LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Columvi 2,5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Columvi 10 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Columvi 2,5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 2,5 mg glofitamabia pitoisuutena 1 mg/ml.

Columvi 10 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 10 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 10 mg glofitamabia pitoisuutena 1 mg/ml.

Glofitamabi on kaksoisspesifinen humanisoitu monoklonaalinen CD20-/CD3-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-soluissa).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo Columvi-valmistetta sisältää 1,25 mg (0,5 mg/ml) polysorbaattia 20.
Yksi 10 ml:n injektiopullo Columvi-valmistetta sisältää 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbaattia 20.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Väritön, kirkas liuos, jonka pH on 5,5 ja osmolaliteetti on 270–350 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Columvi on tarkoitettu aikuisille potilaille monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon kahden tai useamman systeemisen hoitolinjan jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Columvi-valmisteen saa antaa vain syöpäpotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa, kun saatavilla on asianmukainen lääketieteellinen tuki sytokiinioireyhtymään liittyvien ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) vaikea-asteisten reaktioiden hoitoon.

Ennen 1. ja 2. hoitosyklin Columvi-infuusiota saatavilla on oltava vähintään 1 annos tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän varalta. On varmistettava, että lisäannos tosilitsumabia on saatavilla 8 tunnin kuluessa edellisestä tosilitsumabiannoksesta (ks. kohta 4.4).

Esilääkitys obinututsumabilla

NP30179-tutkimuksessa kaikki potilaat saivat 1. hoitosyklin 1. päivänä (7 päivää ennen Columvi-hoidon aloittamista) esilääkityksenä kerta-annoksen 1000 mg obinututsumabia kiertävien ja lymfoidisten B-solujen määrän vähentämiseksi (ks. taulukko 2, *Annoksen viivästyminen tai saamatta jääminen*, ja kohta 5.1).

Obinututsumabi annettiin infuusiona laskimoon nopeudella 50 mg/h. Infuusionopeutta lisättiin 50 mg/h kerrallaan 30 minuutin välein enintään nopeuteen 400 mg/h.

Ks. obinututsumabin valmistetiedoista tarkat tiedot esilääkityksestä, käyttöön valmistamisesta, annostelusta ja obinututsumabin haittavaikutusten hoidosta.

Esilääkitys ja estohoito

Sytokiinioireyhtymän estohoito
Columvi-valmistetta saavan potilaan pitää olla hyvin nesteytetty. Suositeltu esilääkitys sytokiinioireyhtymän varalta (ks. kohta 4.4) kuvataan taulukossa 1.

Taulukko 1. Esilääkitys ennen Columvi-infuusiota

Hoitosykli (päivä)	Esilääkitystä tarvitsevat potilaat	Esilääkitys	Anto
1. hoitosykli (8. päivä, 15. päivä); 2. hoitosykli (1. päivä); 3. hoitosykli (1. päivä)	Kaikki potilaat	Glukokortikoidi laskimoon[1]	Annon päätyttävä viimeistään 1 tunti ennen Columvi-infuusiota
		Suun kautta otettava kipulääkitys / kuumetta alentava lääkitys[2]	Viimeistään 30 minuuttia ennen Columvi-infuusiota
		Antihistamiini[3]	
Kaikki myöhemmät infuusiot	Kaikki potilaat	Suun kautta otettava kipulääkitys / kuumetta alentava lääkitys[2]	Viimeistään 30 minuuttia ennen Columvi-infuusiota
		Antihistamiini[3]	
	Potilaat, joille ilmaantui sytokiinioireyhtymä edellisen annoksen yhteydessä	Glukokortikoidi laskimoon[1, 4]	Annon päätyttävä viimeistään 1 tunti ennen Columvi-infuusiota

[1] 20 mg deksametasonia tai 100 mg prednisonia/prednisolonia tai 80 mg metyyliprednisolonia.
[2] Esim. 1000 mg parasetamolia.
[3] Esim. 50 mg difenhydramiinia.
[4] Annetaan kaikille potilaille tarvittavan esilääkityksen lisäksi.

Annostus

Columvi-hoito aloitetaan suurentamalla annosta asteittain (step-up-hoito-ohjelma, jonka tarkoituksena on vähentää sytokiinioireyhtymän riskiä) suositeltuun 30 mg:n annokseen.

Columvi-hoito-ohjelma asteittain suurenevin annoksin (step-up-hoito-ohjelma)
Kun 1. hoitosyklin 1. päivänä annettava obinututsumabiesilääkitys on annettu, Columvi annetaan infuusiona laskimoon step-up-hoito-ohjelman mukaisesti, joka johtaa suositeltuun 30 mg:n annokseen (kuten taulukossa 2 esitetään). Yksi hoitosykli on 21 päivää.

Taulukko 2. Columvi-monoterapia step-up-hoito-ohjelman mukaisesti uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastaville potilaille

Hoitosykli, päivä		Columvi-annos	Infuusion kesto
1. hoitosykli (Esilääkitys ja step-up-annos)	1. päivä	Esilääkitys obinututsumabilla[1]	
	8. päivä	2,5 mg	4 tuntia[2]
	15. päivä	10 mg	
2. hoitosykli	1. päivä	30 mg	
3.–12. hoitosykli	1. päivä	30 mg	2 tuntia[3]

[1] Ks. edellä kohta *Esilääkitys obinututsumabilla*.
[2] Potilailla, joille ilmaantui edellisen Columvi-annoksen yhteydessä sytokiinioireyhtymä, infuusion kestoa voidaan pidentää 8 tuntiin saakka (ks. kohta 4.4).
[3] Hoitavan lääkärin harkinnan mukaan, jos potilas sieti edellisen infuusion hyvin. Jos potilaalle ilmaantui edellisen annoksen yhteydessä sytokiinioireyhtymä, infuusion kestona pitää säilyttää 4 tuntia.

Potilaan seuranta
- Kaikkia potilaita on seurattava ensimmäisen Columvi-annoksen (2,5 mg 1. hoitosyklin 8. päivänä) infusoinnin aikana ja vähintään 10 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen mahdollisen sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

- Potilaita, joille ilmaantui edellisen infuusion yhteydessä ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä, pitää seurata infuusion päättymisen jälkeen (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2).

Kaikkia potilaita on seurattava sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) merkkien ja oireiden varalta Columvi-valmisteen annon jälkeen.

Kaikille potilaille on kerrottava sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riskistä sekä niiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on kehotettava ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen heti, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän ja/tai immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto
Columvi-hoitoa suositellaan antamaan enintään 12 hoitosykliä tai kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hallittavissa. Yksi hoitosykli on 21 päivää.

Annoksen viivästyminen tai saamatta jääminen
Step-up-annostuksen aikana (viikoittainen annostus):
- Jos Columvi 2,5 mg -annos viivästyy obinututsumabiesilääkityksen jälkeen yli 1 viikolla, anna uusi obinututsumabiesilääkitys.

- Jos Columvi-hoidossa on 2–6 viikon tauko 2,5 mg:n tai 10 mg:n Columvi-annoksen jälkeen, anna uudestaan viimeisin siedetty Columvi-annos ja jatka sitten suunniteltua step-up-annostusta.

- Jos Columvi-hoidossa on yli 6 viikon tauko 2,5 mg:n tai 10 mg:n Columvi-annoksen jälkeen, anna uusi obinututsumabiesilääkitys ja Columvi-step-up-annos (ks. 1. hoitosykli taulukossa 2).

2. hoitosyklin jälkeen (30 mg:n annos):
- Jos Columvi-hoidossa on hoitosyklien välissä yli 6 viikon tauko, anna uusi obinututsumabiesilääkitys ja Columvi-step-up-annos (ks. 1 hoitosykli taulukossa 2), minkä jälkeen palataan suunniteltuun hoitosykliin (30 mg:n annos).

Annosmuutokset
Columvi-annoksen pienentämistä ei suositella.

Sytokiinioireyhtymän hoito
Sytokiinioireyhtymän tunnistaminen perustuu kliiniseen oireistoon (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilailta pitää tutkia kuumeen, hypoksian ja hypotension muut syyt, kuten infektiot tai sepsis. Jos sytokiinioireyhtymää epäillään, se pitää hoitaa taulukossa 3 mainittujen ASTCT:n (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) konsensusluokitukseen perustuvien sytokiinioireyhtymän hoitosuositusten mukaisesti.

