

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Columvi 2,5 mg infusioonilahuse kontsentraat
Columvi 10 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Columvi 2,5 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks 2,5 ml kontsentraadi viaal sisaldab 2,5 mg glofitamabi (*glofitamabum*, kontsentratsioon 1 mg/ml).

Columvi 10 mg infusioonilahuse kontsentraat

Üks 10 ml kontsentraadi viaal sisaldab 10 mg glofitamabi (*glofitamabum*, kontsentratsioon 1 mg/ml).

Glofitamab on humaniseeritud CD20/CD3-vastane bispetsiifiline monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 2,5 ml Columvi viaal sisaldab 1,25 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 20.

Üks 10 ml Columvi viaal sisaldab 5 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 20.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Värvitu selge lahus, mille pH on 5,5 ja osmolaalsus 270...350 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Columvi monoteraapiana on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakkklümfoomi (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemse ravi liini.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Columvit tohib manustada ainult vähkkasvajate diagnoosimise ja ravi kogemusega tervishoiutöötaja järelevalve all, kellel on käepärast vajalikud meditsiinilised vahendid tsütokiinide vabanemise sündroomist (*cytokine release syndrome*, CRS) ja immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomist (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) põhjustatud raskete reaktsioonide raviks.

Enne Columvi infusiooni 1. ja 2. tsükli ajal peab olema käepärast vähemalt üks totsilizumabi annus CRS-i korral kasutamiseks. Tagada tuleb totsilizumabi lisaannuse kättesaadavus 8 tunni jooksul pärast eelmist totsilizumabi annust (vt lõik 4.4).

Eelravi obinutuzumabiga

Uuringus NP30179 said kõik patsiendid 1. tsükli 1. päeval (7 päeva enne Columviga ravi alustamist) eelravina obinutuzumabi 1000 mg üksikannuse, et vähendada tsirkuleerivate ja lümfoidsete B-rakkude arvu (vt tabel 2, lõik „Hilinenud või vahelejäanud annused“ ja lõik 5.1).

Obinutuzumabi manustati intravenoosse infusioonina kiirusega 50 mg/h. Infusioonikiirust suurendati 50 mg/h kaupa iga 30 minuti järel kuni maksimaalse kiiruseni 400 mg/h.

Täieliku teabe saamiseks obinutuzumabi premedikatsiooni, ettevalmistamise, manustamise ja kõrvaltoimete ravi kohta tuleb lugeda obinutuzumabi ravimiteavet.

Premedikatsioon ja profülaktika

Tsütokiinide vabanemise sündroomi profülaktika

Columvit tuleb manustada hästi hüdreeritud patsientidele. CRS-i vastane soovitatav premedikatsioon (vt lõik 4.4) on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Premedikatsioon enne Columvi infusiooni

Ravitsükkel (päev)	Premedikatsiooni vajavad patsiendid	Premedikatsioon	Manustamine
1. tsükkel (8. päev, 15. päev); 2. tsükkel (1. päev); 3. tsükkel (1. päev)	Kõik patsiendid	Intravenoosne glükokortikosteroid ¹	Lõpetada vähemalt 1 tund enne Columvi infusiooni
		Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Columvi infusiooni
		Antihistamiin ³	
Kõik järgnevad infusioonid	Kõik patsiendid	Suukaudne analgeetikum/antipüreetikum ²	Vähemalt 30 minutit enne Columvi infusiooni
		Antihistamiin ³	
	Patsiendid, kellel tekkis eelmise annuse puhul CRS	Intravenoosne glükokortikosteroid ^{1, 4}	Lõpetada vähemalt 1 tund enne Columvi infusiooni

¹ 20 mg deksametasooni või 100 mg prednisooni/prednisolooni või 80 mg metüülprednisolooni.

² Näiteks 1000 mg paratsetamooli.

³ Näiteks 50 mg difenhüdramiini.

⁴ Kõigi patsientide puhul nõutav manustamine lisaks premedikatsioonile.

Annustamine

Columvi annustamine algab annuse järkjärgulise suurendamise skeemiga (mille eesmärk on vähendada CRS-i riski) kuni soovitatava annuseni 30 mg.

Columvi annuse järkjärgulise suurendamise skeem

Columvit tuleb manustada intravenoosse infusioonina vastavalt annuse järkjärgulise suurendamise skeemile kuni soovitatava annuseni 30 mg (nagu on näidatud tabelis 2) pärast eelravi lõppu obinutuzumabiga 1. tsükli 1. päeval. Iga tsükkel kestab 21 päeva.

Tabel 2. Columvi monoterapia annuse järkjärgulise suurendamise skeem retsivedeerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsientidel

Ravitsükkel, päev		Columvi annus	Infusiooni kestus
1. tsükkel (eelravi ja annuse järkjärguline suurendamine)	1. päev	Eelravi obinutuzumabiga ¹	
	8. päev	2,5 mg	4 tundi ²
	15. päev	10 mg	
2. tsükkel	1. päev	30 mg	2 tundi ³
3. kuni 12. tsükkel	1. päev	30 mg	

¹ Vt „Eelravi obinutuzumabiga“ eespool.

² Patsientide puhul, kellel tekkis CRS Columvi eelmise annuse kasutamisel, võib infusiooni kestust pikendada kuni 8 tunnini (vt lõik 4.4).

³ Raviarsti äranägemisel, kui eelmine infusioon oli hästi talutav. Kui patsiendil tekkis CRS eelmise annuse kasutamisel, peab infusioon kestma 4 tundi.

Patsiendi jälgimine

- Kõiki patsiente tuleb võimaliku CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes jälgida infusiooni ajal ja vähemalt 10 tunni jooksul pärast Columvi esimese annuse (2,5 mg 1. tsükli 8. päeval) infusiooni lõppu (vt lõik 4.8).
- Pärast infusiooni lõppu tuleb jälgida patsiente, kellel tekkis eelmise infusiooni puhul ≥ 2 . astme CRS (vt tabel 3 lõigus 4.2).

Kõiki patsiente tuleb Columvi manustamise järel jälgida CRS-i ja immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) nähtude ja sümptomite suhtes.

Kõiki patsiente tuleb teavitada CRS-i ja ICANS-i riskist, nähtudest ja sümptomitest ning juhendada, et CRS-i ja/või ICANS-i nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb kohe ühendust võtta tervishoiutöötajaga (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Ravi soovitatav kestus Columviga on maksimaalselt 12 tsükli või kuni haiguse progressiooni või ravile allumatu toksilisuse tekkimiseni. Iga tsükkel kestab 21 päeva.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Annuse järkjärgulise suurendamise ajal (iganädalane annustamine):

- Kui pärast eelravi obinutuzumabiga hilineb Columvi 2,5 mg annus üle 1 nädala, tuleb korrata eelravi obinutuzumabiga.
- Kui pärast Columvi 2,5 mg annust või 10 mg annust on Columvi ravivaba periood 2 nädalat kuni 6 nädalat, tuleb korrata Columvi viimast talutavat annust ning jätkata kavandatud annuse järkjärgulist suurendamist.
- Kui pärast Columvi 2,5 mg annust või 10 mg annust on Columvi ravivaba periood üle 6 nädala, tuleb korrata eelravi obinutuzumabiga ja Columvi annuse järkjärgulist suurendamist (vt 1. tsükkel tabelis 2).

Pärast 2. tsükli (30 mg annus):

- Kui Columvi ravivaba periood tsüklite vahel on üle 6 nädala, tuleb korrata eelravi obinutuzumabiga ja Columvi annuse järkjärgulist suurendamist (vt 1. tsükkel tabelis 2) ning seejärel jätkata kavandatud ravitsükli (30 mg annus).

Annuse muutmine

Columvi annuse vähendamine ei ole soovitatav.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi ravi

CRS tuvastatakse kliinilise pildi alusel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni teiste põhjuste suhtes, nagu infektsioonid või sepsis. CRS-i kahtluse korral tuleb seda ravida vastavalt CRS-i ravisoovitustele, mis põhinevad tabelis 3 toodud ASTCT (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*) konsensusklassifikatsioonil.

Tabel 3. ASTCT CRS-i klassifikatsioon ja CRS-i raviuunised

Aste¹	CRS-i ravi	Columvi järgmine ettenähtud infusioon
1. aste Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Kui CRS tekib infusiooni ajal: - katkestada infusioon ja ravida sümptomeid; - pärast sümptomite taandumist alustada infusiooni uuesti aeglasema kiirusega; - kui sümptomid korduvad, tuleb käimasolev infusioon lõpetada. Kui CRS tekib pärast infusiooni: - ravida sümptomeid. Kui CRS kestab rohkem kui 48 tundi pärast sümptomaatilist ravi: - kaaluda kortikosteroidide³ manustamist; - kaaluda totsilizumabi⁴ manustamist. Kui CRS-iga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4.	- Veenduda, et sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne järgmist infusiooni. - Kaaluda aeglasemat infusioonikiirust.²
2. aste Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja/või hüpotensioon, mis ei vaja vasopressoorset ravi, ja/või hüpoksia, mis vajab väikese voolukiirusega hapnikku ninakanüüli kaudu või puhumismeetodil (<i>blow-by</i>)	Kui CRS tekib infusiooni ajal: - lõpetada käimasolev infusioon ja ravida sümptomeid; - manustada kortikosteroidide³; - kaaluda totsilizumabi⁴ manustamist. Kui CRS tekib pärast infusiooni: - rakendada sümptomaatilist ravi; - manustada kortikosteroidide³; - kaaluda totsilizumabi⁴ manustamist. Kui CRS-iga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4.	- Veenduda, et sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne järgmist infusiooni. - Kaaluda aeglasemat infusioonikiirust.² - Jälgida patsiente infusioonijärgselt.^{5,6}
2. astme puhul: totsilizumabi kasutamine Mitte manustada üle kolme totsilizumabi annuse 6-nädalase perioodi jooksul. Kui totsilizumabi ei ole eelnevalt kasutatud või kui viimase 6 nädala jooksul on manustatud üks totsilizumabi annus: - manustada totsilizumabi⁴ esimene annus; - kui 8 tunni jooksul ei ole paranemist ilmnenu, manustada totsilizumabi⁴ teine annus; - pärast totsilizumabi kahe annuse manustamist kaaluda muud tsütokiinivastast ravi ja/või muud immunosuppressantravi. Kui viimase 6 nädala jooksul on manustatud kaks totsilizumabi annust: - manustada ainult üks totsilizumabi⁴ annus; - kui 8 tunni jooksul ei ole paranemist ilmnenu, kaaluda muud tsütokiinivastast ravi ja/või muud immunosuppressantravi.		

