

Es wurde eine unverblindete, multizentrische Multikohortenstudie (NP30179) durchgeführt, um Columvi bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom zu untersuchen. In der einarmigen DLBCL-Monotherapie-Kohorte (n = 108) mussten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL zuvor mindestens zwei systemische Therapielinien, einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers und eines Anthrazyklin-Wirkstoffs, erhalten haben. Patienten mit FL3b- und Richter-Transformation waren nicht geeignet. Es wurde erwartet, dass die Patienten einen CD20-positiven DLBCL aufwiesen, aber die Erfüllung der Biomarker-Kriterien war keine Voraussetzung für den Studieneinschluss (siehe Abschnitt 4.4).

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status ≥ 2 , signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz Klasse III oder IV der New York Heart Association, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, instabile Arrhythmien oder instabile Angina pectoris), signifikanter aktiver Lungenerkrankung, eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 50 ml/min mit erhöhtem Serumkreatininspiegel), aktiver Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert, aktiven Infektionen (d. h. chronisch aktive Epstein-Barr-Virus(EBV)-Infektion, akute oder chronische Hepatitis C, Hepatitis B, humanes Immundefizienz-Virus (HIV)), progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie, aktuellem oder früherem Zentralnervensystem(ZNS)-Lymphom oder einer ZNS-Erkrankung, Makrophagenaktivierungssyndrom/hämophagozytischer Lymphohistiozytose in der Anamnese, früherer allogener Stammzelltransplantation, früherer Organtransplantation oder hepatischer Transaminasen $\geq 3 \times$ ULN.

Alle Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Obinutuzumab an Tag 1 von Zyklus 1. Die Patienten erhielten 2,5 mg Columvi an Tag 8 von Zyklus 1, 10 mg Columvi an Tag 15 von Zyklus 1 und 30 mg Columvi an Tag 1 von Zyklus 2 gemäß dem Dosissteigerungsschema. Die Patienten erhielten weiterhin 30 mg Columvi an Tag 1 der Zyklen 3 bis 12. Die Dauer der einzelnen Zyklen betrug 21 Tage. Die Patienten erhielten im Median 5 Zyklen der Behandlung mit Columvi (Bereich: 1 – 13 Zyklen), wobei 34,7 % der Patienten 8 oder mehr Zyklen und 25,7 % der Patienten 12 Zyklen der Behandlung mit Columvi erhielten.

Die demographischen Merkmale und Krankheitscharakteristika bei Baseline waren wie folgt: medianes Alter 66 Jahre (Bereich: 21 – 90 Jahre), wobei 53,7 % 65 Jahre oder älter und 15,7 % 75 Jahre oder älter waren; 69,4 % waren Männer; 74,1 % waren Weiße, 5,6 % waren Asiaten und 0,9 % waren Schwarze oder Amerikaner afrikanischer Herkunft; 5,6 % waren hispanischer Herkunft oder Lateinamerikaner; und der ECOG-Performance-Status betrug 0 (46,3 %) oder 1 (52,8 %). Die meisten Patienten (71,3 %) hatten ein nicht näher spezifiziertes DLBCL, 7,4 % hatten DLBCL, das aus einem folliculären Lymphom hervorgegangen war, 8,3 % hatten ein hochgradiges B-Zell-Lymphom (HGBCL) oder eine andere Histologie, die aus einem folliculären Lymphom hervorgegangen war, 7,4 % hatten ein HGBCL und 5,6 % ein primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). Die mediane Anzahl vorheriger Therapielinien betrug 3 (Bereich: 2 – 7), wobei 39,8 % der Patienten 2 vorherige Therapielinien und 60,2 % 3 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten hatten. Alle Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten (alle Patienten erhielten eine Alkylatortherapie und 98,1 % der Patienten eine Anthrazyklin-Therapie) und alle Patienten hatten zuvor eine monoklonale Anti-CD20-Antikörpertherapie erhalten; 35,2 % der Patienten hatten zuvor eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten und 16,7 % der Patienten hatten eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Bei den meisten Patienten (89,8 %) lag eine refraktäre Erkrankung vor, 60,2 % der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung und 83,3 % der Patienten erwiesen sich als refraktär gegenüber ihrer letzten vorangegangenen Therapie.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate des vollständigen Ansprechens (*complete response* - CR), beurteilt durch einen unabhängigen Prüfungsausschuss (*independent review committee* – IRC) anhand der Lugano-Kriterien von 2014. Die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 15 Monate (Bereich: 0 – 21 Monate). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Gesamtansprechrates (*overall response rate* - ORR), die Dauer des Ansprechens (*duration of response* - DOR), die Dauer des vollständigen Ansprechens (*duration of complete response* - DOCR) und die

Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (*time to first complete response* - TFCR), beurteilt durch das IRC.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL

Wirksamkeitsendpunkte	Columvi n = 108
Vollständiges Ansprechen (CR)	
Patienten mit vollständigem Ansprechen, n (%)	38 (35,2)
95-%-KI	[26,24; 44,96]
Gesamtansprechrte (ORR)	
Patienten mit CR oder PR, n (%)	54 (50,0)
95-%-KI	[40,22; 59,78]
Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR)¹	
Mediane DOCR, Monate [95-%-KI]	NE [18,4; NE]
Bereich, Monate	0 ² – 20 ²
12-Monats-DOCR, % [95-%-KI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Dauer des Ansprechens (DOR)⁴	
Mediane Dauer, Monate [95-%-KI]	14,4 [8,6; NE]
Bereich, Monate	0 ² – 20 ²
Zeit bis zum ersten vollständigen Ansprechen (TFCR)	
Mediane TFCR, Tage [95-%-KI]	42 [41; 47]
Bereich, Tage	31 – 308

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar (not estimable); PR = *partial response* – partielles Ansprechen.

Die Hypothese wurden am primären Endpunkt, der vom IRC beurteilten CR-Rate, getestet.

¹ DOCR ist definiert als Datum des ersten vollständigen Ansprechens bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

² Zensierte Beobachtungen.

³ Ereignisfreie Raten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen.

⁴ DOR ist definiert als Datum des ersten Ansprechens (PR oder CR) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache.

Die mediane Nachbeobachtungszeit für DOR betrug 12,8 Monate (Bereich: 0 – 20 Monate).

Immunogenität

Von den 418 Patienten in der Studie NP30179 waren nur zwei Patienten (0,5 %) zu Studienbeginn Anti-Glofitamab-Antikörper-negativ und wurden nach der Behandlung positiv. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Glofitamab können keine Schlussfolgerungen über einen möglichen Einfluss der Immunogenität auf die Wirksamkeit oder Sicherheit gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Columvi eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Bedingte Zulassung

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht kompartmentelle Analysen weisen darauf hin, dass die Serumkonzentration von Glofitamab am Ende der Infusion den maximalen Wert (C_{max}) erreicht und dass die Abnahme biexponentiell verläuft. Glofitamab zeigt über den untersuchten Dosisbereich (0,005 – 30 mg) hinweg und unabhängig vom Zeitpunkt eine lineare und zur applizierten Dosis proportionale Pharmakokinetik.

Resorption

Columvi wird als intravenöse Infusion verabreicht. Die maximale Konzentration von Glofitamab (C_{max}) wurde am Ende der Infusion erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung betrug das zentrale Verteilungsvolumen 3,33 l, und lag damit nahe am Gesamt-Serumvolumen. Das periphere Verteilungsvolumen betrug 2,18 l.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Glofitamab wurde nicht untersucht. Antikörper werden hauptsächlich über den Katabolismus eliminiert.

Elimination

Die Serumkonzentration-Zeit-Daten von Glofitamab werden durch ein populationspharmakokinetisches Modell mit zwei Kompartimenten und sowohl einer zeitunabhängigen als auch einer zeitvariablen Clearance beschrieben.

Der zeitunabhängige Clearance-Pfad wurde auf 0,602 l/Tag und der initiale zeitvariable Clearance-Pfad auf 0,396 l/Tag geschätzt, mit einer exponentiellen Abnahme im Zeitverlauf ($K_{des} \sim 0,445/\text{Tag}$). Die geschätzte Halbwertszeit der Abnahme vom anfänglichen Gesamtclearance-Wert bis zur zeitunabhängigen Clearance wurde auf 1,56 Tage geschätzt.