Taulukko 3. ASTCT:n sytokiinioireyhtymän vaikeusasteluokitus ja sytokiinioireyhtymän hoito-ohjeet

Vaikeusaste[1]	**Sytokiinioireyhtymän hoito**	**Seuraavassa suunnitellussa Columvi-infuusiossa**
1. aste Kuume ≥ 38 °C	Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion aikana • keskeytä infuusio ja hoida oireet • kun oireet häviävät, jatka infuusiota hitaammalla antonopeudella • jos oireet uusiutuvat, keskeytä parhaillaan annettava infuusio. Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion jälkeen • hoida oireet. Jos sytokiinioireyhtymä kestää yli 48 h oireiden hoidon jälkeen • harkitse kortikosteroideja[3] • harkitse tosilitsumabia.[4] Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa.	• Varmista, että oireet ovat hävinneet viimeistään 72 tuntia ennen seuraavaa infuusiota. • Harkitse hitaampaa infuusionopeutta.[2]
2. aste Kuume ≥ 38 °C ja/tai hypotensio, joka ei vaadi vasopressoreita, ja/tai hypoksia, joka vaatii pienivirtauksista happihoitoa happiviiksillä tai blow-by-menetelmällä	Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion aikana • keskeytä parhaillaan annettava infuusio ja hoida oireet • anna kortikosteroideja[3] • harkitse tosilitsumabia.[4] Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion jälkeen • hoida oireet • anna kortikosteroideja[3] • harkitse tosilitsumabia.[4]	• Varmista, että oireet ovat hävinneet viimeistään 72 tuntia ennen seuraavaa infuusiota. • Harkitse hitaampaa infuusionopeutta.[2] • Seuraa potilasta infuusion jälkeen.[5, 6]

<table>
<tr><th>Vaikeusaste[1]</th><th>Sytokiinioireyhtymän hoito</th><th>Seuraavassa suunnitellussa Columvi-infuusiossa</th></tr>
<tr><td></td><td>Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">2. aste: tosilitsumabin käyttö
Kuuden viikon jakson aikana saa antaa enintään 3 tosilitsumabiannosta.

Jos tosilitsumabia ei ole aiemmin annettu tai jos edeltävien 6 viikon aikana on annettu 1 tosilitsumabiannos
• anna ensimmäinen tosilitsumabiannos[4]
• jos 8 tunnin kuluessa ei havaita paranemista, anna toinen tosilitsumabiannos[4]
• harkitse 2 tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoista antisytokiinihoitoa ja/tai vaihtoehtoista immunosuppressiivista hoitoa.

Jos edeltävien 6 viikon aikana on annettu 2 tosilitsumabiannosta
• anna vain yksi tosilitsumabiannos[4]
• jos 8 tunnin kuluessa ei ole havaittu paranemista, harkitse vaihtoehtoista antisytokiinihoitoa ja/tai vaihtoehtoista immunosuppressiivista hoitoa.</td></tr>
<tr><td>3. aste
Kuume ≥ 38 °C ja/tai hypotensio, joka vaatii vasopressoria (ja mahdollisesti vasopressiinia), ja/tai hypoksia, joka vaatii suurivirtauksista happihoitoa happiviiksillä, happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla.</td><td>Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion aikana
• keskeytä parhaillaan annettava infuusio, ja hoida oireet
• anna kortikosteroideja[3]
• anna tosilitsumabia.[4]

Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion jälkeen
• hoida oireet
• anna kortikosteroideja[3]
• anna tosilitsumabia.[4]

Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa.</td><td>• Varmista, että oireet ovat hävinneet viimeistään 72 tuntia ennen seuraavaa infuusiota.
• Harkitse hitaampaa infuusionopeutta.[2]
• Seuraa potilasta infuusion jälkeen.[5, 6]
• Jos ≥ 3. asteen sytokiinioireyhtymä uusiutuu seuraavan infuusion yhteydessä, lopeta infuusio heti ja lopeta Columvi-hoito pysyvästi.</td></tr>
<tr><td>4. aste
Kuume ≥ 38 °C ja/tai hypotensio, joka vaatii useita vasopressoreita (mutta ei vasopressiinia), ja/tai hypoksia, joka vaatii ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito).</td><td colspan="2">Jos sytokiinioireyhtymä ilmaantuu infuusion aikana tai sen jälkeen
• lopeta Columvi-hoito pysyvästi, ja hoida oireet
• anna kortikosteroideja[3]
• anna tosilitsumabia.[4]

Taulukossa 4 on tietoa sytokiinioireyhtymästä samanaikaisen ICANS-oireyhtymän kanssa.</td></tr>
<tr><td colspan="3">3. ja 4. aste: tosilitsumabin käyttö
Kuuden viikon jakson aikana saa antaa enintään 3 tosilitsumabiannosta.

Jos tosilitsumabia ei ole aiemmin annettu tai jos edeltävien 6 viikon aikana on annettu 1 tosilitsumabiannos
• anna ensimmäinen tosilitsumabiannos[4]</td></tr>
</table>

Vaikeusaste[1]	Sytokiinioireyhtymän hoito	Seuraavassa suunnitellussa Columvi-infuusiossa
• jos 8 tunnin kuluessa ei havaita paranemista tai sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, anna toinen tosilitsumabiannos[4] • harkitse 2 tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoista antisytokiinihoitoa ja/tai vaihtoehtoista immunosuppressiivista hoitoa. Jos edeltävien 6 viikon aikana on annettu 2 tosilitsumabiannosta • anna vain yksi tosilitsumabiannos[4] • jos 8 tunnin kuluessa ei ole havaittu paranemista tai sytokiinioireyhtymä etenee nopeasti, harkitse vaihtoehtoista antisytokiinihoitoa ja/tai vaihtoehtoista immunosuppressiivista hoitoa.		

[1] Vaikeusastetta koskevat ASTCT:n (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) konsensuskriteerit (Lee 2019).

[2] Infuusion kestoa voidaan pidentää enintään 8 tuntiin sen mukaan, mikä kyseisessä hoitosyklissä soveltuu (ks. taulukko 2).

[3] Kortikosteroidit (esim. 10 mg deksametasonia laskimoon, 100 mg prednisolonia laskimoon, 1–2 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon päivässä tai vastaava hoito).

[4] 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon (enintään 800 mg), kuten NP30179-tutkimuksessa annettiin.

[5] ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä ilmeni NP30179-tutkimuksessa 1. hoitosyklin 15. päivänä annetun 10 mg:n Columvi-annoksen jälkeen 5,2 %:lle potilaista, ja sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 26,2 tuntia infuusion aloittamisesta (vaihteluväli: 6,7–144,2 tuntia).

[6] ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä ilmeni NP30179-tutkimuksessa 2. hoitosyklin 1. päivänä annetun 30 mg:n Columvi-annoksen jälkeen yhdelle potilaalle (0,8 %), ja sen ilmaantumiseen kulunut aika oli 15,0 tuntia infuusion aloittamisesta.

Immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) hallinta
ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien yhteydessä harkitaan sen tyypin ja vaikeusasteen perusteella tukihoitoa, neurologista arviointia ja Columvi-hoidon keskeyttämistä (ks. taulukko 4). Sulje pois muut neurologisten oireiden syyt. Jos on syytä epäillä ICANS-oireyhtymää, sitä hoidetaan taulukon 4 suositusten mukaisesti.

Taulukko 4. ICANS-oireyhtymän vaikeusasteluokitus ja hoito-ohjeet

Vaikeusaste[1]	Oireet[2]	ICANS-oireyhtymän hoito	
		Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	**Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää**
1 . aste	ICE-pisteet: 7–9[3] tai alentunut tajunnan taso[4]: havahtuu tilasta spontaanisti	• Sytokiinioireyhtymän hoito taulukon 3 mukaisesti. • Seurataan neurologisia oireita ja harkitaan neurologista konsultointia ja arviointia lääkärin harkinnan mukaan.	• Seurataan neurologisia oireita ja harkitaan neurologista konsultointia ja arviointia lääkärin harkinnan mukaan.
		Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt. Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi.	
2. aste	ICE-pisteet: 3–6[3] tai alentunut tajunnan taso[4]: havahtuu tilasta	• Annetaan tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti.	• Annetaan deksametasonia[5] 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein.

<table>
<tr><th rowspan="2">Vaikeusaste[1]</th><th rowspan="2">Oireet[2]</th><th colspan="2">ICANS-oireyhtymän hoito</th></tr>
<tr><th>Samanaikainen sytokiinioireyhtymä</th><th>Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää</th></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">reagoimalla ääneen</td><td>• Jos tosilitsumabihoidon aloittamisen jälkeen tila ei parane, annetaan deksametasonia[5] 10 mg laskimoon kuuden tunnin välein, jos muut kortikosteroidit eivät ole jo käytössä. Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</td><td>• Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt.

Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia lisäarviointia varten.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3. aste</td><td rowspan="2">ICE-pisteet: 0–2[3]

tai alentunut tajunnan taso[4]: havahtuu tilasta vain reagoimalla kosketusärsykkeeseen

tai kouristuskohtaukset[4], joko
• kliiniset kouristuskohtaukset, paikalliset tai yleistyneet, jotka häviävät nopeasti, tai
• sähköenkefalografiassa (EEG) näkyvät kouristamattomat kohtaukset, jotka häviävät interventiolla

tai kohonnut kallon sisäinen paine: fokaalinen/paikallinen turvotus neurokuvantamisessa[4]</td><td>• Annetaan tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti.
• Lisäksi annetaan deksametasonia[5] 10 mg suonensisäisesti ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa, ja uusi annos annetaan 6 tunnin välein, jos muita kortikosteroideja ei jo käytetä. Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</td><td>• Annetaan deksametasonia[5] 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein.
• Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Keskeytetään Columvi-hoito, kunnes ICANS-oireyhtymä on hävinnyt.
Jos 3:nnen vaikeusasteen ICANS-tapahtumat eivät parane seitsemän päivän kuluessa, tulee harkita Columvi-hoidon pysyvää lopettamista.

Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia jatkoarviointia varten.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th rowspan="2">Vaikeusaste[1]</th><th rowspan="2">Oireet[2]</th><th colspan="2">ICANS-oireyhtymän hoito</th></tr>
<tr><th>Samanaikainen sytokiinioireyhtymä</th><th>Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää</th></tr>
<tr><td rowspan="2">4. aste</td><td rowspan="2">ICE-pisteet: 0[3]

tai alentunut tajunnan taso[4], ja
• potilas ei virkoa tai tarvitsee virotakseen voimakkaita tai toistuvia kosketusärsykkeitä, tai
• potilas on tajuton tai koomassa

tai kouristuskohtaukset[4], joko
• hengenvaarallisesti pitkittyneet kouristuskohtaukset (> 5 minuuttia) tai
• toistuvat kliiniset tai sähköiset kouristuskohtaukset, joiden välillä ei ole palautumista normaalille tasolle

tai motoriset löydökset[4]:
• syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi

tai kohonnut kallon sisäinen paine / aivoturvotus[4], jonka merkkejä/oireita ovat esimerkiksi
• neurokuvantamisessa havaittava diffuusi aivoturvotus tai
• deserebraatio- tai dekortikaatiotilan asento, tai
• VI aivohermon halvaus, tai
• papilledeema tai
• Cushingin triadi</td><td>• Annetaan tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän hoitoon taulukossa 3 esitetyn mukaisesti.
• Kuten edellä, tai harkitaan metyyliprednisolonin antamista 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon ensimmäisen tosilitsumabiannoksen kanssa, minkä jälkeen jatketaan metyyliprednisolonia 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon kahden tai useamman päivän ajan.</td><td>• Annetaan deksametasonia[5] 10 mg suonensisäisesti kuuden tunnin välein.
• Jatketaan deksametasonin käyttöä, kunnes oireet ovat enintään 1. asteen tasolla, ja pienennetään annosta vähitellen sen jälkeen.
• Vaihtoehtoisesti harkitaan metyyliprednisolonin antamista 1 000 mg vuorokaudessa laskimoon kolmen päivän ajan. Oireiden lievittyessä niitä hoidetaan edellä kuvatulla tavalla.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Columvi-hoito lopetetaan pysyvästi.

Harkitaan ei-sedatiivisia kouristuksen estolääkkeitä (esimerkiksi levetirasetaamia) kouristuskohtausten estämiseksi. Harkitaan tarvittaessa neurologin ja muiden asiantuntijoiden konsultointia lisäarviointia varten. Kohonneessa kallon sisäisessä paineessa tai aivoturvotuksessa noudatetaan paikallisia hoito-ohjeita.</td></tr>
</table>

[1] ICANS-oireyhtymä ASTCT-asteikolla (Lee 2019).
[2] Vakavin tapahtuma (jolla ei ole mitään muuta syytä) määrittelee hoidon.
[3] Jos potilas on virkeä ja kykenevä **Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) -arviointiin,** määritellään
orientaatio (vuosi, kuukausi, kaupunki, sairaala = 4 pistettä)
nimeäminen (3 esineen nimeäminen, joita ovat esim. kello, kynä, painike = 3 pistettä)
ohjeiden noudattaminen (esim. ”nosta kaksi sormea” tai ”sulje silmät ja työnnä kieli ulos” = 1 piste)
kirjoittaminen (kyky kirjoittaa tavanomainen lause = 1 piste
keskittyminen (laskeminen sadasta alaspäin kymmenen numeron välein = 1 piste.

Jos potilas ei ole herätettävissä eikä kykene tekemään ICE-arviota (ICANS-oireyhtymän 4. vaikeusaste) = 0 pistettä.
[4] Ilman muuta tiedossa olevaa syytä.
[5] Kaikki maininnat deksametasonin antamisesta viittaavat deksametasoniin tai vastaavaan valmisteeseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät
65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus > normaalien viitearvojen yläraja [upper limit of normal, ULN] – ≤ 1,5 × ULN tai aspartaattitransaminaasipitoisuus [ASAT] > ULN) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Columvi-valmistetta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL 30 – < 90 ml/min) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Columvi-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Columvi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Columvi on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava Columvi-valmiste aseptista menetelmää noudattaen ennen valmisteen antamista laskimoon. Valmiste on annettava infuusiona laskimoon vain sen antoon tarkoitetun infuusioletkun kautta.

Columvi-valmistetta ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet Columvi-valmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, obinututsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ks. obinututsumabin spesifiset vasta-aiheet obinututsumabin valmistetiedoista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

CD20-negatiivinen tauti

Columvi-hoitoa saavista potilaista, joilla on CD20-negatiivinen diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, on vähän tietoja saatavilla. On mahdollista, että CD20-negatiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavat potilaat saattavat hyötyä hoidosta vähemmän kuin CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavat potilaat. CD20-negatiivista diffuusia

suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavien potilaiden Columvi-hoitoon liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt pitää huomioida.

Sytokiinioireyhtymä

Columvi-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu sytokiinioireyhtymää, mukaan lukien henkeä uhkaavia reaktioita (ks. kohta 4.8).

Sytokiinioireyhtymän yleisimpiä ilmenemismuotoja olivat kuume, takykardia, hypotensio, vilunväristykset ja hypoksia. Infuusioon liittyvät reaktiot eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa sytokiinioireyhtymän ilmenemismuodoista.

Valtaosa sytokiinioireyhtymää koskevista tapahtumista ilmeni ensimmäisen Columvi-annoksen jälkeen. Glofitamabin käytön jälkeen on raportoitu kohonneita maksan toimintakoearvoja (ASAT ja alaniinitransaminaasipitoisuus [ALAT] > 3 × ULN ja/tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > 2 × ULN) samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa (ks. kohta 4.8).

NP30179-tutkimuksessa potilaat saivat obinututsumabiesilääkityksen 7 päivää ennen Columvi-hoidon aloittamista, ja sen lisäksi esilääkityksenä potilaille annettiin myös kuumetta alentavaa lääkettä, antihistamiinia ja jotakin glukokortikoidia (ks. kohta 4.2).

Ennen 1. ja 2. hoitosyklin Columvi-infuusiota saatavilla on oltava vähintään 1 annos tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän varalta. On varmistettava, että lisäannos tosilitsumabia on saatavilla 8 tunnin kuluessa edellisestä tosilitsumabiannoksesta.
Potilaita on seurattava kaikkien Columvi-infuusioiden aikana ja vähintään 10 tuntia ensimmäisen infuusion päättymisen jälkeen. Tarkat tiedot seurannasta, ks. kohta 4.2. Potilaita on kehotettava hakeutumaan heti lääkäriin, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä (ks. jäljempänä *Potilaskortti*).

Potilailta pitää tutkia kuumeen, hypoksian ja hypotension muut syyt, kuten infektiot tai sepsis. Sytokiinioireyhtymä pitää hoitaa potilaan kliinisen oireiston perusteella sekä taulukossa 3 mainittujen sytokiinioireyhtymän hoito-ohjeiden mukaisesti (kohta 4.2).

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä

Columvi-hoidon jälkeen on esiintynyt vakavia immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) tapauksia, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8).