Aste ¹	CRS-i ravi	Columvi järgmine ettenähtud infusioon
3. aste Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja/või hüpotensioon, mis vajab vasopressoorset ravi (vasopressiiniga või ilma), ja/või hüpoksia, mis vajab suure voolukiirusega hapnikku ninakanüüli, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu	Kui CRS tekib infusiooni ajal: • lõpetada käimasolev infusioon ja ravida sümptomeid; • manustada kortikosteroide³; • manustada totsilizumabi⁴. Kui CRS tekib pärast infusiooni: • ravida sümptomeid; • manustada kortikosteroide³; • manustada totsilizumabi⁴. Kui CRS-iga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4.	• Veenduda, et sümptomid on taandunud vähemalt 72 tundi enne järgmist infusiooni. • Kaaluda aeglasemat infusioonikiirust.² • Jälgida patsiente infusioonijärgselt.^{5,6} • Kui CRS-i aste ≥ 3 tekib uuesti järgneva infusiooni ajal, peatada infusioon koheselt ja lõpetada alaliselt Columvi kasutamine.
4. aste Palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ja/või hüpotensioon, mis vajab mitut vasopressorit (v.a vasopressiin), ja/või hüpoksia, mis vajab positiivse rõhuga hapniku manustamist (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon)	Kui CRS tekib infusiooni ajal või pärast infusiooni: • lõpetada alaliselt Columvi kasutamine ja ravida sümptomeid; • manustada kortikosteroide³; • manustada totsilizumabi⁴. Kui CRS-iga samal ajal esineb ICANS, vt tabel 4.	

3. ja 4. astme puhul: totsilizumabi kasutamine

Mitte manustada üle kolme totsilizumabi annuse 6-nädalase perioodi jooksul.

Kui totsilizumabi ei ole eelnevalt kasutatud või kui viimase 6 nädala jooksul on manustatud üks totsilizumabi annus:

- manustada totsilizumabi⁴ esimene annus;
- kui 8 tunni jooksul ei ole paranemist ilmnenud või on tekkinud CRS-i kiire progressioon, manustada totsilizumabi⁴ teine annus;
- pärast totsilizumabi kahe annuse manustamist kaaluda muud tsütokiinivastast ravi ja/või muud immunosuppressantravi.

Kui viimase 6 nädala jooksul on manustatud kaks totsilizumabi annust:

- manustada ainult üks totsilizumabi⁴ annus;
- kui 8 tunni jooksul ei ole paranemist ilmnenud või on tekkinud CRS-i kiire progressioon, kaaluda muud tsütokiinivastast ravi ja/või muud immunosuppressantravi.

¹ ASTCT konsensusklassifikatsiooni kriteeriumid (Lee 2019).

² Infusiooni kestust võib pikendada kuni 8 tunnini, nagu on sobiv vastava tsükli puhul (vt tabel 2).

³ Kortikosteroidid (nt 10 mg intravenooset deksametasooni, 100 mg intravenooset prednisolooni, 1...2 mg/kg intravenooset metüülprednisolooni või ekvivalenti ööpäevas).

⁴ Totsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt (mitte ületada 800 mg), nagu manustati uuringus NP30179.

⁵ Uuringus NP30179 tekkis pärast 1. tsükli 15. päeval manustatud Columvi 10 mg annust ≥ 2 . astme CRS 5,2%-l patsientidest ning infusiooni algusest selle avaldumiseni kulunud aja mediaan oli 26,2 tundi (vahemik: 6,7...144,2 tundi).

⁶ Uuringus NP30179 tekkis pärast 2. tsükli 1. päeval manustatud Columvi 30 mg annust ≥ 2 . astme CRS ühel patsiendil (0,8%) ning infusiooni algusest selle avaldumiseni kulunud aeg oli 15,0 tundi.

Immuunsüsteemi efektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) käsitus

ICANS-i esmanähtude ilmnemisel kaaluda lähtuvalt selle tüübist ja raskusastmest toetavat ravi, neuroloogilist hindamist ja Columvi manustamise katkestamist (vt tabel 4). Vältida muud neuroloogiliste sümptomite põhjused. ICANS-i kahtluse korral ravida seda vastavalt tabelis 4 esitatud soovitudele.

Tabel 4. ICANS-i hindamis- ja ravisuunised

Aste ¹	Sümptomid ²	ICANS-i ravi	
		Samaaegne CRS	Samaaegse CRS-ita
1. aste	ICE ³ skoor 7...9 Või teadvusetaseme alanemine ⁴ : reageerib spontaanselt	• Ravida CRS-i tabeli 3 järgi. • Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist arsti äranägemisel.	• Jälgida neuroloogilisi sümptomeid ning kaaluda neuroloogi konsultatsiooni ja hindamist arsti äranägemisel.
		Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni. Epileptiliste hoogude profülaktikaks kaaluda epileptiliste hoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist.	
2. aste	ICE ³ skoor 3...6 või teadvusetaseme alanemine ⁴ : reageerib häälele	• Manustada CRS-i raviks totalsilizumabi tabeli 3 järgi. • Kui pärast totalsilizumabi kasutamise alustamist seisund ei parane, manustada deksametasooni⁵ 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel, kui patsient ei kasuta juba teisi kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.	• Manustada deksametasooni⁵ 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. • Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.
		Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni. Epileptiliste hoogude profülaktikaks kaaluda epileptiliste hoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata.	

Aste ¹	Sümptomid ²	ICANS-i ravi	
		Samaaegne CRS	Samaaegse CRS-ita
3. aste	ICE³ skoor 0...2 või teadvusetaseme alanemine⁴: reageerib üksnes taktilisele stimulatsioonile; või epileptilised hood⁴, kas: • mis tahes kliinilised epileptilised hood (fokaalsed või generaliseerunud), mis lahenevad kiiresti, või • mittekonvulsiivsed epileptilised hood elektroentsefalogrammil (EEG), mis lahenevad sekkumisel; või suurenenud intrakraniaalne rõhk: fokaalne/lokaalne turse neuroradioloogilisel uuringul⁴	• Manustada CRS-i raviks tosilizumabi tabeli 3 järgi. • Lisaks manustada deksametasooni⁵ 10 mg intravenoosselt koos tosilizumabi esimese annusega ja korrata annust iga 6 tunni järel, kui patsient ei kasuta juba teisi kortikosteroide. Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.	• Manustada deksametasooni⁵ 10 mg intravenoosselt iga 6 tunni järel. • Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada.
		Katkestada ravi Columviga kuni ICANS-i taandumiseni. Kui ICANS-i 3. astme juhtum ei taandu 7 päeva jooksul, kaaluda Columvi manustamise püsivat lõpetamist. Epileptiliste hoogude profülaktikaks kaaluda epileptiliste hoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata.	

Aste ¹	Sümptomid ²	ICANS-i ravi	
		Samaaegse CRS	Samaaegse CRS-ita
4. aste	ICE³ skoor 0 või teadvusetaseme alanemine⁴, kas: • patsient ei reageeri või reageerib äratamisel vaid jõulisele või korduval taktiilsele stiimulile või • stuupor või kooma; või epileptilised hood⁴, kas: • eluohtlik pikaajaline epileptiline hoog (> 5 min) või • korduvad kliinilised või elektrilised epileptilised hood ilma vahepeal algtasemele taandumata; või motoorsed leiud⁴: • süvafokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees; või suurenenud koljusisene rõhk / ajuturse⁴, koos selliste nähtude/sümptomitega, nagu: • difuusne ajuturse neuroradioloogilisel uuringul või • detserebraalne või dekortikaalne kehaasend või • VI kraniaalnärvi paralüüs või • papillödeem või • Cushingi triaad	• Manustada CRS-i raviks tosilizumabi tabeli 3 järgi. • Nagu eespool kirjeldatud või kaaluda metüülprednisolooni intravenooset manustamist annuses 1000 mg ööpäevas koos tosilizumabi esimese annusega ja jätkata metüülprednisolooni 1000 mg ööpäevas intravenooselt 2 või enama päeva jooksul.	• Manustada deksametasooni⁵ 10 mg intravenooselt iga 6 tunni järel. • Jätkata deksametasooni kasutamist kuni kõrvaltoime taandumiseni 1. astmele või alla selle ning seejärel ravi järk-järgult lõpetada. • Teise võimalusena kaaluda metüülprednisolooni manustamist annuses 1000 mg ööpäevas intravenooselt kolme päeva jooksul; kui sümptomid taanduvad, ravida eespool kirjeldatud viisil.
		Lõpetada ravi Columviga. Epileptiliste hoogude profülaktikaks kaaluda epileptiliste hoogude vastaste mittesedatiivsete ravimite (nt levetiratsetaam) manustamist. Vajaduse korral kaaluda neuroloogi ja teiste spetsialistide konsultatsiooni, et patsienti täiendavalt hinnata. Suurenenud koljusisese rõhu / ajuturse korral vt tervishoiuasutuste ravisuunised.	

¹ ASTCT konsensusliku hindamise kriteeriumid ICANS-i ravis (Lee 2019).

² Ravi määramisel on aluseks kõige raskem sündmus, mis ei ole tingitud ühestki muust põhjusest.

³ Kui patsient reageerib äratamisele ja suudab läbida **immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud entsefalopaatia (ICE) hindamise**, siis hinnata järgmist:

orienteeritus (teab aastat, kuud, linna, haiglat = 4 punkti);

nimetamine (nimetab 3 objekti, nt osutab kellale, pliiatsile, nõobile = 3 punkti);

täidab korraldusi (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „pange silmad kinni ja näidake keelt“ = 1 punkt);

kirjutamine (suudab kirjutada standardlause = 1 punkt);

tähelepanu (loendab täiskümneid vähenevas järjekorras alates 100-st = 1 punkt).

Kui patsient ei ole äratatav ja ICE hindamist ei saa teha (ICANS-i 4. aste) = 0 punkti.

⁴ Ei ole seostatav ühegi muu põhjusega.