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die effektive Halbwertszeit in der linearen Phase (d. h. nachdem der Beitrag der zeitvariablen Clearance auf einen vernachlässigbaren Wert geschrumpft ist) 6,54 Tage (95%-KI: 3,74; 9,41).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine Unterschiede in der Glofitamab-Exposition von Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, und der von Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Die populationspharmakokinetische Analyse von Glofitamab zeigte, dass die Kreatinin-Clearance keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glofitamab hat. Die Pharmakokinetik von Glofitamab bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 30 bis < 90 ml/min) war

ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Columvi wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten, dass eine leichte Leberfunktionsstörung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Glofitamab hat. Die Pharmakokinetik von Glofitamab bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>$ ULN bis $\leq 1,5 \times$ ULN oder AST $>$ ULN) war ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Columvi wurde bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Glofitamab in Bezug auf Alter (21 Jahre bis 90 Jahre), Geschlecht und Körpergewicht (31 kg bis 148 kg) beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen und mutagenen Potenzial von Glofitamab durchgeführt.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab zu beurteilen

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um die Wirkung von Glofitamab zu beurteilen. Aufgrund der geringen plazentaren Übertragung von Antikörpern während des ersten Trimesters, des Wirkmechanismus von Glofitamab (B-Zell-Depletion, zielabhängige T-Zell-Aktivierung und Zytokin-Freisetzung), der verfügbaren Sicherheitsdaten zu Glofitamab und Daten zu anderen Anti-CD20-Antikörpern ist das Risiko einer Teratogenität gering. Eine anhaltende B-Zell-Depletion kann zu einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen führen, die zu einem Verlust des Fötus führen können. Ein vorübergehendes CRS im Zusammenhang mit der Verabreichung von Columvi kann ebenfalls dem Fötus schaden (siehe Abschnitt 4.6).

Systemische Toxizität

In einer Studie an Cynomolgus-Affen kam es bei Tieren, die nach einmaliger intravenöser Gabe von Glofitamab (0,1 mg/kg) ohne Obinutuzumab-Vorbehandlung ein schweres CRS aufwiesen, zu Erosionen im Gastrointestinaltrakt und inflammatorischen Zellinfiltrationen in der Milz und in den Sinusoiden der Leber sowie gelegentlich in einigen anderen Organen. Diese inflammatorischen Zellinfiltrationen traten wahrscheinlich sekundär zu einer zytokininduzierten Immunzellaktivierung auf. Die Vorbehandlung mit Obinutuzumab führte zu einer Abschwächung der Glofitamab-induzierten Zytokinfreisetzung und der damit verbundenen unerwünschten Wirkungen durch B-Zell-Depletion im peripheren Blut und im Lymphgewebe. Dies ermöglichte mindestens 10-mal höhere Glofitamab-Dosierungen (1 mg/kg) bei Cynomolgus-Affen, was bei der empfohlenen Dosis von 30 mg zu einer C_{\max} von bis zum 3,74-fachen der menschlichen C_{\max} führte.

Alle Feststellungen bei Glofitamab wurden als pharmakologisch vermittelte Wirkungen betrachtet und waren reversibel. Es wurden keine Studien über mehr als 4 Wochen durchgeführt, da Glofitamab bei Cynomolgus-Affen stark immunogen war und einen Expositionsverlust sowie einen Verlust der pharmakologischen Wirkung zur Folge hatte.

Da alle rezidierten oder refraktären DLBCL-Patienten, die behandelt werden sollen, zuvor eine Anti-CD20-Behandlung erhalten haben, werden die meisten von ihnen vor der Behandlung mit Obinutuzumab wahrscheinlich niedrige Spiegel von zirkulierenden B-Zellen aufweisen, die auf die Restwirkung einer früheren Anti-CD20-Therapie zurückzuführen sind. Daher entspricht das

Tiermodell ohne vorheriger Rituximab- (oder anderer anti-CD20-) Behandlung möglicherweise nicht vollständig dem klinischen Kontext.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Saccharose
Polysorbat 20 (E432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für maximal 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 30 °C, gefolgt von einer maximalen Infusionszeit von 8 Stunden, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 6-ml-Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Stopfen (Butyl-Gummi).
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 15-ml-Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ I) mit Stopfen (Butyl-Gummi).
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Verdünnung