ICANS voi puhjeta samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän oireiden hävittyä tai ilman sytokiinioireyhtymää. ICANSin kliinisiä merkkejä ja oireita voivat olla mm. sekavuus, tajunnantason aleneminen, tietämättömyys ajasta ja paikasta, kouristuskohtaukset, afasia ja dysgrafia.

Potilaita on seurattava ICANSin merkkien ja oireiden varalta Columvin antamisen jälkeen ja tarvittaessa hoidettava viipymättä. Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos merkkejä tai oireita ilmaantuu milloin tahansa (ks. *potilaskortti* jäljempänä).

ICANSin ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmaantuessa potilasta hoidetaan taulukossa 4 annettujen ICANS-ohjeiden mukaisesti. Columvi-hoito on keskeytettävä tai lopetettava pysyvästi suosituksen mukaisesti.

Potilaskortti

Lääkkeen määräävän lääkärin on kerrottava potilaalle sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riskistä sekä sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireista ja löydöksistä. Potilaita on

kehotettava hakeutumaan heti lääkäriin, jos heille ilmaantuu sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireita ja löydöksiä. Potilaille pitää antaa potilaskortti, ja heitä on kehotettava pitämään se aina mukanaan. Kortissa kuvataan sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireet ja kehotetaan hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos niitä ilmaantuu.

Yhteisvaikutukset CYP450:n substraattien kanssa

Columvi-hoidon aloittamiseen liittyvä sytokiinien alkuvaiheen vapautuminen voi suppressoida CYP450-entsyymejä ja johtaa vaihteluihin samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuudessa. Potilaita, jotka Columvi-hoitoa aloitettaessa saavat hoitoa kapean terapeuttisen indeksin CYP450:n substraateilla, pitää seurata, sillä samanaikaisesti annettavien lääkkeiden pitoisuusvaihteluista voi aiheutua toksisuutta, tehon häviämistä tai haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Vakavat infektiot

Columvi-hoitoa saaneille potilaille on ilmaantunut vakavia infektioita (kuten sepsis ja keuhkokuume) (ks. kohta 4.8).

Columvi-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on jokin aktiivinen infektio. Columvi-valmisteen käyttöä on harkittava tarkoin, jos potilaalla on anamneesissa kroonisia tai toistuvia infektioita, infektioille mahdollisesti altistava perussairaus tai jos potilas on saanut aiemmin merkittävää immunosuppressiivista hoitoa. Potilaita on seurattava ennen Columvi-hoitoa ja sen aikana mahdollisten bakteeri- ja sieni-infektioiden sekä uusien tai reaktivoituneiden virusinfektioiden havaitsemiseksi, ja ne on hoidettava asianmukaisesti.

Jos potilaalla on jokin aktiivinen infektio, Columvi-hoito pitää keskeyttää tilapäisesti, kunnes infektio on parantunut. Potilasta pitää neuvoa hakeutumaan lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu infektioon viittaavia oireita tai löydöksiä.

Columvi-hoidon aikana on raportoitu kuumeista neutropeniaa. Potilaat, joilla on kuumeista neutropeniaa, pitää tutkia infektion varalta, ja heidät pitää hoitaa viiveettä.

Tumour flare -reaktio

Columvi-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu tumour flare -reaktioita (ks. kohta 4.8). Sen ilmenemismuotoja olivat paikallinen kipu ja turvotus.

Tumour flare -reaktio on Columvi-valmisteen vaikutusmekanismin perusteella todennäköinen, sillä T-solut siirtyvät Columvi-valmisteen annon jälkeen kasvaimen sijaintikohtaan, mikä voi muistuttaa sairauden etenemistä. Tumour flare -reaktio ei viittaa siihen, että hoito olisi epäonnistunut, eikä se tarkoita kasvaimen etenemistä.

Tumour flare -reaktion spesifisiä riskitekijöitä ei ole tunnistettu, mutta tumour flare -reaktiosta aiheutuvan tautimassavaikutuksen vuoksi voinnin heikkenemisen ja sairastuvuuden riski suurenee potilailla, joilla on suuri kasvainmassa lähellä hengitysteitä ja/tai elintärkeää elintä. Columvi-valmistetta saavia potilaita suositellaan seuraamaan ja heiltä tutkimaan tumour flare -reaktio kriittisistä anatomisista kohdista sekä hoitamaan se siten kuin on kliinisesti aiheellista. Tumour flare -reaktion hoitoon pitää harkita kortikosteroideja ja kipulääkitystä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Columvi-valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on suuri kasvaintaakka, nopeasti kasvavia kasvaimia, munuaisten toimintahäiriö tai elimistön kuivumistila, on tavanomaista suurempi tuumorilyysioireyhtymän riski.

Potilaita, joilla on tällainen riski, pitää seurata tarkoin elektrolyyttistatusta, nesteytystä ja munuaisten toimintaa selvittävillä asianmukaisilla laboratoriokokeilla ja kliinisillä testeillä. Soveltuvia ennalta ehkäiseviä toimenpiteitä virtsahapon muodostumista estävillä lääkkeillä (esim. allopurinoli tai rasburikaasi) ja riittävää nesteytystä pitää harkita ennen obinututsumabiesilääkitystä ja ennen Columvi-infuusiota.

Tuumorilyysioireyhtymän hoito voi käsittää aggressiivisen nesteytyksen, elektrolyyttien poikkeavuuksien korjaamisen, virtsahapon muodostumista estävän hoidon ja tukihoidon.

Immunisaatio

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla annetun immunisaation turvallisuutta Columvi-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Immunisaatiota eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä rokotteilla ei suositella Columvi-hoidon aikana.

Polysorbaatit

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,25 mg polysorbaattia 20 per 2,5 ml:n injektiopullo ja 5 mg polysorbaattia 20 per 10 ml:n injektiopullo, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Columvi-valmisteella ei oletettavasti ole sytokromi P450 -entsyymien, muiden metaboloivien entsyymien ja kuljettajaproteiinien välityksellä ilmeneviä yhteisvaikutuksia.

Columvi-hoidon aloittamiseen alkuvaiheessa liittyvä sytokiinien vapautuminen voi estää CYP450-entsyymien toimintaa. Lääkkeiden välisten yhteisvaikutusten riski on suurin kahden ensimmäisen Columvi-annoksen (eli 1. hoitosyklin 8. päivänä ja 15. päivänä) jälkeisen viikon aikana niillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti CYP450:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. varfariini, siklosporiini). Jos potilas saa Columvi-hoitoa aloitettaessa hoitoa CYP450:n substraateilla, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, potilasta on seurattava.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Columvi-hoidon aikana ja vähintään 2 kuukautta viimeisen Columvi-annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Columvi-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymistoksisuutta koskevia eläinkokeita ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

Glofitamabi on immunoglobuliini G (IgG). IgG:n tiedetään läpäisevän istukan. Raskaana olevalle naiselle annettu glofitamabi todennäköisesti aiheuttaa vaikutusmekanisminsa perusteella sikiölle B-soluvajeen.

Columvi-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Columvi-valmistetta saaville naispotilaille pitää kertoa sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta haitasta. Naispotilasta pitää kehottaa ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos hän tulee raskaaksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö glofitamabi ihmisen rintamaitoon. Glofitamabin vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän ihmisen rintamaitoon. Glofitamabin mahdollista imeytymistä rintaruokittavalla lapsella ja rintaruokittavalle lapselle aiheutuvia mahdollisia haittavaikutuksia ei tunneta. Naisia pitää kehottaa lopettamaan imetys Columvi-hoidon ajaksi ja 2 kuukaudeksi viimeisen Columvi-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Ihmisestä ei ole hedelmällisyyttä koskevia tietoja saatavissa. Glofitamabista hedelmällisyyteen aiheutuvien vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Columvi-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Columvia saavilla potilailla on riski sairastua ICANSiin ja siten riski tajunnan tason alenemiseen (ks. kohta 4.4). Potilaita on ohjeistettava välttämään ajamista tai koneiden käyttöä 48 tunnin ajan molempien kahden ensimmäisen annoksen jälkeen annoksen asteittaisen nostamisen aikana, samoin jos immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän mitkä tahansa oireet alkavat (sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, alentunut tajunnantaso) ja/tai ilmaantuu sytokiinioireyhtymän oireita (kuumetta, takykardiaa, hypotensiota, vilunväristyksiä, hypoksiaa), kunnes oireet häviävät (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 20 %) olivat sytokiinioireyhtymä, neutropenia, anemia, trombosytopenia ja ihottuma.