⁵ Kõigi deksametasooni manustamise viidete puhul on mõeldud deksametasooni või selle ekvivalenti.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin kõrgem normi ülemisest piirist [*upper limit of normal*, ULN] kuni $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või aspartaadi aminotransferaas [ASAT] $> \text{ULN}$) ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Columvi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30 kuni $< 90 \text{ ml/min}$) ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Columvi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Columvi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Columvi on ainult intravenoosseks manustamiseks.

Enne intravenooset manustamist peab tervishoiutöötaja Columvit lahjendama, kasutades aseptilist tehnikat. Ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonina selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu.

Columvit ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Columvi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, obinutuzumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Obinutuzumabi vastunäidustused on toodud obinutuzumabi ravimiteabes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

CD20-negatiivne haigus

Olemas on piiratud andmed Columviga ravi saavate CD20-negatiivse DLBCL-iga patsientide kohta ning on võimalik, et CD20-negatiivse DLBCL-iga patsientide puhul võib ravist saadav kasu olla väiksem kui CD20-positiivse DLBCL-iga patsientidel. Arvesse tuleb võtta Columviga seotud võimalikke riske ja kasu CD20-negatiivse DLBCL-iga patsientide ravimisel.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Columvit saavatel patsientidel on teatatud CRS-i, sealhulgas eluohtlike reaktsioonide tekkest (vt lõik 4.8).

CRS-i kõige sagedamad ilmingud olid pürekia, tahhükardia, hüpotensioon, külmavärinad ja hüpoksia. Infusiooniga seotud reaktsioonid ei pruugi olla kliiniliselt eristatavad CRS-i ilmingutest.

CRS-i juhud tekkisid enamasti pärast Columvi esimest annust. Pärast Columvi kasutamist on teatatud aktiivsuse suurenemistest maksafunktsiooni testides (ASAT jaalaniini aminotransferaas [ALAT] $> 3 \times \text{ULN}$ ja/või üldbilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$) samaaegselt CRS-iga (vt lõik 4.8).

Uuringus NP30179 said patsiendid eelravi obinutuzumabiga 7 päeva enne Columviga ravi alustamist ning patsiendid peavad saama premedikatsiooni antipüreetikumi, antihistamiini ja glükokortikosteroidiga (vt lõik 4.2).

Enne Columvi infusiooni 1. ja 2. tsükli ajal peab olema käepärast vähemalt üks totalsilizumabi annus CRS-i korral kasutamiseks. Tagada tuleb totalsilizumabi lisaannuse kättesaadavus 8 tunni jooksul pärast eelmist totalsilizumabi annust.

Patsiente tuleb jälgida kõigi Columvi infusioonide ajal ja vähemalt 10 tunni jooksul pärast esimese infusiooni lõppu. Täielik teave jälgimise kohta on toodud lõigus 4.2. Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid kohest arstiabi, kui neil tekivad mis tahes ajal CRS-i nähud või sümptomid (vt „Patsiendi kaart“ allpool).

Patsiente tuleb hinnata palaviku, hüpoksia ja hüpotensiooni teiste põhjuste, nagu infektsioonide või sepsise, suhtes. CRS-i peab ravima patsiendi kliinilise pildi alusel ja vastavalt tabelis 3 toodud CRS-i ravisuunistele (lõik 4.2).

Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

Pärast ravi Columviga on esinenud immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) tõsiseid juhtumeid, mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega (vt lõik 4.8).

ICANS võib tekkida samal ajal CRS-iga, CRS-i sümptomite taandumise järel või ilma CRS-ita. ICANS-i kliinilised nähud ja sümptomid võivad olla muu hulgas segasus, vähenenud teadvusetase, desorientatsioon, epileptilised hood, afaasia ja düsgraafia.

Patsiente tuleb pärast Columvi manustamist jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe ravida. Patsientidele tuleb soovitada, et nad pöörduksid millal tahes nähtude või sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole (vt allpool *Patsiendi kaart*).

ICANS-i esimeste nähtude või sümptomite ilmnemisel ravida tabelis 4 esitatud ICANS-i ravisuuniste järgi. Ravi Columviga tuleb katkestada või püsivalt lõpetada vastavalt soovitusel.

Patsiendi kaart

Ravimit määrav arst peab teavitama patsienti CRS-i ja ICANS-i riskist ning CRS-i ja ICANS-i nähtudest ja sümptomitest. Patsiente tuleb juhendada, et CRS-i ja ICANS-i nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsida kohest arstiabi. Patsientidele tuleb anda patsiendi kaart ja juhendada, et kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda. Sellel kaardil on kirjas CRS-i ja ICANS-i sümptomid, mille tekkimise korral peab patsient otsima kohest arstiabi.

Koostoimed CYP450 substraatidega

Columvi ravi alustamisega seotud esialgne tsütokiinide vabanemine võib pärssida CYP450 ensüüme ja põhjustada samaaegselt manustatavate ravimite kontsentratsioonide kõikumist. Columviga ravi alustamisel tuleb jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatidega ravi saavaid patsiente,

sest samaaegselt manustatavate ravimite kontsentratsioonide kõikumine võib põhjustada toksilisust, toime kadumist või kõrvaltoimeid (vt lõik 4.5).

Tõsised infektsioonid

Columviga ravi saanud patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid (nagu sepsis ja pneumoonia) (vt lõik 4.8).

Columvit ei tohi manustada aktiivse infektsiooniga patsientidele. Tuleb rakendada ettevaatust, kui Columvi kasutamist kaalutakse patsientidel, kellel on anamneesis krooniline või korduv infektsioon, kellel on infektsioonide suhtes vastuvõtlikkust suurendavad seisundid või kes on saanud märkimisväärset eelnevat immunosupressiivset ravi. Patsiente tuleb jälgida enne ja pärast Columvi manustamist võimalike bakteriaalsete ja seeninfektsioonide ning uute või reaktiveerunud viirusinfektsioonide tekkimise suhtes ning neid vastavalt ravida.

Aktiivse infektsiooni olemasolul tuleb Columvi kasutamine ajutiselt katkestada kuni infektsiooni paranemiseni. Patsiente tuleb juhendada, et infektsioonile viitavate nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb otsida arstiabi.

Ravi ajal Columviga on teatatud febrilsest neutropeeniast. Febrilse neutropeeniaga patsiente tuleb hinnata infektsiooni esinemise suhtes ja neid kiiresti ravida.

Kasvaja ägenemisreaktsioon

Columvit saavatel patsientidel on teatatud kasvaja ägenemisreaktsiooni tekkest (vt lõik 4.8). Ilminguteks olid piirdunud valu ja turse.

Kooskõlas Columvi toimemehhanismiga on kasvaja ägenemisreaktsioon tõenäoliselt tingitud T-rakkude sissevoolust kasvaja paikmetesse Columvi manustamise järgselt ja see võib meenutada kasvaja progressiooni. Kasvaja ägenemisreaktsioon ei tähenda ravitoime kadumist ega kujuta endast kasvaja progressiooni.

Kasvaja ägenemisreaktsiooni spetsiifilisi riskifaktoreid ei ole tuvastatud, kuid kasvaja ägenemisreaktsiooni tagajärjel tekkinud massiefekti tõttu on seisundi halvenemise risk suurenenud patsientidel, kelle suuremahulised kasvajakud paiknevad hingamisteede ja/või elutähtsate organite vahetus läheduses. Columviga ravi saavaid patsiente on soovitatav jälgida ja hinnata kasvaja ägenemisreaktsiooni suhtes kriitilistes anatoomilistes piirkondades ning kliinilise näidustuse korral ravida. Kasvaja ägenemisreaktsiooni raviks võib kaaluda kortikosteroide ja valuvaigisteid.

Tuumori lüüsi sündroom

Columvit saavatel patsientidel on teatatud tuumori lüüsi sündroomi (*tumour lysis syndrome*, TLS) tekkest (vt lõik 4.8). Tuumori lüüsi sündroomi tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on suur kasvajakoomus, kiiresti proliferuivad kasvajakud, neerufunktsiooni häired või dehüdratsioon.

Ohustatud patsiente tuleb hoolikalt jälgida vastavate laboratoorsete analüüsides ja kliiniliste uuringute abil elektrolüütide staatuse, hüdratsiooni ja neerufunktsiooni osas. Enne eelravi obinutuzumabiga ja enne Columvi infusiooni tuleb kaaluda sobivat profülaktilist hüperurikeemiavastast ravi (nt allopurinool või rasburikaas) ja adekvaatset hüdratsiooni.

TLS-i ravi võib hõlmata intensiivset hüdratsiooni, elektrolüütide tasakaalu häirete korrigeerimist, hüperurikeemiavastast ravi ja toetavat ravi.

Immuniseerimine

Columvi kasutamise ajal või selle järel elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust ei ole uuritud. Ravi ajal Columviga ei ole soovitatav manustada elusvaktsiine.

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 1,25 mg polüsorbaat 20 ühes 2,5 ml viaalis ja 5 mg polüsorbaat 20 ühes 10 ml viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ei ole oodata koostoimeid Columviga tsütokroom P450 ensüümide, teiste metaboliseerivate ensüümide või transporterite vahendusel.

Columviga ravi alustamisega seotud esialgne tsütokiinide vabanemine võib pärssida CYP450 ensüüme. Suurim risk ravimite koostoimete tekkeks on ühe nädala jooksul pärast Columvi esimest ja teist annust (mis manustatakse 1. tsükli 8. ja 15. päeval) patsientidel, kes saavad samaaegselt kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraate (nt varfariin, tsüklosporiin). Columviga ravi alustamisel tuleb jälgida kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraate saavaid patsiente.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal Columviga ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast Columvi viimast annust.

Rasedus

Columvi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel ei ole reproduktsoonitoksilisuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Glofitamab on immunoglobuliin G (IgG). IgG läbib teadaolevalt platsentat. Toimemehhanismi põhjal põhjustab glofitamab rasedale manustatuna tõenäoliselt loote B-rakkude arvu vähenemist.

Columvit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Columvit saavaid naissoost patsiente tuleb teavitada võimalikust lootekahjustusest. Naissoost patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid rasestumisel ühendust raviarstiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas glofitamab eritub rinnapiima. Glofitamabi mõju rinnapiima produktsioonile või selle esinemist rinnapiimas ei ole uuritud. Inimese IgG esineb teadaolevalt rinnapiimas. Glofitamabi võimalik imendumine ja kõrvaltoimete teke rinnapiimaga toidetaval lapsel ei ole teada. Naisi tuleb juhendada, et nad lõpetaksid rinnaga toitmise ravi ajaks Columviga ja 2 kuuks pärast Columvi viimast annust.