- Columvi enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt
- Columvi muss vor der intravenösen Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.
- Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit Columvi visuell auf Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Columvi ist eine klare, farblose Lösung. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, die Durchstechflasche verwerfen.
- Mit einer sterilen Nadel und Spritze das entsprechende Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %), wie in Tabelle 6 beschrieben, aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Für die vorgesehene Dosis das erforderliche Volumen des Konzentrats von Columvi mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und im Infusionsbeutel (siehe Tabelle 6) verdünnen. In der Durchstechflasche verbliebene Reste entsorgen.
- Die finale Glofitamab-Konzentration nach Verdünnung muss 0,1 mg/ml bis 0,6 mg/ml betragen.
- Den Infusionsbeutel zum Mischen der Lösung vorsichtig umdrehen, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel auf Partikel inspizieren und gegebenenfalls verwerfen.
- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (25 °C) erreicht haben.

Tabelle 6: Verdünnung von Columvi für die Infusion

Zu verabreichende Dosis von Columvi	Größe des Infusionsbeutels	Zu entnehmendes und zu verwerfendes Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) für Injektionszwecke	Menge des hinzuzufügenden Konzentrats von Columvi
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
--	--------	-------	-------

Da andere Lösungsmittel nicht geprüft wurden, darf Columvi nur mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ist Columvi mit intravenösen Infusionsbeuteln kompatibel, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder PVC-freiem Polyolefin bestehen. Nach Verdünnung mit 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) ist Columvi kompatibel mit intravenösen Infusionsbeuteln aus PVC.

Es wurden keine Inkompatibilitäten bei Infusionssets mit Produktkontaktflächen aus Polyurethan (PUR), PVC oder PE und Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon beobachtet. Die Verwendung von Inline-Filtermembranen ist optional.

Beseitigung

Die Columvi Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Verwendung von Columvi in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm hat folgende Ziele:

- Information der Ärzte, jedem Patienten den Patientenpass auszuhändigen und den Patienten über dessen Inhalt aufzuklären. Der Patientenpass enthält eine Liste von CRS-Symptomen, um im Fall des Auftretens von CRS den Patienten zum Handeln zu veranlassen einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Aufforderung zum Handeln des Patienten, einschließlich des sofortigen Aufsuchens eines Arztes, im Fall des Auftretens von CRS-Symptomen.
- Information der Ärzte über das Risiko eines Tumor Flares (Schubs der Tumorerkrankung) und dessen Erscheinungsformen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Columvi vermarktet wird, alle Angehörigen medizinischer Fachkreise (HCPs), von denen erwartet wird, dass sie Columvi verordnen, abgeben oder anwenden, Zugang zu einer Broschüre für Angehörige der medizinischen Fachkreise haben bzw. diese erhalten. Die Broschüre enthält Folgendes:

- Eine Beschreibung eines Tumor Flares und Informationen zur Früherkennung, zur geeigneten Diagnose und zur Überwachung eines Tumor Flares.
- Eine Erinnerung, jedem Patienten den Patientenpass mit der Liste von CRS-Symptomen auszuhändigen, um zu veranlassen, dass die Patienten im Falle des Auftretens dieser Symptome sofort einen Arzt aufsuchen.

Alle Patienten die Columvi erhalten müssen den Patientenpass erhalten, der die folgenden wesentlichen Elemente enthält:

- Kontaktdaten des Columvi verordnenden Arztes.
- Eine Liste von CRS-Symptomen um im Fall des Auftretens von CRS den Patienten zum Handeln zu veranlassen einschließlich sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Anweisung, dass der Patient den Patientenpass stets bei sich tragen und diesen dem an seiner Behandlung beteiligte medizinisches Fachpersonal vorlegen soll (z. B. dem medizinischen Fachpersonal in der Notfallversorgung etc.).
- Information für medizinisches Fachpersonal, die den Patienten behandeln, dass die Behandlung mit Columvi mit dem Risiko eines CRS assoziiert ist.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) soll den aktualisierten Studienbericht mit einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren nach Behandlungsende des letzten in die primäre Sicherheitspopulation der Studie NP30179 eingeschlossenen Patienten im Geltungsbereich des Verfahrens EMEA/H/C/005751/0000 vorlegen.	Q4 2024
Um weitere Nachweise zur Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab bei DLBCL vorzulegen, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die Ergebnisse der Studie GO41944, einer offenen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glofitamab in Kombination mit Gemcitabin plus Oxaliplatin gegenüber Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, zur Verfügung stellen.	Q3 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Glofitamab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 2,5 ml enthält 2,5 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2,5 mg/2,5 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1742/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Columnvi 2,5 mg steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Glofitamab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. nach Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 mg/2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Columnvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Glofitamab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 10 mg Glofitamab in einer Konzentration von 1 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 mg/10 ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

Nur zur einmaligen Anwendung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1742/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Columnvi 10 mg steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Glofitamab
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. nach Verdünnung

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG, <SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Informationen für Patienten

Columvi 2,5 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Columvi 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Glofitamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
 - Ihr Arzt wird Ihnen einen Patientenpass aushändigen. Lesen Sie ihn sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen. Führen Sie diesen Patientenpass stets mit sich.
 - Legen Sie den Patientenpass stets dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vor, bei dem Sie einen Termin haben oder wenn Sie ins Krankenhaus kommen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Columvi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi beachten?
3. Wie ist Columvi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Columvi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Columvi und wofür wird es angewendet?

Was ist Columvi?

Columvi ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Glofitamab enthält.

Wofür wird Columvi angewendet?

Columvi wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Krebserkrankung angewendet, die als „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ (DLBCL) bezeichnet wird. Es wird angewendet, wenn der Krebs:

- wieder aufgetreten ist (rezidiv), oder
- nicht auf vorherige Behandlungen angesprochen hat.

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine Krebserkrankung von einem Teil des Immunsystems (dem Körperabwehr-System).

- Es betrifft bestimmte weiße Blutkörperchen, die sogenannten „B-Zellen“.
- Bei DLBCL vermehren sich die B-Zellen unkontrolliert und breiten sich im Gewebe aus.

Wie wirkt Columvi?

- Der Wirkstoff in Columvi, Glofitamab, ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper. Das ist eine Art Eiweiß, das an zwei spezifische Ziele im Körper bindet. Es bindet an ein spezifisches Protein auf der Oberfläche von B-Zellen, einschließlich kanzerösen B-Zellen, sowie an ein anderes Protein auf der Oberfläche von T-Zellen (einer anderen Art weißer Blutkörperchen). Dadurch werden T-Zellen aktiviert und deren Vermehrung angeregt. Dies wiederum führt zur Zerstörung der B-Zellen, einschließlich der kanzerösen Zellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Columvi beachten?

Columvi darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Glofitamab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Obinutuzumab sind, das ein anderes Arzneimittel ist, das Ihnen vor Beginn der Behandlung mit Columvi gegeben wird (siehe auch Abschnitt 3 „Wie ist Columvi anzuwenden“) oder wenn Sie allergisch gegen einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Columvi verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Columvi erhalten, wenn

- bei Ihnen eine Infektion vorliegt.
- Sie eine lang anhaltende Infektion (chronisch) oder eine immer wieder auftretende Infektion (rezidivierend) hatten.
- Sie Probleme mit den Nieren, der Leber oder dem Herzen haben oder hatten.
- Sie vorhaben, sich in naher Zukunft impfen zu lassen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Columvi verabreicht wird.

Achten Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen.