Yleisimmät ≥ 2 %:lla potilaista raportoidut vakavat haittavaikutukset olivat sytokiinioireyhtymä (22,1 %), sepsis (4,1 %), koronaviruksen (COVID-19) aiheuttama infektio (3,4 %), tumour flare -reaktio (3,4 %), koronaviruksen (COVID-19) aiheuttama keuhkokuume (2,8 %), kuumeinen neutropenia (2,1 %), neutropenia (2,1 %) ja pleuraeffuusio (2,1 %).

Columvi-hoito lopetettiin pysyvästi haittavaikutuksen vuoksi 5,5 %:lla potilaista. Yleisimmät Columvi-hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat COVID-19-infektio (1,4 %) ja neutropenia (1,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Columvi-monoterapiaa NP30179-tutkimuksessa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla (N = 145) esiintyneet haittavaikutukset luetellaan taulukossa 5. Potilaiden saamien Columvi-hoitosyklien määrän mediaani oli 5 (vaihteluväli 1–13 hoitosykliä).

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmien ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Seuraavia yleisyysluokkia käytetään: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Columvi-monoterapiaa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Kaikki vaikeusasteet	3.–4. aste
Infektiot	Virusinfektiot[1]	Hyvin yleinen	Yleinen*
	Bakteeri-infektiot[2]	Yleinen	Yleinen
	Ylähengitysteiden infektiot[3]	Yleinen	Hyvin harvinainen**
	Sepsis[4]	Yleinen	Yleinen*
	Alahengitysteiden infektiot[5]	Yleinen	Hyvin harvinainen**
	Keuhkokuume	Yleinen	Melko harvinainen
	Virtsatieinfektio[6]	Yleinen	Melko harvinainen
	Sieni-infektiot[7]	Yleinen	Hyvin harvinainen**
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tumour flare -reaktio	Hyvin yleinen	Yleinen
Veri ja imukudos	Neutropenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Anemia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Trombosytopenia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Lymfopenia	Yleinen	Yleinen
	Kuumeinen neutropenia[8]	Yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Sytokiinioireyhtymä[9]	Hyvin yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hypomagnesemia	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Hypokalsemia	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Hypokalemia	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
	Hyponatremia	Yleinen	Yleinen
	Tuumorilyysioireyhtymä	Yleinen	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Sekavuustila	Yleinen	Hyvin harvinainen**
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä[10]	Yleinen	Melko harvinainen
	Uneliaisuus	Yleinen	Melko harvinainen
	Vapina	Yleinen	Hyvin harvinainen**
	Myeliitti[11]	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**
	Maha-suolikanavan verenvuoto[12]	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Hyvin harvinainen**
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[13]	Hyvin yleinen	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin harvinainen**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Kaikki vaikeusasteet	3.–4. aste
Tutkimukset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasi-pitoisuus	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus veressä	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut gammaglutamyylitransferaasi-pitoisuus	Yleinen	Yleinen
	Suurentunut bilirubiinipitoisuus veressä	Yleinen	Melko harvinainen
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	Yleinen	Yleinen

* 5. asteen reaktioita on raportoitu. Ks. vakavat infektiot kohdassa *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

** 3.–4. asteen tapahtumia ei raportoitu.

[1] Sisältää seuraavat: COVID-19-infektio, COVID-19-keuhkokuume, vyöruusu, influenssa ja silmänseudun vyöruusu.

[2] Sisältää seuraavat: laskimoon asennetun laitteen infektio, bakteeri-infektio, kampylobakteeri-infektio, bakteeriperäinen sappitieinfektio, bakteeriperäinen virtsatieinfektio, *Clostridium difficile* -infektio, *Escherichia*-infektio ja peritoniitti.

[3] Sisältää seuraavat: ylähengitysteiden infektio, sivuontelotulehdus, nasofaryngiitti, krooninen sivuontelotulehdus ja nuha.

[4] Sisältää seuraavat: sepsis ja septinen sokki.

[5] Sisältää seuraavat: alahengitysteiden infektio ja keuhkoputkitulehdus.

[6] Sisältää seuraavat: virtsatieinfektio ja *Escherichia*-peräinen virtsatieinfektio.

[7] Sisältää seuraavat: ruokatorven kandidiaasi ja sammas.

[8] Sisältää seuraavat: kuumeinen neutropenia ja neutropeeninen infektio.

[9] Perustuu vaikeusastetta koskevaan ASTCT:n konsensusluokitukseen (Lee 2019).

[10] ICANS-tutkimuksessa (Lee, 2019) uneliaisuus, kognitiivinen häiriö, sekavuus, delirium ja tietämättömyys ajasta ja paikasta.

[11] Myeliitti ilmeni samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa.

[12] Sisältää seuraavat: maha-suolikanavan verenvuoto, paksusuolen verenvuoto ja mahalaukun verenvuoto.

[13] Sisältää seuraavat: ihottuma, kutiseva ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti, eksfoliatiivinen dermatiitti, eryteema, palmaarieryteema, kutina ja erytematoottinen ihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

NP30179-tutkimuksessa eri vaikeusasteiden sytokiinioireyhtymää (ASTCT-kriteerien mukaan) ilmaantui 67,6 %:lle potilaista: 1. asteen sytokiinioireyhtymä raportoitiin 50,3 %:lla potilaista, 2. asteen sytokiinioireyhtymä raportoitiin 13,1 %:lla potilaista, 3. asteen sytokiinioireyhtymä raportoitiin 2,8 %:lla potilaista ja 4. asteen sytokiinioireyhtymä raportoitiin 1,4 %:lla potilaista. Sytokiinioireyhtymä ilmaantui useammin kuin kerran 32,4 %:lle (47 potilaalle 145:stä) potilaista; 36 potilaalle 47 potilaasta ilmaantui useita vain 1. asteen sytokiinioireyhtymään liittyviä tapahtumia. Kuolemaan johtaneita sytokiinioireyhtymätapauksia ei ollut. Sytokiinioireyhtymä hävisi yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikilta potilailta. Yksi potilas lopetti hoidon sytokiinioireyhtymän vuoksi.

Potilailla, joille sytokiinioireyhtymä ilmaantui, yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ilmenemismuotoja olivat kuume (99,0 %), takykardia (25,5 %), hypotensio (23,5 %), vilunväristykset (14,3 %) ja hypoksia (12,2 %). 3. asteen tai vaikeampiasteisia sytokiinioireyhtymään liittyviä tapahtumia olivat hypotensio (3,1 %), hypoksia (3,1 %), kuume (2,0 %) ja takykardia (2,0 %).

Minkä tahansa vaikeusasteen sytokiinioireyhtymä ilmaantui 1. hoitosyklin 8. päivänä annetun ensimmäisen 2,5 mg:n Columvi-annoksen jälkeen 54,5 %:lle potilaista, jolloin sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani (infuusion aloittamisesta) oli 12,6 tuntia (vaihteluväli 5,2–50,8 tuntia) ja keston mediaani oli 31,8 tuntia (vaihteluväli 0,5–316,7 tuntia); 1. hoitosyklin 15. päivänä annetun 10 mg:n annoksen jälkeen 33,3 %:lle potilaista, jolloin sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 26,8 tuntia (vaihteluväli 6,7–125,0 tuntia) ja keston mediaani oli 16,5 tuntia (vaihteluväli 0,3–109,2 tuntia), ja 2. hoitosyklissä annetun 30 mg:n annoksen jälkeen 26,8 %:lle potilaista, jolloin sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 28,2 tuntia (vaihteluväli 15,0–44,2 tuntia) ja keston mediaani oli 18,9 tuntia (vaihteluväli 1,0–180,5 tuntia). Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 0,9 %:lla potilaista 3. hoitosyklissä ja 2 %:lla potilaista 3. hoitosyklin jälkeen.

Ensimmäisen Columvi-annoksen (2,5 mg) jälkeen ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä ilmaantui 12,4 %:lle potilaista, ja sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 9,7 tuntia (vaihteluväli 5,2–19,1 tuntia) ja keston mediaani oli 50,4 tuntia (vaihteluväli 6,5–316,7 tuntia). Ensimmäisen hoitosyklin 15. päivänä annetun 10 mg:n Columvi-annoksen jälkeen ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymän ilmaantuvuus väheni 5,2 %:iin potilaista, jolloin sen ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 26,2 tuntia (vaihteluväli 6,7–144,2 tuntia) ja keston mediaani oli 30,9 tuntia (vaihteluväli 3,7–227,2 tuntia). Toisen hoitosyklin 1. päivänä annetun 30 mg:n Columvi-annoksen jälkeen ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä ilmeni yhdellä potilaalla (0,8 %); sen ilmaantumiseen kulunut aika oli 15,0 tuntia ja kesto oli 44,8 tuntia. Toisen hoitosyklin jälkeen ei raportoitu ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymää.