Fertiilsus

Inimestelt saadud fertiilsusandmed puuduvad. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid, mis hindaksid glofitamabi mõju fertiilsusele, läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Columvi mõjutab oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

ICANS-i tekke võimaluse tõttu on Columvit saavatel patsientidel teadvusetaseme vähenemise risk (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid 48 tunni jooksul pärast esimest kahte annust annuse järkjärgulise suurendamise skeemis ja mis tahes ICANS-i sümptomite (segasus, desorientatsioon, vähenenud teadvusetase) ja/või CRS-i sümptomite (pürekia, tahhükardia, hüpotensioon, külmavärinad, hüpoksia) ägenemise etapis kuni sümptomite taandumiseni (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) olid tsütokiinide vabanemise sündroom, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja lööve.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, millest teatati $\geq 2\%$ -l patsientidest, olid tsütokiinide vabanemise sündroom (22,1%), sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%), kasvaja ägenemisreaktsioon (3,4%), COVID-19 pneumoonia (2,8%), febrilne neutropeenia (2,1%), neutropeenia (2,1%) ja pleuraefusioon (2,1%).

Kõrvaltoime tõttu lõpetati ravi Columviga alaliselt 5,5%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis viisid ravi alalise lõpetamiseni Columviga, olid COVID-19 (1,4%) ja neutropeenia (1,4%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed, mis ilmnedid retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsientidel, kes said uuringus NP30179 Columvi monoterapiat ($n = 145$). Saadud Columvi ravitsükli arvu mediaan oli 5 (vahemik: 1...13 tsükli).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi. Kasutatud on järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Columvi monoterapiat saanud retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Viirusinfektsioonid ¹	Väga sage	Sage*
	Bakteriaalsed infektsioonid ²	Sage	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioonid ³	Sage	Väga harv**
	Sepsis ⁴	Sage	Sage*
	Alumiste hingamisteede infektsioonid ⁵	Sage	Väga harv**
	Pneumoonia	Sage	Aeg-ajalt
	Kusetee infektsioon ⁶	Sage	Aeg-ajalt
	Seeninfektsioonid ⁷	Sage	Väga harv**
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Kasvaja ägenemisreaktsioon	Väga sage	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia	Väga sage	Väga sage
	Aneemia	Väga sage	Sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage	Sage
	Lümfopeenia	Sage	Sage
	Febriilne neutropeenia ⁸	Sage	Sage
Immuunsüsteemi häired	Tsütokiinide vabanemise sündroom ⁹	Väga sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpofosfateemia	Väga sage	Sage
	Hüpomagneseemia	Väga sage	Väga harv**
	Hüpokaltseemia	Väga sage	Väga harv**
	Hüpokaleemia	Väga sage	Aeg-ajalt
	Hüponatreemia	Sage	Sage
	Tuumori lüüsi sündroom	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund	Sage	Väga harv**
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	Väga harv**
	Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom ¹⁰	Sage	Aeg-ajalt
	Somnolentsus	Sage	Aeg-ajalt
	Treemor	Sage	Väga harv**
	Müeliit ¹¹	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Väga sage	Väga harv**
	Kõhulahtisus	Väga sage	Väga harv**
	Iiveldus	Väga sage	Väga harv**
	Seedetrakti verejooks ¹²	Sage	Sage
	Oksendamine	Sage	Väga harv**
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ¹³	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia	Väga sage	Väga harv**
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage	Sage
	Gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage

* Teatatud on 5. astme reaktsioonidest. Teave tõsiste infektsioonide kohta on toodud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

** 3. kuni 4. astme kõrvaltoimetest ei teatatud.

¹ Sealhulgas COVID-19, COVID-19 pneumoonia, *herpes zoster*, gripp ja silma *herpes zoster*.

² Sealhulgas vaskulaarse seadme infektsioon, bakteriaalne infektsioon, kampülobakterite põhjustatud infektsioon, sapiteede bakteriaalne infektsioon, kuseteede bakteriaalne infektsioon, *Clostridium difficile* infektsioon, *Escherichia* infektsioon ja peritoniit.

³ Sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit, nasofarüngiit, krooniline sinusiit ja riniit.

- ⁴ Sealhulgas sepsis ja septiline šokk.
- ⁵ Sealhulgas alumiste hingamisteede infektsioon ja bronhiit.
- ⁶ Sealhulgas kuseteede infektsioon ja kuseteede *Escherichia* infektsioon.
- ⁷ Sealhulgas söögitoru kandidiaas ja suuõõne kandidiaas.
- ⁸ Sealhulgas febriline neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon.
- ⁹ Põhineb ASTCT konsensusklassifikatsioonil (Lee 2019).
- ¹⁰ ICANS, mis põhineb uuringul Lee (2019), sh unisus, kognitiivne häire, segasusseisund, deliirium ja desorientatsioon.
- ¹¹ Müeliit esines samaaegselt CRS-iga.
- ¹² Sealhulgas seedetrakti verejooks, jämesoole verejooks ja maoverejooks.
- ¹³ Sealhulgas lööve, kihelev lööve, makulopapuloosne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, eksfoliatiivne dermatiit, erüteem, palmaarerüteem, kihelus ja punetav lööve.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiiniide vabanemise sündroom

Uuringus NP30179 tekkis mis tahes astme CRS (ASTCT kriteeriumide põhjal) 67,6%-l patsientidest, millest 1. astme CRS-ist teatati 50,3%-l, 2. astme CRS-ist 13,1%-l, 3. astme CRS-ist 2,8%-l ja 4. astme CRS-ist 1,4%-l patsientidest. CRS tekkis rohkem kui üks kord 32,4%-l (47/145) patsientidest; 36 patsiendil 47-st tekkisid ainult korduvad 1. astme CRS-i juhud. Surmlõppega CRS-i juhte ei esinenud. CRS taandus kõigil patsientidel peale ühe. Üks patsient lõpetas ravi CRS-i tõttu.

CRS-iga patsientidel olid CRS-i kõige sagedamad ilmingud pürekia (99,0%), tahhükardia (25,5%), hüpotensioon (23,5%), külmavärinad (14,3%) ja hüpoksia (12,2%). CRS-iga seotud 3. või suurema astme ilmingud olid hüpotensioon (3,1%), hüpoksia (3,1%), pürekia (2,0%) ja tahhükardia (2,0%).

Mis tahes astme CRS tekkis 54,5%-l patsientidest pärast Columvi esimest 2,5 mg annust 1. tsükli 8. päeval, kus tekkeaja mediaan (infusiooni algusest) oli 12,6 tundi (vahemik: 5,2...50,8 tundi) ja kestuse mediaan 31,8 tundi (vahemik: 0,5...316,7 tundi); 33,3%-l patsientidest pärast 10 mg annust 1. tsükli 15. päeval, kus tekkeaja mediaan oli 26,8 tundi (vahemik: 6,7...125,0 tundi) ja kestuse mediaan 16,5 tundi (vahemik: 0,3...109,2 tundi); ning 26,8%-l patsientidest pärast 30 mg annust 2. tsükli ajal, kus tekkeaja mediaan oli 28,2 tundi (vahemik: 15,0...44,2 tundi) ja kestuse mediaan 18,9 tundi (vahemik: 1,0...180,5 tundi). CRS-ist teatati 0,9%-l patsientidest 3. tsükli ajal ja 2%-l patsientidest pärast 3. tsüklit.

≥ 2. astme CRS tekkis 12,4%-l patsientidest pärast Columvi esimest annust (2,5 mg), kus tekkeaja mediaan oli 9,7 tundi (vahemik: 5,2...19,1 tundi) ja kestuse mediaan 50,4 tundi (vahemik: 6,5...316,7 tundi). Pärast Columvi 10 mg annuse manustamist 1. tsükli 15. päeval vähenes ≥ 2. astme CRS-i esinemissagedus 5,2%-ni patsientidest, kus tekkeaja mediaan oli 26,2 tundi (vahemik: 6,7...144,2 tundi) ja kestuse mediaan 30,9 tundi (vahemik: 3,7...227,2 tundi). Pärast Columvi 30 mg annuse manustamist 2. tsükli 1. päeval tekkis ≥ 2. astme CRS ühel patsiendil (0,8%) tekkeajaga 15,0 tundi ja kestusega 44,8 tundi. Pärast 2. tsüklit ühestki ≥ 2. astme CRS-i juhust ei teatatud.

7 patsiendil (4,8%) 145-st esines maksafunktsiooni testide väärtuste suurenemine (ASAT ja ALAT > 3 × ULN ja/või üldbilirubiin > 2 × ULN), millest teatati samaaegselt CRS-iga (n = 6) või haiguse progressiooniga (n = 1).

25 patsiendist, kellel tekkis pärast Columvi manustamist ≥ 2. astme CRS, said 22 (88,0%) totalsilizumabi, 15 (60,0%) kortikosteroide ja 14 (56,0%) nii totalsilizumabi kui ka kortikosteroide. Kümme patsienti (40,0%) said hapnikku. Kõik 6 patsienti (24,0%), kellel tekkis 3. või 4. astme CRS, said ühte vasopressorit.

Pärast Columvi manustamist patsiendil tekkinud CRS-i tõttu hospitaliseeriti 22,1% patsientidest ja teatatud haiglaravi kestuse mediaan oli 4 päeva (vahemik: 2...15 päeva).

Immuunsüsteemi efektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom

ICANS-ist (sh 3. ja kõrgemast astmest) on teatatud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes teadetes. ICANS-i kõige sagedamad kliinilised nähud olid segasus, vähenenud teadvusetase, desorientatsioon, epileptilised hood, afaasia ja düsgraafia. Olemasolevate andmete põhjal esines enamikul juhtudel neurotoksilisusega samal ajal ka CRS.

Enamiku ICANS-i juhtumite tekkeaeg oli 1...7 päeva; mediaanne aeg oli 2 päeva pärast viimast annust. Ainult vähesed juhtumid tekkisid hiljem kui üks kuu pärast Columviga ravi alustamist.