Manche Nebenwirkungen von Columvi sind schwerwiegend und können lebensbedrohlich sein. Sie können jederzeit während der Behandlung mit Columvi auftreten.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Columvi eine der folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken. Die Symptome jeder dieser Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

- **Zytokin-Freisetzungssyndrom:** ein übersteigerter entzündlicher Zustand, der mit Arzneimitteln, die T-Zellen stimulieren, in Verbindung steht und durch Fieber und Beeinträchtigung mehrerer Organe im Körper gekennzeichnet ist. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit während des Zyklus 1 nach Verabreichung von Columvi auf (siehe Abschnitt 3 „Wie wird Columvi verabreicht?“). Eine engmaschige Überwachung ist erforderlich. Eventuell erhalten Sie vor jeder Infusion Medikamente, die dazu beitragen, mögliche Nebenwirkungen des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern.
- **Tumorlysesyndrom:** bei manchen Menschen können ungewöhnliche Mengen bestimmter Salze im Blut auftreten (darunter Kalium und Harnsäure), die durch den schnellen Abbau von Krebszellen während der Behandlung verursacht werden. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Blutuntersuchungen veranlassen, um diesen Zustand zu überprüfen. Vor jeder Infusion müssen Sie gut mit Flüssigkeit versorgt sein und erhalten möglicherweise Medikamente, die helfen können, hohe Harnsäurespiegel zu verringern. Diese können dazu beitragen, mögliche Nebenwirkungen des Tumorlysesyndroms zu verringern.

- **Tumor Flare:** Eine Reaktion auf bestimmte Arzneimittel, die eine Wirkung auf das Immunsystem haben, die einer Verschlimmerung der Krebserkrankung ähnelt/ähnlich erscheint.
- **Infektionen:** Sie können Anzeichen von Infektionen bekommen, die je nachdem, welchen Teil des Körpers die Infektion betrifft, unterschiedlich sein können.

Wenn bei Ihnen eines der oben genannten Symptome auftritt oder Sie dies vermuten, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Ihr Arzt kann:

- Ihnen andere Arzneimittel geben, um die Symptome zu lindern und Komplikationen zu verhindern
- die Behandlung für eine kurze Zeit unterbrechen oder
- die Behandlung ganz beenden.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da Columvi in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Columvi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel einschließlich pflanzlicher Präparate.

Schwangerschaft und Verhütung

- Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Columvi nicht erhalten. Der Grund dafür ist, dass Columvi Ihrem ungeborenen Kind schaden könnte.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während Ihrer Behandlung mit Columvi und für die Dauer von 2 Monaten nach der letzten Gabe eine wirksame Schwangerschaftsverhütung anwenden.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Columvi schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Stillzeit

Sie dürfen während und für mindestens 2 Monate nach der letzten Dosis der Behandlung mit Columvi nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und Ihrem Baby schaden kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Columvi hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wenn Sie Symptome wahrnehmen, die die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen könnten, einschließlich der Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (wie Fieber, beschleunigter Herzschlag, Schwindel oder Benommenheit, Schüttelfrost oder Kurzatmigkeit), dürfen Sie erst wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich besser fühlen. Weitere Informationen zu den Nebenwirkungen finden Sie in Abschnitt 4.

3. Wie ist Columvi anzuwenden?

Sie erhalten Columvi in einem Krankenhaus oder einer Klinik unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes.

Arzneimittel, die vor der Behandlung mit Columvi gegeben werden

- **Sieben Tage vor Beginn der Behandlung** mit Columvi erhalten Sie ein weiteres Arzneimittel, Obinutuzumab, um die Anzahl der B-Zellen in Ihrem Blut zu verringern.
- **30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Columvi** erhalten Sie möglicherweise andere Arzneimittel (Prämedikation), um Reaktionen im Zusammenhang mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom zu reduzieren. Zu diesen Arzneimitteln können die Folgenden gehören:
 - ein Corticosteroid wie z. B. Dexamethason
 - ein fiebersenkendes Arzneimittel wie z. B. Paracetamol
 - ein Antihistaminikum wie z. B. Diphenhydramin

Wie viel und wie oft erhalten Sie Columvi?

Sie können bis zu 12 Behandlungszyklen mit Columvi erhalten. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. In den ersten beiden Zyklen beginnt Ihr Arzt die Behandlung mit Columvi mit einer niedrigen Dosis und erhöht diese schrittweise auf die volle Dosis.