145 potilaasta 7 potilaalla (4,8 %) todettiin kohonneita maksantoimintakokeiden arvoja (ASAT ja ALAT > 3 × ULN ja/tai kokonaisbilirubiinipitoisuus > 2 × ULN), joita raportoitiin samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän (n = 6) tai sairauden etenemisen kanssa (n = 1).

Niistä 25 potilaasta, joille ilmaantui ≥ 2. asteen sytokiinioireyhtymä Columvi-hoidon jälkeen, 22 potilasta (88,0 %) sai tosilitsumabia, 15 potilasta (60,0 %) sai kortikosteroideja ja 14 potilasta (56,0 %) sai sekä tosilitsumabia että kortikosteroideja. Kymmenen potilasta (40,0 %) sai happihoitoa. Kaikki 6 potilasta (24,0 %), joilla oli 3. tai 4. asteen sytokiinioireyhtymä, sai yhtä vasopressoria.

Sairaalahoitoa Columvi-valmisteen annon jälkeen ilmenneen sytokiinioireyhtymän vuoksi tarvitsi 22,1 % potilaista, ja sairaalahoidon keston raportoitu mediaani oli 4 päivää (vaihteluväli 2–15 päivää).

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä
ICANSsta on ilmoitettu kliinisten tutkimusten yhteydessä ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen, mukaan lukien vaikeusaste 3 ja sitä vaikeammat oireet. Yleisimmät ICANS-hoidon kliiniset oireet olivat sekavuus, tajunnan tason aleneminen, tietämättömyys ajasta ja paikasta, kouristuskohtaukset, afasia ja dysgrafia. Saatavilla olevien tietojen perusteella neurologinen toksisuus puhkesi useimmissa tapauksissa samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa.

ICANSin havaittiin alkaneen enimmäkseen 1–7 päivää (mediaani 2 päivää) viimeisimmän annoksen jälkeen. Vain muutaman tapahtuman ilmoitettiin alkaneen yli kuukauden kuluttua Columvin käytön aloittamisesta.

Vakavat infektiot
Vakavia infektioita raportoitiin NP30179-tutkimuksessa 15,9 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia infektioita, joita raportoitiin ≥ 2 %:lla potilaista, olivat sepsis (4,1 %), COVID-19-infektio (3,4 %) ja COVID-19-keuhkokuume (2,8 %). Infektioon liittyvä kuolema raportoitiin 4,8 %:lla potilaista (sepsiksen, COVID-19-keuhkokuumeen ja COVID-19-infektion seurauksena). Neljälle potilaalle (2,8 %) ilmaantui vakavia infektioita samanaikaisesti 3. tai 4. asteen neutropenian kanssa.

Neutropenia
Neutropeniaa (mukaan lukien neutrofiilimäärän vähenemistä) raportoitiin 40,0 %:lla potilaista, ja vaikea-asteista neutropeniaa (3. tai 4. aste) raportoitiin 29,0 %:lla potilaista. Ensimmäisen neutropeniatapahtuman ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 29 päivää (vaihteluväli 1–203 päivää). Pitkittynyttä (yli 30 päivää kestävää) neutropeniaa ilmeni 11,7 %:lle potilaista. Valtaosa

neutropeenisista potilaista (79,3 %) sai hoitona granulosyyttiryhmiä stimuloivaa kasvutekijää (G-CSF). Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 3,4 %:lla potilaista.

Tumour flare -reaktio
Tumour flare -reaktio raportoitiin 11,7 %:lla potilaista, mukaan lukien 2. asteen tumour flare -reaktio 4,8 %:lla potilaista ja 3. asteen tumour flare -reaktio 2,8 %:lla potilaista. Tumour flare -reaktion raportoitiin liittyneen pään ja kaulan imusolmukkeisiin, mikä ilmeni kipuna, sekä rintakehän imusolmukkeisiin, minkä oire oli hengenahdistus pleuraeffuusion kehittymisen vuoksi. Valtaosa tumour flare -tapahtumista (16/17) ilmeni 1. hoitosyklissä eikä 2. hoitosyklin jälkeen raportoitu yhtään tumour flare -tapahtumaa. Tumour flare -reaktion ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2 päivää (vaihteluväli 1–16 päivää) ja sen keston mediaani oli 3,5 päivää (vaihteluväli 1–35 päivää).

Niistä 11 potilaasta, joille ilmaantui ≥ 2. asteen tumour flare -reaktio, 2 potilasta (18,2 %) sai kipulääkitystä, 6 potilasta (54,5 %) sai kortikosteroideja ja kipulääkitystä, mukaan lukien morfiinin johdannaisia, 1 potilas (9,1 %) sai kortikosteroideja ja pahoinvointilääkkeitä ja 2 potilasta (18,2 %) ei tarvinnut hoitoa. Kaikki tumour flare -tapahtumat, paitsi yhden potilaan ≥ 2. asteen tapahtuma, hävisivät. Yksikään potilas ei lopettanut hoitoa tumour flare -reaktion vuoksi.

Tuumorilyysioireyhtymä
Tuumorilyysioireyhtymää raportoitiin 2 potilaalla (1,4 %), ja kumpikin oli vaikeusasteeltaan 3. asteen tapahtuma. Tuumorilyysioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 2 päivää ja sen keston mediaani oli 4 päivää (vaihteluväli 3–5 päivää).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole kokemusta yliannoksesta. Yliannostapauksessa potilasta pitää seurata tarkoin haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireiden hoito on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut monoklonaaliset vasta-aineet ja vasta-ainekonjugoidut lääkkeet, ATC-koodi: L01FX28

Vaikutusmekanismi

Glofitamabi on kaksoisspesifinen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu bivalenttisesti B-solujen pinnalla ilmentyvään CD20-antigeeniin ja monovalenttisesti T-solujen pinnalla ilmentyvän T-solureseptorikompleksin CD3-antigeeniin. Sitoutumalla samanaikaisesti B-solun CD20-antigeeniin ja T-solun CD3-antigeeniin glofitamabi toimii välittäjänä immunologisen synapsin muodostumisessa ja sen jälkeisessä T-solun aktivaatiossa ja proliferaatiossa, sytokiinien erittymisessä ja sytolyyttisten proteiinien vapautumisessa, mistä aiheutuu CD20-antigeenia ilmentävien B-solujen lyysi.

Farmakodynamiikka

NP30179-tutkimuksessa 84 %:lla potilaista (84 potilaalla 100 potilaasta) oli B-soluvaje (< 70 solua/µl) jo ennen obinututsumabiesilääkitystä. Obinututsumabiesilääkityksen jälkeen ennen Columvi-hoidon

aloittamista kaikilla 94 potilaalla (94/94) oli B-soluvajetta ja B-solujen määrä pysyi alhaisena Columvi-hoidon ajan.

1. hoitosyklissä (step-up-annostus) havaittiin IL-6-pitoisuuden suurentuneen plasmassa ohimenevästi 6 tunnin aikapisteessä Columvi-infuusion jälkeen ja se pysyi koholla 20 tunnin aikapisteessä infuusion jälkeen, minkä jälkeen pitoisuus palasi lähtötasolle ennen seuraavaa infuusiota.

Sydämen sähköfysiologia
NP30179-tutkimuksessa 16 potilaalla 145:stä glofitamabille altistuneesta potilaasta jokin lähtötilanteen jälkeinen QTc-arvo oli > 450 ms. Tutkijan arvion mukaan yksi näistä tapauksista katsottiin kliinisesti merkittäväksi. Yhdenkään potilaan hoitoa ei lopetettu QTc-ajan pitenemisen vuoksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma
Columvi-valmistetta arvioitiin avoimessa, usean kohortin monikeskustutkimuksessa (NP30179) uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta B-solulähtöistä non-Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla. Diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa koskeneessa yhden haaran monoterapiakohortissa (n = 108) potilaiden, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, piti olla saanut vähintään kaksi aiempaa systeemistä hoitolinjaa, mukaan lukien monoklonaalista CD20-vasta-ainetta ja jotakin antrasykliinilääkeainetta. Potilaat, joilla oli follikulaarinen lymfooma (FL3b) tai Richterin transformaatio, eivät soveltuneet tutkimukseen mukaan. Potilaiden odotettiin sairastavan CD20-positiivista diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, mutta sisäänotto ei edellyttänyt biomerkkiaineiden sopivuutta (ks. kohta 4.4).

Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla todettiin seuraavia: ECOG-toimintakykyluokka ≥ 2, merkittävä sydän- ja verisuonitauti (kuten New York Heart Association -luokan III tai IV sydänsairaus, sydäninfarkti edeltäneiden 6 kuukauden aikana, epästabiileja sydämen rytmihäiriöitä tai epästabiili angina pectoris), merkittävä aktiivinen keuhkosairaus, heikentynyt munuaisten toiminta (CrCL < 50 ml/min ja seerumin kreatiniinipitoisuus koholla), immunosuppressiivista hoitoa vaativa aktiivinen autoimmuunisairaus, aktiivisia infektioita (eli krooninen aktiivinen Epstein–Barrin virus, akuutti tai krooninen C-hepatiitti, B-hepatiitti, HIV), progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, parhaillaan sairastettava tai anamneesissa oleva keskushermoston lymfooma tai keskushermostosairaus, anamneesissa makrofagiaktivaatio-oireyhtymä / hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, aiemmin tehty allogeeninen kantasolusiirto, aiemmin tehty elinsiirto tai maksan transaminaasipitoisuus ≥ 3 × ULN.

Kaikki potilaat saivat 1. hoitosyklin 1. päivänä esilääkityksenä obinututsumabia. Potilaat saivat step-up-hoito-ohjelman mukaisesti 1. hoitosyklin 8. päivänä 2,5 mg Columvi-valmistetta, 1. hoitosyklin 15. päivänä 10 mg Columvi-valmistetta ja 2. hoitosyklin 1. päivänä 30 mg Columvi-valmistetta. Potilaat jatkoivat hoitoa 30 mg:n Columvi-annoksella 3.–12. hoitosyklin 1. päivänä. Kunkin hoitosyklin pituus oli 21 päivää. Potilaiden saamien Columvi-hoitosyklien määrän mediaani oli 5 (vaihteluväli 1–13 hoitosykliä), ja 34,7 % sai 8 tai useampia hoitosyklejä ja 25,7 % sai Columvi-hoitoa 12 hoitosykliä.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauden ominaisuudet olivat seuraavat: iän mediaani 66 vuotta (vaihteluväli 21–90 vuotta), ja 53,7 % oli 65-vuotiaita tai sitä vanhempia ja 15,7 % oli 75-vuotiaita tai sitä vanhempia; 69,4 % oli miehiä; 74,1 % oli valkoihoisia, 5,6 % oli aasialaisia ja 0,9 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia; 5,6 % oli latinalaisamerikkalaisia; ja ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (46,3 %) tai 1 (52,8 %). Valtaosalla potilaista (71,3 %) oli tarkemmin määrittämätön diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, 7,4 %:lla oli follikulaarisesta lymfoomasta transformoitunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, 8,3 %:lla oli follikulaarisesta lymfoomasta transformoitunut korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma tai muu histologia, 7,4 %:lla oli korkean maligniteettiasteen B-solulymfooma ja 5,6 %:lla oli primaari mediastinaalinen B-solulymfooma. Aiempien hoitolinjojen lukumäärän mediaani oli 3 (vaihteluväli 2–7), ja 39,8 % potilaista oli saanut aiemmin 2 hoitolinjaa ja 60,2 % oli saanut aiemmin 3 tai useampia hoitolinjoja. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin

solunsalpaajahoitoa (kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa alkyloivilla aineilla ja 98,1 % potilaista oli saanut antrasykliinihoitoa), ja kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin hoitoa monoklonaalisella CD20-vasta-aineella; 35,2 % potilaista oli aiemmin saanut CAR-T-soluhoitoa ja 16,7 % potilaista oli saanut autologisen kantasolusiirron. Valtaosalla potilaista (89,8 %) oli hoitoon reagoimaton tauti, 60,2 %:lla potilaista oli ensilinjan hoitoon reagoimaton tauti ja 83,3 %:lla potilaista tauti ei reagoinut viimeisimpään hoitoon.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman arviointitoimikunnan Lugano 2014 – kriteereihin perustuva täydellinen vaste. Seurannan kokonaiskeston mediaani oli 15 kuukautta (vaihteluväli 0–21 kuukautta). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat riippumattoman arviointitoimikunnan arvioima kokonaisvasteluku (ORR), vasteen kesto (DOR), täydellisen vasteen kesto (DOCR) ja ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen kulunut aika (TFCR).

Yhteenveto tehon tuloksista esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Yhteenveto tehosta potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma

Tehon päätetapahtumat	**Columvi** **N = 108**
Täydellinen vaste	
Potilaita, joilla täydellinen vaste, n (%)	38 (35,2)
95 %:n luottamusväli	(26,24–44,96)
Kokonaisvasteluku	
Potilaita, joilla täydellinen vaste tai osittainen vaste, n (%)	54 (50,0)
95 %:n luottamusväli	(40,22–59,78)
Täydellisen vasteen kesto[1]	
Täydellisen vasteen keston mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	NE (18,4–NE)
Vaihteluväli, kk	0[2]–20[2]
12 kuukauden täydellisen vasteen kesto, % (95 %:n luottamusväli)[3]	74,6 (59,19–89,93)
Vasteen kesto[4]	
Keston mediaani, kk (95 %:n luottamusväli)	14,4 (8,6–NE)
Vaihteluväli, kk	0[2]–20[2]
Ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen kulunut aika	
Ensimmäiseen täydelliseen vasteeseen kuluneen ajan mediaani, vrk (95 %:n luottamusväli)	42 (41–47)
Vaihteluväli, vrk	31–308

NE = ei arvioitavissa (not estimable).
Hypoteesitestaus tehtiin ensisijaisesta päätetapahtumasta, joka oli riippumattoman arviointikomitean arvio täydellisen vasteen saaneiden määrästä.
[1] Täydellisen vasteen kestoksi määriteltiin ensimmäisen täydellisen vasteen päivämäärästä sairauden etenemiseen tai mistä tahansa syystä aiheutuneeseen kuolemaan kulunut aika.
[2] Sensuroidut havainnot.
[3] Kaplan-Meierin estimaatteihin perustuva aika ilman tapahtumia.
[4] Vasteen kestoksi määriteltiin ensimmäisen vasteen (osittainen vaste tai täydellinen vaste) päivämäärästä sairauden etenemiseen tai mistä tahansa syystä aiheutuneeseen kuolemaan kulunut aika.

Vasteen keston seuranta-ajan mediaani oli 12,8 kuukautta (vaihteluväli 0–20 kuukautta).

Immunogeenisuus

NP30179-tutkimuksen 418 potilaasta vain kahdelle (0,5 %) potilaalle, joilla ei hoidon alussa ollut anti-glofitamabi-vasta-aineita, kehittyi anti-glofitamabi-vasta-aineita hoidon jälkeen. Koska vain rajallisella määrällä potilailla oli glofitamabin vasta-aineita, ei voida tehdä päätelmiä immunogeenisuuden mahdollisesta vaikutuksesta tehoon tai turvallisuuteen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Columvi-valmisteen käytöstä kypsien B-solukasvainten hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan.
Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Tilamallittomat analyysit osoittavat, että glofitamabipitoisuus seerumissa saavuttaa huippunsa (C_{max}) infuusion lopussa ja pienenee bieksponentiaalisesti. Glofitamabin farmakokinetiikka on lineaarinen ja tutkitulla annosvälillä (0,005–30 mg) suhteessa annokseen sekä riippumaton ajasta.

Imeytyminen

Columvi annetaan infuusiona laskimoon. Glofitamabin huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan infuusion lopussa.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen jakautuminen keskustilaan oli 3,33 l, mikä on lähellä seerumin kokonaistilavuutta. Perifeerinen jakautumistilavuus oli 2,18 l.

Biotransformaatio

Glofitamabin metaboliaa ei ole tutkittu. Vasta-aineet poistuvat elimistöstä pääasiassa kataboloitumalla.

Eliminaatio

Glofitamabin pitoisuus-aikatietoja seerumissa kuvaa populaatiofarmakokineettinen kaksitilamalli ja sekä aikariippumaton puhdistuma että ajan suhteen muuttuva puhdistuma.