Tõsised infektsioonid

Uuringus NP30179 teatati tõsistest infektsioonidest 15,9%-l patsientidest. Kõige sagedamad tõsised infektsioonid, millest teatati $\geq 2\%$ -l patsientidest, olid sepsis (4,1%), COVID-19 (3,4%) ja COVID-19 pneumoonia (2,8%). Infektsiooniga seotud surmadest teatati 4,8%-l patsientidest (sepsise, COVID-19 pneumoonia ja COVID-19 tõttu). Neljal patsiendil (2,8%) tekkisid tõsised infektsioonid samaaegselt 3. või 4. astme neutropeeniaga.

Neutropeenia

Neutropeeniast (sh neutrofiilide arvu vähenemine) teatati 40,0%-l patsientidest ja raskest neutropeeniast (3. või 4. aste) 29,0%-l patsientidest. Neutropeenia esmajahu tekkeaja mediaan oli 29 päeva (vahemik: 1...203 päeva). Kauakestev neutropeenia (kestusega üle 30 päeva) tekkis 11,7%-l patsientidest. Enamik neutropeeniaga patsientidest (79,3%) said ravi G-CSF-iga. Febrilsest neutropeeniast teatati 3,4%-l patsientidest.

Kasvaja ägenemisreaktsioon

Kasvaja ägenemisreaktsioonist teatati 11,7%-l patsientidest, sealhulgas 2. astme kasvaja ägenemisreaktsioonist 4,8%-l patsientidest ja 3. astme kasvaja ägenemisreaktsioonist 2,8%-l patsientidest. Teatati kasvaja ägenemisreaktsioonist, mis haaras lümfisõlmesid pea- ja kaelapiirkonnas ning põhjustas valu, ja lümfisõlmesid rindkerepiirkonnas, millega kaasnesid hingelduse sümptomid pleuraefusiooni tekkimise tõttu. Enamik kasvaja ägenemisreaktsiooni juhte (16/17) tekkis 1. tsükli ajal ning pärast 2. tsükli ei teatatud ühestki kasvaja ägenemisreaktsiooni juhust. Mis tahes astme kasvaja ägenemisreaktsiooni tekkeaja mediaan oli 2 päeva (vahemik: 1...16 päeva) ja kestuse mediaan 3,5 päeva (vahemik: 1...35 päeva).

11 patsiendist, kellel tekkis ≥ 2 . astme kasvaja ägenemisreaktsioon, 2 (18,2%) said valuvaigisteid, 6 (54,5%) kortikosteroide ja valuvaigisteid, kaasa arvatud morfiini derivaate, 1 (9,1%) patsient sai kortikosteroide ja antiemeetikume ning 2 (18,2%) patsienti ei vajanud ravi. Kõik kasvaja ägenemisreaktsiooni juhud taandusid, välja arvatud ühel ≥ 2 . astme kasvaja ägenemisreaktsiooniga patsiendil. Ükski patsient ei lõpetanud ravi kasvaja ägenemisreaktsiooni tõttu.

Tuumori lüüsi sündroom

TLS-ist teatati 2 patsiendil (1,4%) ja mõlemal juhul oli tegemist 3. raskusastmega. TLS-i tekkeaja mediaan oli 2 päeva ja kestuse mediaan 4 päeva (vahemik: 3...5 päeva).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes üleannustamise juhtusid ei olnud. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained; teised monoklonaalsed antikehad ja antikeharavimi konjugaadid, ATC-kood: L01FX28

Toimemehhanism

Glofitamab on bispetsiifiline monoklonaalne antikeha, mis seondub bivalentsetl B-rakkude pinnal ekspresseeritud CD20-ga ja monovalentselt T-rakkude pinnal ekspresseeritud CD3-ga T-rakkude retseptorkompleksis. Seondudes üheaegselt CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel, vahendab glofitamab immunoloogilise sünapsi moodustumist koos järgneva T-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni, tsütokiinide sekretsiooni ja tsütolüütiliste valkude vabanemisega, mille tagajärjel tekib CD20-ekspresseerivate B-rakkude lüüs.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringus NP30179 oli 84%-l (84/100) patsientidest enne eelravi obinutuzumabiga B-rakkude arv juba vähenenud (< 70 rakku/ μ l). B-rakkude arvu vähenemine suurenes 100%-ni (94/94) pärast eelravi obinutuzumabiga ja enne Columviga ravi alustamist ning see arv püsis väike ravi jooksul Columviga.

1. tsükli ajal (annuse järkjärguline suurendamine) täheldati IL-6 sisalduse mööduvat suurenemist plasmas 6 tundi pärast Columvi infusiooni, mis püsis 20 tundi pärast infusiooni ja taandus infusioonieelse tasemeni enne järgmist infusiooni.

Südame elektrofüsioloogia

Uuringus NP30179 ilmnis 16-l glofitamabi saanud patsiendil 145-st ravi alustamise järgselt QTc väärtus > 450 ms. Uuri ja luges kliiniliselt oluliseks ühe nimetatud juhtudest. QTc-intervalli pikendamise tõttu ei lõpetanud ravi ükski patsient.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Retsidiveerunud või refraktaarne DLBCL

Columvi hindamiseks retsidiveerunud või refraktaarse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel viidi läbi avatud mitmekeskuseline mitme kohordiga uuring (NP30179). Üheharulises monoterapia DLBCL-i kohordis (n = 108) pidid retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsiendid olema saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi liini, sealhulgas CD20-vastast monoklonaalset antikeha ja antratsükliini. Uuringus osalema ei sobinud FL3b ja Richteri transformatsiooniga patsiendid. Eeldati, et patsientidel on CD20-positiivne DLBCL, kuid biomarkerite sobivus ei olnud kaasamise tingimuseks (vt lõik 4.4).

Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor ≥ 2 , esines oluline kardiovaskulaarne haigus (nagu New Yorgi Südameassotsiatsiooni III või IV klassi südamehaigus, viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkt, ebastabiilsed arütmiaid või ebastabiilne stenokardia), oluline aktiivne kopsuhaigus, neerufunktsiooni halvenemine (kreatiniini kliirens < 50 ml/min koos seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega), immunosupressiivset ravi vajav aktiivne autoimmuunhaigus, aktiivsed infektsioonid (st krooniline aktiivne EBV, äge või krooniline C-hepatiit, B-hepatiit, HIV), progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, praegu esinev või anamneesis kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom või KNS-i haigus, anamneesis makrofaagide aktivatsiooni sündroom / hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, eelnev allogeenne tüvirakkude siirdamine, eelnev elundisiirdamine või maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times$ ULN.

Kõik patsiendid said 1. tsükli 1. päeval eelravi obinutuzumabiga. Patsiendid said 2,5 mg Columvit 1. tsükli 8. päeval, 10 mg Columvit 1. tsükli 15. päeval ja 30 mg Columvit 2. tsükli 1. päeval vastavalt

annuse järkjärgulise suurendamise skeemile. 30 mg Columvi manustamine patsientidele jätkus 3. kuni 12. tsükli 1. päeval. Iga tsükli kestus oli 21 päeva. Patsientide saadud Columvi ravitsüklite arvu mediaan oli 5 (vahemik: 1...13 tsükli), kus 34,7% patsientidest said 8 või enam tsükli ja 25,7% 12 tsükli ravi Columviga.

Ravieelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid järgmised: vanuse mediaan 66 aastat (vahemik: 21...90 aastat), kus 53,7% olid 65-aastased või vanemad ja 15,7% 75-aastased või vanemad, 69,4% meessoost, 74,1% euroopiidse rassi esindajad, 5,6% asiaadid, 0,9% mustanahalised/afroameeriklased ja 5,6% hispaaniakeelsed/latiinod ning ECOG sooritusvõime skoor 0 (46,3%) või 1 (52,8%). Enamikel patsientidel (71,3%) oli mujal klassifitseerimata DLBCL, 7,4%-l oli follikulaarsest lümfoomist transformeerunud DLBCL, 8,3%-l kõrgema astme B-rakuline lümfoom (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL) või muu follikulaarsest lümfoomist transformeerunud histoloogia, 7,4%-l oli HGBCL ja 5,6%-l primaarne mediastinaalne B-rakuline lümfoom (*primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL). Eelnevate raviliinide arvu mediaan oli 3 (vahemik: 2...7); 39,8% patsientidest olid saanud 2 eelnevat raviliini ja 60,2% 3 või enam eelnevat raviliini. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat keemiaravi (kõik patsiendid said alküülivat ravi ja 98,1% patsientidest said antratsükliinravi) ning kõik patsiendid olid saanud ka eelnevat CD20-vastast ravi monoklonaalse antikehaga; 35,2% patsientidest olid saanud eelnevat ravi kimäärse antigeeni retseptoriga (*chimeric antigen receptor*, CAR) T-rakkudega ja 16,7%-le oli tehtud autoloogse tüvirakkude siirdamine. Enamikel patsientidel (89,8%) oli refraktaarne haigus, 60,2%-l primaarne refraktaarne haigus ja 83,3% patsientidest olid refraktaarsed viimase eelnenud ravi suhtes.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli täieliku ravivastuse (*complete response*, CR) määr, mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review committee*, IRC) 2014 Lugano kriteeriumide alusel. Üldise järelkontrolli kestuse mediaan oli 15 kuud (vahemik: 0...21 kuud). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), täieliku ravivastuse kestus (*duration of complete response*, DOCR) ja aeg esimese täieliku ravivastuseni (*time to first complete response*, TFCR), mida hindas IRC.

Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse kokkuvõtte retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Columvi N = 108
Täielik ravivastus	
CR-iga patsiendid, n (%)	38 (35,2)
95% CI	[26,24; 44,96]
Üldine ravivastuse määr	
CR-i või PR-iga patsiendid, n (%)	54 (50,0)
95% CI	[40,22; 59,78]
Täieliku ravivastuse kestus¹	
DOCR-i mediaan, kuud [95% CI]	NE [18,4; NE]
Vahemik, kuud	0 ² ...20 ²
12 kuu DOCR, % [95% CI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Ravivastuse kestus⁴	
Kestuse mediaan, kuud [95% CI]	14,4 [8,6; NE]
Vahemik, kuud	0 ² ...20 ²
Aeg esimese täieliku ravivastuseni	
TFCR-i mediaan, päevad [95% CI]	42 [41; 47]
Vahemik, päevad	31...308

CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; PR = osaline ravivastus.