Einen typischen Zeitplan sehen Sie hier:

Zyklus 1: Dieser wird eine Vorbehandlung und 2 geringe Dosen von Columvi während der 21 Tage umfassen:

- Tag 1 – Vorbehandlung mit Obinutuzumab
- Tag 8 – 2,5 mg Anfangsdosis Columvi
- Tag 15 – 10 mg mittlere Dosis Columvi

Zyklus 2 bis Zyklus 12: Hier erhalten Sie in den 21 Tagen nur eine Dosis:

- Tag 1 – 30 mg volle Dosis Columvi

Wie wird Columvi verabreicht und die Verabreichung überwacht?

Columvi wird als Tropfinfusion in eine Vene (eine intravenöse Infusion) gegeben. Ihr Arzt passt die für die Infusion erforderliche Zeit entsprechend Ihrem Ansprechen auf die Behandlung an.

- Ihre erste Infusion wird über einen Zeitraum von 4 Stunden verabreicht. Ihr Arzt wird Sie während der ersten Infusion und für 10 Stunden nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Anzeichen oder Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms beobachten.
- Für die nachfolgenden Infusionen muss Ihr Arzt Sie möglicherweise nach Abschluss der Infusion beobachten. Dies ist notwendig, wenn bei Ihrer vorherigen Dosis ein mittelschweres oder schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom aufgetreten ist.
- Wenn nach 3 Dosen kein Zytokin-Freisetzungssyndrom aufgetreten ist, kann Ihr Arzt Ihnen die folgenden Infusionen über 2 Stunden verabreichen.

Wenn Sie eine Dosis von Columvi verpassen

Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie sofort einen neuen. Für eine vollständig wirksame Behandlung ist es sehr wichtig, dass Sie keine Dosis verpassen.

Vor Abbruch der Behandlung von Columvi

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung abbrechen. Ein Abbruch der Behandlung kann Ihren Zustand verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der unten aufgeführten schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt – Sie benötigen möglicherweise dringend medizinische Behandlung.

- **Zytokin-Freisetzungssyndrom (sehr häufig):** Symptome können u. a. sein Fieber, schneller Herzschlag, Schwindel oder Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ausschlag, Verwirrtheit, Schüttelfrost, Kurzatmigkeit
- **Infektionen (sehr häufig):** Symptome können u. a. sein Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, brennende Schmerzen beim Wasserlassen
- **Tumor Flare (sehr häufig):** Symptome können u. a. sein druckempfindliche geschwollene Lymphknoten, Brustschmerzen, Atemnot, Schmerzen an der Tumorstelle
- **Tumorlysesyndrom (häufig):** Symptome können u. a. sein Schwäche, Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, unregelmäßiger Herzschlag, Muskelkrämpfe

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt oder schlimmer wird:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- In Blutuntersuchungen gemessene verringerte Konzentrationen von:
 - Neutrophilen (eine Art weißer Blutkörperchen; Neutropenie), die Fieber oder Infektionssymptome verursachen können
 - Roten Blutkörperchen (Anämie), die Müdigkeit, Unwohlsein und blasse Haut verursachen können
 - Blutplättchen (eine Art von Blutzellen; Thrombozytopenie), die blaue Flecken oder Blutungen verursachen können
- Fieber
- In Blutuntersuchungen gemessene niedrige Konzentrationen von Phosphat, Magnesium, Calcium oder Kalium
- Hautausschlag
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit
- Virusinfektionen wie Lungenentzündung, Gürtelrose
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- In Blutuntersuchungen gemessene niedrige Natriumwerte, die Müdigkeit, Muskelzuckungen oder Krämpfe verursachen können
- In Blutuntersuchungen gemessene erhöhte Werte von Leberenzymen und Bilirubin (gelbe Substanz im Blut), was zu einer Gelbfärbung der Haut oder Augen und dunklem Urin führen kann
- Bakterielle Infektionen, wie z. B. Harnwegsinfektionen, Infektionen im oder um den Magen
- Pilzinfektion
- Entzündungen von Nase und Hals (Infektionen der oberen Atemwege)
- Infektionen der Lunge, wie z. B. Bronchitis oder Lungenentzündung (Pneumonie) (Infektionen der unteren Atemwege), die Fieber, Husten und Atembeschwerden verursachen kann