Hüpoteesi testimine viidi läbi esmase tulemusnäitaja (IRC-hinnatud CR-i määr) kohta.

¹ DOCR-i defineeriti kui aega esimese täieliku ravivastuse kuupäevast kuni haiguse progressiooni või mis tahes põhjusel surmani.

² Tsenseeritud vaatlusandmed.

³ Juhuvabad määrad põhinevad Kaplani-Meieri hinnangutel.

⁴ DOR-i defineeriti kui aega esimese ravivastuse (PR või CR) kuupäevast kuni haiguse progressiooni või mis tahes põhjusel surmani.

DOR-i puhul oli järelkontrolli mediaan 12,8 kuud (vahemik: 0...20 kuud).

Immunogeensus

Uuringu NP30179 alguses oli ainult kahel patsiendil (0,5%) 418-st negatiivne glofitamabivastaste antikehade leid, mis muutus pärast ravi positiivseks. Glofitamabivastaste antikehadega patsientide piiratud arvu tõttu ei saa teha järeldusi immunogeensususe võimaliku mõju kohta efektiivsusele või ohutusele.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Columviga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta küpsete B-rakuliste kasvajate ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Mittekambrilised analüüsid näitavad, et glofitamabi kontsentratsioon seerumis saavutab maksimaalse taseme (C_{max}) infusiooni lõpus ja väheneb biekspponentsiaalselt. Uuritud annusevahemikus (0,005...30 mg) on glofitamabil lineaarne ja annusega proportsionaalne farmakokineetika, mis on ajast sõltumatu.

Imendumine

Columvit manustatakse intravenoosse infusioonina. Glofitamabi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) saavutati infusiooni lõpus.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist oli tsentraalne jaotusruumala 3,33 l, mis on lähedane seerumi kogumahule. Perifeerne jaotusruumala oli 2,18 l.

Biotransformatsioon

Glofitamabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad erituvad peamiselt katabolismi teel.

Eritumine

Glofitamabi seerumikontsentratsiooni-aja andmeid kirjeldavad kahe kambriga populatsiooni farmakokineetiline mudel ning nii ajast sõltumatu kliirens kui ka ajas muutuv kliirens.

Ajast sõltumatu kliirens oli hinnanguliselt 0,602 l/ööpäevas ja esialgne ajas muutuv kliirens oli 0,396 l/ööpäevas eksponentsiaalse vähenemisega aja jooksul ($K_{des} \sim 0,445/\text{ööpäevas}$). Hinnanguline vähenemise poolväärtusaeg esmasest kogukliirensi väärtusest kuni ainult ajast sõltumatu kliirensini oli hinnanguliselt 1,56 päeva.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on efektiivne poolväärtusaeg lineaarses faasis (st pärast seda, kui ajas muutuva kliirensi osakaal on vähenenud mitteolulise tasemeni) 6,54 ööpäeva (95% CI: 3,74; 9,41).

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud glofitamabi ekspositsiooni erinevusi 65-aastastel ja vanematel patsientidel võrreldes alla 65-aastastega.

Neerukahjustus

Glofitamabi populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et kreatiniini kliirens ei mõjuta glofitamabi farmakokineetikat. Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...< 90 ml/min) patsientidel oli glofitamabi farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatuga. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Columvi kasutamist uuritud.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et kerge maksakahjustus ei mõjuta glofitamabi farmakokineetikat. Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin > ULN kuni $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT > ULN) patsientidel oli glofitamabi farmakokineetika sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidel täheldatuga. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Columvi kasutamist uuritud.

Vanuse, soo ja kehakaalu mõju

Vanuse (21...90 aastat), soo ja kehakaalu (31...148 kg) põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi glofitamabi farmakokineetikas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Glofitamabi kartsinogeense ja mutageense toime tuvastamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Fertiilsus

Glofitamabi toime hindamiseks ei ole loomadel fertiilsusuuringuid läbi viidud.

Reproduktsoonitoksilisus

Loomadel ei ole glofitamabi toime hindamiseks reproduktiooni- ega arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud. Kuna antikehad läbivad esimesel trimestril platsentat vähesel määral, samuti glofitamabi toimemehhanismi (B-rakkude arvu vähenemine, sihtmärgist sõltuv T-rakkude aktivatsioon ja tsütokiinide vabanemine), glofitamabi olemasolevate ohutusandmete ja teiste CD20-vastaste antikehade kohta olemasolevate andmete põhjal on teratogeensuse risk väike. Pikaajaline B-rakkude arvu vähenemine võib viia oportunistliku infektsiooni riski suurenemiseni, mis võib põhjustada loote kaotust. Samuti võib Columvi manustamisega seotud mööduv CRS olla ohuks lootele (vt lõik 4.6).

Süsteemne toksilisus

Makaakide uuringus esinesid loomadel, kellel tekkis pärast glofitamabi intravenoosse üksikannuse (0,1 mg/kg) manustamist ilma obinutuzumabi eelravita raske CRS, erosioonid seedetraktis ja põletikurakkude infiltraadid põrnas ja maksa sinusoidides ning sporaadiliselt mõnedes teistes organites. Need põletikurakkude infiltraadid tekkisid tõenäoliselt sekundaarselt tsütokiinide indutseeritud immuunrakkude aktivatsioonile. Eelravi obinutuzumabiga viis glofitamabi indutseeritud tsütokiinide vabanemise ja seotud kõrvaltoimete vähenemiseni, kuna vähendas B-rakkude arvu perifeerses veres ja lümfoidkoos. See võimaldas makaakidel kasutada kuni 10 korda suuremaid glofitamabi annuseid (1 mg/kg), mille tulemusena saavutatud C_{max} oli kuni 3,74 korda suurem inimesel soovitatava 30 mg annuse järgselt saavutatavast C_{max} -ist.

Kõik glofitamabi puhul täheldatud leiud loeti farmakoloogiliselt vahendatud ja pöörduvateks toimeteks. Üle 4-nädalase kestusega uuringuid läbi ei viidud, sest glofitamab oli makaakidel väga immunogeenne ning viis ekspositsiooni ja farmakoloogilise toime kadumiseni.

Kuna kõik ravitavad retsidiveerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsiendid on varem saanud CD20-vastast ravi, on enamikul neist enne ravi obinutuzumabiga tõenäoliselt madal tsirkuleerivate B-rakkude tase, mis on tingitud eelneva CD20-vastase ravi jääkmõjudest. Seetõttu ei pruugi ilma varasema rituksimabi (või muu CD20-vastase) ravita loomudel täielikult kajastada kliinilist konteksti.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Sahharoos
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

30 kuud.

Intravenoosseks infusiooniks lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud maksimaalselt 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 30 °C, millele järgneb maksimaalne infusiooniaeg 8 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Columvi 2,5 mg infusioonilahuse kontsentraat

2,5 ml infusioonilahuse kontsentraati (butüülkummist) punnkorgiga 6 ml viaalis (värvitu I tüüpi klaas). Pakendis on üks viaal.

Columvi 10 mg infusioonilahuse kontsentraat

10 ml infusioonilahuse kontsentraati (butüülkummist) punnkorgiga 15 ml viaalis (värvitu I tüüpi klaas).

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Columvi lahjendatud lahust võib manustada intravenoosse infusioonina infusioonikotist või -süstlast.

Lahjendamisjuhend

- Columvi ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Enne intravenooset manustamist peab tervishoiutöötaja Columvit lahjendama, kasutades aseptilist tehnikat.
- Columvi viaali tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Columvi on värvitu selge lahus. Kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaal minema visata.
- Tõmmake infusioonikotist steriilse nõela ja süstlaga välja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust tabelis 7 toodud koguses ja visake see minema.
- Tõmmake viaalist steriilse nõela ja süstlaga välja ettenähtud annuseks vajalik kogus Columvi kontsentraati ja lisage see infusioonikotti (vt tabel 7). Viaali alles jäänud ravim tuleb minema visata.
- Glofitamabi lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist peab olema 0,1 mg/ml kuni 0,6 mg/ml.

- Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti aeglaselt, et vältida liigse vahu teket. Mitte loksutada.
- Kontrollige infusioonikotti võõrosakeste esinemise suhtes ja nende esinemisel visake see minema.
- Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu saavutama toatemperatuuri (25 °C).
- Kui Columvit manustatakse infusioonina süstlast, tuleb kogu infusioonikoti sisu tõmmata süstlasse. Teise võimalusena saab perfuusoriga manustatava infusiooniannuse ettevalmistamiseks kasutada liitmikuga kahe süstla meetodit.

Tabel 7. Columvi lahjendamine infusiooniks

Manustatav Columvi annus	Infusioonikoti suurus	9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahuse kogus, mis tuleb välja tõmmata ja minema visata	Lisatav Columvi kontsentradi kogus
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

Manustamine

Manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Manustada intravenoosse infusioonina selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu infusioonikotist või infusioonisüstlast, kasutades mõlemal juhul perfuusorit, maksimaalselt 8 tunni jooksul.

Columvi infusioonikott või -süstal võib tühjaks saada enne soovitatava infusiooniaja täitumist. Et tagada kogu Columvi annuse manustamine, tühjendage infusioonisüsteem, asendades tühjaks saanud Columvi infusioonikoti või -süstla 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust sisaldava infusioonikoti või -süstlaga, mis ühendatakse sama infusioonisüsteemiga. Jätkake infusiooni samal kiirusel, kuni tabelile 2 vastav soovitatav infusiooniaeg on täis saanud.

Sobimatus

Columvi lahjendamiseks tuleb kasutada ainult 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust, sest teisi lahusteid ei ole testitud.

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP) või mitte-PVC polüolefiinist valmistatud infusioonikottidega. 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv PVC-st valmistatud intravenoosse infusiooni kottidega. 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi lahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv PP-st valmistatud süstaldega.

Ei ole täheldatud sobimatust infusioonisüsteemidega, kus ravimiga kokku puutuvate pindade materjaliks on polüüretaan (PUR), PVC, PE, polübutadieen (PBD), polüeeteruretaan (PEU), polükarbonaat (PC), silikoon, polütetrafluoroetüleen (PTFE) või akrüülnitriilbutadienüstüreen (ABS),

ning süsteemisiseste filtermembraanidega, mis on valmistatud polüeetersulfoonist (PES) või polüsulfoonist. Süsteemisiseste filtermembraanide kasutamine on valikuline.