- Blutvergiftung (Sepsis), die Fieber, Schüttelfrost und Verwirrtheit verursachen kann
- In Blutuntersuchungen gemessene niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Lymphozyten; Lymphopenie)
- Fieber mit niedriger Anzahl von Neutrophilen (febrile Neutropenie)
- Erbrechen
- Magen- oder Darmblutung (gastrointestinale Blutung), die schwarzen Stuhl oder Blut in Erbrochenem verursachen kann
- Verwirrtheit
- Zittern
- Schläfrigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwellung des Rückenmarks (Myelitis), die zu Muskelschwäche oder Taubheitsgefühl führen kann

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bei sich bemerken oder diese schlimmer wird.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Nebenwirkungen auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Dies gilt auch für mögliche Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Columvi aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die korrekte Aufbewahrung dieses Medikaments und für die Entsorgung von nicht verwendetem Material verantwortlich. Die nachfolgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Columvi enthält

- Der Wirkstoff ist Glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Jede Durchstechflasche enthält 2,5 Milligramm Glofitamab (in 2,5 ml Konzentrat) in einer Konzentration von 1 mg/ml
- Columvi 10 mg: Jede Durchstechflasche enthält 10 Milligramm Glofitamab (in 10 ml Konzentrat) in einer Konzentration von 1 mg/ml

- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Saccharose, Polysorbat 20 (E432) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Columvi aussieht und Inhalt der Packung

Columvi Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine farblose, klare Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jede Packung Columvi enthält eine Durchstechflasche.

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

Malta
(siehe Irland)

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

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

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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/Finnland

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Columvi muss als intravenöse Infusion über eine eigene Infusionsleitung verabreicht werden. Es ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion anzuwenden.

Hinweise zur Verdünnung von Columvi vor der Anwendung, siehe unten.

Hinweise zur Verdünnung

- Columvi enthält kein Konservierungsmittel und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt
- Columvi muss vor der intravenösen Verabreichung von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen verdünnt werden.
- Die Durchstechflasche nicht schütteln. Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit Columvi visuell auf Partikel oder Verfärbung überprüft werden. Columvi ist eine klare, farblose Lösung. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält, die Durchstechflasche verwerfen.
- Mit einer sterilen Nadel und Spritze das entsprechende Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %), wie in Tabelle 6 beschrieben, aus dem Infusionsbeutel entnehmen und verwerfen.
- Für die vorgesehene Dosis das erforderliche Volumen des Konzentrats von Columvi mit einer sterilen Nadel und Spritze aus der Durchstechflasche entnehmen und im Infusionsbeutel (siehe Tabelle 6 unten) verdünnen. In der Durchstechflasche verbliebene Reste entsorgen.
- Die finale Glofitamab-Konzentration nach Verdünnung muss 0,1 mg/ml bis 0,6 mg/ml betragen.
- Den Infusionsbeutel zum Mischen der Lösung vorsichtig umdrehen, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel auf Partikel inspizieren und gegebenenfalls verwerfen.
- Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte der Inhalt des Infusionsbeutels Raumtemperatur (25 °C) erreicht haben.

Tabelle 6: Verdünnung von Columvi für die Infusion

Zu verabreichende Dosis von Columvi	Größe des Infusionsbeutels	Zu entnehmendes und zu verwerfendes Volumen der 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder der 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) für Injektionszwecke	Menge des hinzuzufügenden Konzentrats von Columvi
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

Da andere Lösungsmittel nicht geprüft wurden, darf Columvi nur mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) oder 4,5-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ist Columvi mit intravenösen Infusionsbeuteln kompatibel, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP) oder PVC-freiem Polyolefin bestehen. Nach Verdünnung mit 4,5-mg/ml-

Natriumchlorid-Injektionslösung (0,45 %) ist Columvi mit intravenösen Infusionsbeuteln aus PVC kompatibel.

Es wurden keine Inkompatibilitäten bei Infusionssets mit Produktkontaktflächen aus Polyurethan (PUR), PVC oder PE und Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon beobachtet. Die Verwendung von Inline-Filtermembranen ist optional.

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für maximal 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 24 Stunden bei 30 °C, gefolgt von einer maximalen Infusionszeit von 8 Stunden, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung beim Anwender und diese sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten, aseptischen Bedingungen vorgenommen.

Entsorgung

Die Durchstechflasche Columvi ist nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.