Hävitamine

Columvi viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. juuli 2023
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. mai 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Columvi kasutamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku raviametiga kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Teavituspõhise programmi eesmärk on:

- teavitada arste sellest, et igale patsiendile tuleb anda patsiendi kaart ja tutvustada patsiendile selle sisu, mis hõlmab CRS-i ja ICANS-i sümptomite loetelu, mille tekkimisel peab patsient kiiresti tegutsema, sealhulgas otsima viivitamatult arstiabi;
- CRS-i ja/või ICANS-i sümptomite tekkimisel kutsuda patsiente üles kiiresti tegutsema, sealhulgas otsima viivitamatult arstiabi.
- teavitada arste kasvaja ägenemisreaktsiooni riskist ja selle ilmingutest.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Columvit turustatakse, antakse kõigile tervishoiutöötajatele, kes hakkavad eeldatavasti Columvit välja kirjutama, väljastama või kasutama, tervishoiutöötaja brošüür või võimaldatakse sellele ligipääs. Brošüür sisaldab järgmist:

- kasvaja ägenemisreaktsiooni kirjeldus ning teave selle varajase avastamise, asjakohase diagnoosi ja kasvaja ägenemisreaktsiooni jälgimise kohta;
- meeldetuletus anda igale patsiendile patsiendi kaart, mis sisaldab CRS-i ja ICANS-i sümptomite loetelu, mille tekkimisel peab patsient otsima viivitamatult arstiabi.

Kõigile Columvit saavatele patsientidele antakse patsiendi kaart, mis sisaldab järgmisi põhielemente:

- Columvit välja kirjutanud arsti kontaktandmed;
- CRS-i ja ICANS-i sümptomite loetelu, mille ilmnemisel peab patsient kiiresti tegutsema, sealhulgas otsima viivitamatult arstiabi;
- juhised patsiendile, et patsiendi kaarti tuleb endaga kogu aeg kaasas kanda ja näidata seda igale tema ravis osalevale tervishoiutöötajale (st erakorralise meditsiini tervishoiutöötajad jt);
- teave patsienti ravivatele tervishoiutöötajatele, et ravi Columviga on seotud CRS-i ja ICANS-i tekkeriskiga.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja esitab ajakohastatud kliinilise uuringu aruande vähemalt 2 aasta järelkontrolli andmetega alates uuringu NP30179 esmasesse ohutuspopulatsiooni kaasatud viimase patsiendi ravi lõpust protseduuri EMEA/H/C/005751/0000 raames.	2024. a IV kvartal
Et esitada täiendavaid tõendeid glofitamabi efektiivsuse ja ohutuse kohta DLBCL-i korral, esitab müügiloa hoidja uuringu GO41944 tulemused. See on III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring, mis hindab glofitamabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis gemtsitabiini pluss oksaliplatiiniga võrreldes rituksimabiga kombinatsioonis gemtsitabiini ja oksaliplatiiniga retsivedeerunud või refraktaarse DLBCL-iga patsientidel.	2024. a III kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Columvi 2,5 mg infusioonilahuse kontsentraat
glofitamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 2,5 ml viaal sisaldab 2,5 mg glofitamabi (kontsentratsioon 1 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
2,5 mg/2,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist
Ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1742/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Columvi 2,5 mg steriilne infusioonilahuse kontsentraat
glofitamabum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 mg/2,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Columvi 10 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
glofitamabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 10 mg glofitamabi (kontsentratsioon 1 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
10 mg/10 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist
Ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1742/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Columvi 10 mg steriilne infusioonilahuse kontsentraat
glofitamabum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/10 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Columvi 2,5 mg infusioonilahuse kontsentraat

Columvi 10 mg infusioonilahuse kontsentraat

glofitamab (*glofitamabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
 - Arst annab teile patsiendi kaardi. Lugege seda tähelepanelikult ja järgige sellel toodud juhiseid. Kandke seda patsiendi kaarti alati endaga kaasas.
 - Näidake patsiendi kaarti alati arstile või meditsiiniõele, keda külastate, või kui te pöörduate haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Columvi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Columvi teile manustamist
3. Kuidas Columvit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Columvit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Columvi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Columvi

Columvi on vähiravim, mis sisaldab toimeainet glofitamabi.

Milleks Columvit kasutatakse

Columvit kasutatakse „difuusseks B-suurrakkklümfoomiks“ (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nimetatava vähi raviks täiskasvanutel, kelle vähk:

- on tagasi tulnud (retsidiiveerunud) või
- ei allunud eelnevale ravile.

Difuusne B-suurrakkklümfoom on immuunsüsteemi (organismi kaitsesüsteemi) teatud osa vähk.

- See kahjustab teatud tüüpi vere valgeliblesid, mida nimetatakse „B-rakkudeks“.
- DLBCL-i korral B-rakud paljunevad kontrollimatult ja kogunevad kudedes.

Kuidas Columvi toimib

- Columvis sisalduv toimeaine glofitamab on bispetsiifiline monoklonaalne antikeha, teatud tüüpi valk, mis seondub kahe kindla sihtmärgiga organismis. See seondub kindla valguga B-rakkude, kaasa arvatud B-vähirakkude pinnal ja samuti ühe teise valguga T-rakkude (teist tüüpi vere valgelibled) pinnal. See aktiveerib T-rakud ja põhjustab nende paljunemist, mis omakorda viib B-rakkude, kaasa arvatud vähirakkude lagunemiseni.

2. Mida on vaja teada enne Columvi teile manustamist

Columvit ei tohi teile manustada

- kui olete glofitamabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete allergiline obinutuzumabi suhtes, mis on üks teine ravim, mida manustatakse enne ravi alustamist Columviga (vt ka lõik 3 „Kuidas Columvit manustatakse“), või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, pidage enne Columvi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Columvi teile manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on infektsioon;
- kui teil on kauakestev (krooniline) infektsioon või korduma kippuv (korduv) infektsioon;
- kui teil on või on olnud probleeme neerude, maksa või südamega;
- kui teil on plaanis saada lähitulevikus vaktsiini.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Columvi teile manustamist nõu oma arstiga.

Pöörake tähelepanu tõsistele kõrvaltoimetele.

Mõned Columvi kõrvaltoimed on tõsised ja võivad olla eluohtlikud. Need võivad ilmned mis tahes ajal ravi jooksul Columviga.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib Columvi saamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest. Iga kõrvaltoime sümptomid on loetletud lõigus 4.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroom:** ägenenud põletikuline seisund, mis on seotud T-rakke stimuleerivate ravimitega ja millele on iseloomulikud palavik ning paljude organismi elundite kahjustus. Tsütokiinide vabanemise sündroom ilmneb suurema tõenäosusega esimese tsükli jooksul pärast Columvi manustamist (vt lõik 3 „Kuidas Columvit manustatakse“). Vajalik on hoolikas jälgimine. Enne igat infusiooni võidakse teile manustada ravimeid, mis aitavad vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomiga seotud võimalikke kõrvaltoimeid.
- **Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom:** mõju närvisüsteemile; sümptomid on näiteks segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, epileptilised hood või kirjutamis- ja/või kõnehäired. Vajalik on hoolikas jälgimine.
- **Tuumori lüüsi sündroom:** mõnel inimesel võivad tekkida teatud soolade (näiteks kaalium ja kusihahe) sisalduse kõrvalekalded veres, mida põhjustab vähirakkude kiire lagunemine ravi ajal. Arst või meditsiiniõde teeb vereanalüüse, et kontrollida selle seisundi esinemist. Enne igat infusiooni peate olema saanud piisavalt vedelikku ja teile võidakse anda ravimeid, mis aitavad vähendada suurenenud kusihahe sisaldust. Need võivad aidata vähendada tuumori lüüsi sündroomiga seotud võimalikke kõrvaltoimeid.
- **Kasvaja ägenemisreaktsioon:** reaktsioon teatud ravimitele, mis mõjutavad immuunsüsteemi, mis on/näib olevat sarnane vähi süvenemisega.
- **Infektsioonid:** teil võivad tekkida infektsiooninähud, mis võivad olla erinevad sõltuvalt sellest, millises kehapiirkonnas infektsioon esineb.

Kui teil tekib või arvate, et teil võib esineda mõni ülalloetletud sümptomitest, teatage sellest kohe oma arstile.

Teie arst võib:

- anda teile sümptomite leevendamiseks ja komplikatsioonide vältimiseks teisi ravimeid;

- peatada teie ravi lühiajaliselt või
- lõpetada teie ravi täielikult.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest Columvit ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Columvi

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka käsimüügiravimite ja taimsete ravimite kohta.

Rasedus ja rasestumisvastane kaitse

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Raseduse ajal ei tohi teile Columvit manustada, sest Columvi võib kahjustada teie veel sündimata last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Columviga ja 2 kuu jooksul pärast viimast annust.
- Kui te rasestute ravi ajal Columviga, teatage sellest kohe oma arstile.

Imetamine

Ärge imetage ravi ajal Columviga ja vähemalt 2 kuu jooksul pärast viimast annust, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima ja võib seeläbi kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Columvi võib mõjutada autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või tööriistade või masinate käsitlemise võimet.

Ärge juhtige autot, töötage tööriistade ega masinatega vähemalt 48 tundi pärast esimest kahte Columvi annust või kui teil tekivad immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi sümptomid (nt segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, epileptilised hood või kirjutamis- ja/või kõnehäired) ja/või tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid (nt palavik, kiire südametegevus, pearinglus või joobnud tunne, külmavärinad või hingeldus). Kui teil esinevad sellised sümptomid, vältige neid tegevusi ja võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Lisainfot kõrvaltoimete kohta vt lõik 4.

Columvi sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 1,25 mg polüsorbaat 20 ühes 2,5 ml viaalis ja 5 mg polüsorbaat 20 ühes 10 ml viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Columvit manustatakse

Columvit manustatakse teile vähiravi kogemusega arsti järelevalve all haiglas või kliinikus.

Ravimid, mida manustatakse enne ravi Columviga

- **Seitse päeva enne ravi alustamist Columviga** manustatakse teile teist ravimit obinutuzumabi, et vähendada B-rakkude arvu teie veres.

- **30...60 minutit enne Columvi teile manustamist** võidakse teile anda teisi ravimeid (premedikatsioon), aitamaks vähendada tsütokiinide vabanemise sündroomiga seotud reaktsioone. Need ravimid võivad olla järgmised:
 - kortikosteroid, näiteks deksametasoon;
 - palavikku alandav ravim, näiteks paratsetamool;
 - antihistamiin, näiteks difenhüdramiin.

Kui palju ja kui tihti Columvit manustatakse

Te võite saada kuni 12 ravitsükli Columvit. Iga tsükkel kestab 21 päeva. Esimese kahe tsükli jooksul alustab teie arst ravi Columvi väikese annusega ja suurendab annust järkjärgult täisannuseni.

Tüüpiline manustamisskeem on toodud järgnevalt.

1. tsükkel: see sisaldab eelravi ja kahte Columvi väikest annust 21 päeva jooksul:

- 1. päeval – eelravi obinutuzumabiga;
- 8. päeval – Columvi 2,5 mg algannus;
- 15. päeval – Columvi 10 mg vahepealne annus.

2. tsüklist kuni 12. tsüklini: 21 päeva jooksul manustatakse ainult üks annus:

- 1. päeval – Columvi 30 mg täisannus.

Kuidas Columvit manustatakse ja jälgimine

Columvit tilgutatakse veeni (intravenoosne infusioon). Teie arst kohandab infusiooniks vajalikku aega sõltuvalt teie ravivastusest.

- Teie esimene infusioon manustatakse 4 tunni jooksul. Arst jälgib teid hoolikalt esimese infusiooni ajal ja 10 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Selle eesmärk on jälgida teid tsütokiinide vabanemise sündroomi mis tahes nähtude või sümptomite suhtes.
- Järgnevate infusioonide puhul võib arstil olla vaja teid jälgida pärast infusiooni lõppu. See on vajalik juhul, kui teil esines eelmise annuse puhul mõõdukas või raske tsütokiinide vabanemise sündroom.
- Kui teil ei ole esinenud tsütokiinide vabanemise sündroomi pärast 3 annust, võib arst manustada teile järgmised infusioonid 2 tunni jooksul.

Kui Columvi annus jääb vahele

Kui teil jääb visiit vahele, leppige kohe kokku uue visiidi aeg. Et ravi oleks maksimaalselt tõhus, on väga tähtis, et teil ei jääks ühtegi annust vahele.

Enne ravi lõpetamist Columviga

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga, sest ravi lõpetamisel võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik mis allpool loetletud tõsistest kõrvaltoimetest – te võite vajada erakorralist ravi.

- **Tsütokiinide vabanemise sündroom (väga sage):** sümptomiteks võivad olla näiteks, kuid mitte ainult palavik, kiire südametegevus, pearinglus või joobnud tunne, iiveldus, peavalu, lööve, segasus, külmavärinad, hingeldus.
- **Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (sage):** sümptomid võivad olla näiteks segasus, desorientatsioon, vähenenud tähelepanuvõime, epileptilised hood või kirjutamis- ja/või kõnehäired.
- **Infektsioonid (väga sage):** sümptomiteks võivad olla näiteks, kuid mitte ainult palavik, külmavärinad, hingamisraskus, põletav valu urineerimisel.
- **Kasvaja ägenemisreaktsioon (väga sage):** sümptomiteks võivad olla näiteks, kuid mitte ainult valulikud suurenenud lümfisõlmed, valu rinnus, võimetus vabalt hingata, valu kasvajapaikmes.
- **Tuumori lüüsi sündroom (sage):** sümptomiteks võivad olla näiteks, kuid mitte ainult nõrkus, hingeldus, segasustunne, ebakorrapärane südametegevus, lihaskrambid.

Muud kõrvaltoimed

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest või kui need halvenevad:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- vereanalüüside tulemustes vähenenud:
 - neutrofiilide arv (teatud tüüpi vere valgelibled; neutropeenia), mis võib põhjustada palavikku või infektsiooni mis tahes sümptomeid;
 - vere punaliblede arv (aneemia), mis võib põhjustada väsimust, halba enesetunnet ja kahvatut nahka;
 - vereliistakute arv (teatud tüüpi verelibled; trombotsütopeenia), mis võib põhjustada veritsust või verevalumite teket;
- palavik;
- vereanalüüside tulemustes vähenenud fosfaadi-, magneesiumi-, kaltsiumi- või kaaliumisisaldus;
- lööve;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- viirusinfektsioonid, näiteks kopsupõletik, võõtohat;is;
- peavalu.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- vereanalüüside tulemustes vähenenud naatriumisisaldus, mis võib põhjustada väsimust, lihastõmbusi või -krampe;
- vereanalüüside tulemustes maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiini (veres leiduv kollane aine) sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha või silmavalgete kollasust ja uriini tumenemist;
- bakteriaalsed infektsioonid, näiteks kuseteede infektsioon, kõhupiirkonna infektsioon;
- seennakkus;
- nina- ja kurguinfektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioonid);
- kopsuinfektsioonid, näiteks bronhiit või pneumoonia (alumiste hingamisteede infektsioonid), mis võivad põhjustada palavikku, köha ja hingamisraskust;
- veremürgistus (sepsis), mis võib põhjustada palavikku, külmavärinaid ja segasust;
- vereanalüüside tulemustes vähenenud lümfotsüütide arv (teatud tüüpi vere valgelibled; lümfopenia);
- palavik koos neutrofiilide vähenenud arvuga (febrilne neutropeenia);
- oksendamine;
- mao- või sooleverejooks (seedetrakti verejooks), mis võib põhjustada musta väljaheidet või verd okses;

- segasus;
- värisemine;
- unisus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- seljaaju turse (müeliit), mis võib põhjustada lihasnõrkust või tuimust.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest või kui need halvenevad, teavitage sellest kohe oma arsti.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Columvit säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde vastutab selle ravimi säilitamise ja kasutamata preparaadi nõuetekohase hävitamise eest. Järgnev teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui see on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab võõrosakesi.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Columvi sisaldab

- Toimeaine on glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: üks viaal sisaldab 2,5 milligrammi glofitamabi (2,5 ml kontsentratsioonis 1 mg/ml).
- Columvi 10 mg: üks viaal sisaldab 10 milligrammi glofitamabi (10 ml kontsentratsioonis 1 mg/ml).
- Teised koostisosad on: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, sahharoos, polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi (vt lõik 2 „Columvi sisaldab polüsorbaate“).

Kuidas Columvi välja näeb ja pakendi sisu

Columvi infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat) on värvitu selge lahus klaasviaalis.

Igas Columvi pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел.: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Columvi lahjendatud lahust võib manustada intravenoosse infusioonina infusioonikotist või -süstlast.

Columvit tuleb manustada intravenoosse infusioonina selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu. Seda ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Columvi lahjendamise juhised enne manustamist vt allpool.

Lahjendamisjuhend

- Columvi ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Enne intravenooset manustamist peab tervishoiutöötaja Columvit lahjendama, kasutades aseptilist tehnikat.
- Viaali ei tohi loksutada. Columvi viaali tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Columvi on värvitu selge lahus. Kui lahus on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaal minema visata.
- Tõmmake infusioonikotist steriilse nõela ja süstlaga välja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust tabelis 1 toodud koguses ja visake see minema.
- Tõmmake viaalist steriilse nõela ja süstlaga välja ettenähtud annuseks vajalik kogus Columvi kontsentrati ja lisage see infusioonikotti (vt tabel 1 allpool). Viaali alles jäänud ravim tuleb minema visata.
- Glofitamabi lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist peab olema 0,1 mg/ml kuni 0,6 mg/ml.
- Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti aeglaselt, et vältida liigse vahu teket. Mitte loksutada.
- Kontrollige infusioonikotti võõrosakeste esinemise suhtes ja nende esinemisel visake see minema.
- Enne intravenoosse infusiooni alustamist peab infusioonikoti sisu saavutama toatemperatuuri (25 °C).
- Kui Columvit manustatakse infusioonina süstlast, tuleb kogu infusioonikoti sisu tõmmata süstlasse. Teise võimalusena saab perfuusoriga manustatava infusiooniannuse ettevalmistamiseks kasutada liitmikuga kahe süstla meetodit.

Tabel 1. Columvi lahjendamine infusiooniks

Manustatav Columvi annus	Infusioonikoti suurus	9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahuse kogus, mis tuleb välja tõmmata ja minema visata	Lisatav Columvi kontsentrati kogus
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

Manustamine

Manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

Manustada intravenoosse infusioonina selleks ettenähtud infusioonisüsteemi kaudu infusioonikotist või infusioonisüstlast, kasutades mõlemal juhul perfuusorit, maksimaalselt 8 tunni jooksul.

Columvi infusioonikott või -süstal võib tühjaks saada enne soovitatava infusiooniaja täitumist. Et tagada kogu Columvi annuse manustamine, tühjendage infusioonisüsteem, asendades tühjaks saanud Columvi infusioonikoti või -süstla 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust sisaldava infusioonikoti või -süstlaga, mis ühendatakse sama infusioonisüsteemiga. Jätkake infusiooni samal kiirusel, kuni tabelile 2 vastav soovitatav infusiooniaeg on täis saanud.

Sobimatus

Columvi lahjendamiseks tuleb kasutada ainult 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahust, sest teisi lahusteid ei ole testitud.

9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP) või mitte-PVC polüolefiinist valmistatud infusioonikottidega. 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi süstelahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv PVC-st valmistatud infusioonikottidega.

9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) naatriumkloriidi lahusega lahjendatud Columvi on kokkusobiv PP-st valmistatud süstaldega.

Ei ole täheldatud sobimatust infusioonisüsteemidega, kus ravimiga kokku puutuvate pindade materjaliks on polüuretaan (PUR), PVC, PE, polübutadieen (PBD), polüeteeruretaan (PEU), polükarbonaat (PC), silikoon, polütetrafluoroetüleen (PTFE) või akrüülnitriilbutadieenstüreen (ABS), ning süsteemisestest filtermembraanidega, mis on valmistatud polüetersulfoonist (PES) või polysulfoonist. Süsteemisestest filtermembraanide kasutamine on valikuline.

Intravenoosseks infusiooniks lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud maksimaalselt 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja 24 tunni jooksul temperatuuril 30 °C, millele järgneb maksimaalne infusiooniaeg 8 tundi.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud lahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Hävitamine

Columvi vial on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.