Aikariippumattomaksi puhdistumareitiksi arvioitiin 0,602 l/vrk, ja alkuvaiheen ajan suhteen muuttuvaksi puhdistumareitiksi 0,396 l/vrk, joka vähenee ajan kuluessa eksponentiaalisesti (K_{des} ~ 0,445/vrk). Alkuvaiheen kokonaispuhdistuma-arvosta pelkkään aikariippumattomaan puhdistumaan tapahtuvan vähenemän puoliintumisajan estimaatiksi arvioitiin 1,56 vuorokautta.

Lineaarisen vaiheen efektiivinen puoliintumisaika (eli ajan suhteen muuttuvan puhdistuman vähennyttyä merkityksettömäksi) on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 6,54 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 3,74–9,41).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Glofitamabialtistuksessa ei populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella havaittu eroja vähintään 65-vuotiaiden ja alle 65-vuotiaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Glofitamabin populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että kreatiniinipuhdistuma ei vaikuta glofitamabin farmakokinetiikkaan. Glofitamabin farmakokinetiikka oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCL 30 – < 90 ml/min) sairastavilla potilailla samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Columvi-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuta glofitamabin farmakokinetiikkaan. Glofitamabin farmakokinetiikka lievää maksan vajaatoimintaa (kokonaisbilirubiinipitoisuus > ULN – ≤ 1,5 ULN tai ASAT > ULN) sairastavilla potilailla oli samankaltainen kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Columvi-valmistetta ei ole tutkittu keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Iän, sukupuolen ja painon vaikutukset

Glofitamabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä ikään (21–90 vuotta), sukupuoleen ja painoon (31–148 kg) perustuvia eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glofitamabin karsinogeenisuuden ja mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Hedelmällisyys

Glofitamabin vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita.

Lisääntymistoksisuus

Glofitamabin vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia eläinkokeita. Teratogeenisuusriski on vähäinen, mikä perustuu vasta-aineiden vähäiseen siirtymiseen istukan kautta ensimmäisellä tiineyskolmanneksella, glofitamabin vaikutusmekanismiin (B-soluvaje, kohderiippuvainen T-soluaktivaatio ja sytokiinien vapautuminen), saatavissa oleviin glofitamabia koskeviin turvallisuustietoihin ja tietoihin muista CD20-vasta-aineista. Pitkittynyt B-soluvaje voi johtaa lisääntyneeseen opportunististen infektioiden riskiin, mistä saattaa aiheutua keskenmeno. Myös Columvi-valmisteen antoon liittyvä ohimenevä sytokiinioireyhtymä voi olla sikiölle haitallinen (ks. kohta 4.6).

Systeeminen toksisuus

Jaavanmakakeilla tehdyssä tutkimuksessa eläimillä, joille ilmaantui ilman obinututsumabiesilääkitystä laskimoon annetun glofitamabikerta-annoksen (0,1 mg/kg) jälkeen vaikea-asteinen sytokiinioireyhtymä, oli maha-suolikanavan eroosioita sekä tulehdussoluinfiltraatteja pernassa ja maksan sinusoideissa ja satunnaisesti muissa elimissä. Nämä tulehdussoluinfiltraatit johtuivat todennäköisesti sytokiinien indusoimasta immuunisoluaktivaatiosta. Obinututsumabiesilääkitys vähensi glofitamabin indusoimaa sytokiinien vapautumista ja siihen liittyviä haittavaikutuksia poistamalla B-solut ääreisverestä ja imukudoksesta. Näin jaavanmakakeille voitiin antaa vähintään kymmenkertaisia glofitamabiannoksia (1 mg/kg), jolloin huippupitoisuus (C_{max}) oli enimmillään

3,74-kertainen verrattuna ihmiselle suositellusta 30 mg:n annoksesta aiheutuvaan huippupitoisuuteen (C_{max}).

Kaikkien glofitamabiin liittyneiden havaintojen katsottiin olleen farmakologisvälitteisiä vaikutuksia ja korjautuvia. Yli 4 viikkoa kestäviä tutkimuksia ei tehty, sillä glofitamabi oli jaavanmakakeilla erittäin immunogeeninen ja johti altistuksen häviämiseen ja farmakologisen vaikutuksen häviämiseen.

Koska kaikki hoidettavat uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa sairastavat potilaat ovat altistuneet aiemmin CD20-vasta-ainehoidolle, valtaosalla heistä on ennen obinututsumabihoitoa todennäköisesti vain vähän kiertäviä B-soluja aiemman CD20-vasta-ainehoidon jäännösvaikutuksena. Siksi eläinmalli ilman aiempaa rituksimabihoitoa (tai muuta CD20-vasta-ainehoitoa) ei välttämättä kuvasta täysin kliinistä tilannetta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Sakkaroosi
Polysorbaatti 20 (E432)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta.

Laskimoon annettavaa infuusiota varten laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 72 tuntia 2–8 °C:ssa ja 24 tuntia 30 °C:ssa, ja sen jälkeiseksi infuusion enimmäisajaksi 8 tuntia.

Laimennettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Columvi 2,5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2,5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, 6 ml:n injektiopullossa (väritöntä tyypin I lasia), jossa on tulppa (butyylikumia).
Pakkauskoko 1 injektiopullo.

Columvi 10 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, 15 ml:n injektiopullossa (väritöntä tyypin I lasia), jossa on tulppa (butyylikumia).
Pakkauskoko 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimennettu Columvi-liuos voidaan antaa infuusiona laskimoon infuusiopussin tai ruiskun avulla.

Laimentamisohjeet

- Columvi ei sisällä säilytysainetta ja on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava Columvi-valmiste aseptista menetelmää noudattaen ennen valmisteen antamista laskimoon.
- Tarkista ennen antoa silmämääräisesti, ettei Columvi-liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Columvi on väritön, kirkas liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai jos liuoksessa on havaittavissa värimuutos tai näkyviä hiukkasia.
- Vedä infuusiopussista steriilin neulan ja ruiskun avulla tarvittava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionestettä taulukossa 7 kuvatulla tavalla ja hävitä ruiskuun vedetty injektioneste.
- Vedä injektiopullosta steriilin neulan ja ruiskun avulla aiottuun annokseen tarvittava tilavuus Columvi-konsentraattia ja laimenna se infuusiopussiin (ks. taulukko 7). Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä osa.
- Laimennetun liuoksen lopullisen glofitamabipitoisuuden on oltava 0,1–0,6 mg/ml.
- Sekoita liuos kääntelemällä infuusiopussia ylösalaisin varoen, jotta vältetään liiallinen vaahtoaminen. Ei saa ravistaa.
- Tarkista infuusiopussi hiukkasten varalta. Hävitä se, jos havaitset hiukkasia.
- Infuusiopussin sisällön pitää olla huoneenlämpöistä (25 °C) ennen laskimoon annettavan infuusion aloittamista.
- Annettaessa Columvi-valmiste ruiskun avulla annettavana infuusiona vedä koko infuusiopussin sisältö ruiskuun. Annoksen valmisteluun ruiskupumpulla annettavaa infuusiota varten voidaan liittimen avulla käyttää vaihtoehtoisesti kahden ruiskun menetelmää.

Taulukko 7. Columvi-infuusion laimentaminen

Annettava Columvi-annos	Infuusiopussin koko	Vedettävä ja hävitettävä 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteen tilavuus	Lisättävä Columvi-konsentraattitilavuus
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

Anto

Annetaan vain infuusiona laskimoon.

Ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Anna enintään 8 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon valmistetta varten tarkoitetun infuusioletkun kautta infuusiopussin tai ruiskun avulla käyttämällä kummankin yhteydessä pumppua.

Columvi-infuusiopussi tai -ruisku voi tyhjentyä ennen infuusion suositellun kestoajan päättymistä. Varmistaaksesi koko Columvi-annoksen antamisen huuhtele infuusioletku vaihtamalla tyhjentyneen Columvi-infuusiopussin tai -ruiskun tilalle samaan infuusioletkuun kiinnitettävä infuusiopussi tai ruisku, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektioliuosta. Jatka infuusiota samalla nopeudella, kunnes taulukon 2 mukainen suositeltu infuusion kesto saavutetaan.

Yhteensopimattomuudet

Columvi-valmisteen laimentamiseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionestettä, sillä muita liuoksia ei ole tutkittu.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva infuusiopussien kanssa, jotka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP) tai PVC:tä sisältämättömästä polyolefiinista. 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen infuusiopussien kanssa.
9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva polypropeenista valmistettujen ruiskujen kanssa.

Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu sellaisten infuusiovälineiden kanssa, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyuretaania (PUR), polyvinyylikloridia (PVC), polyeteeniä (PE), polybutadieenia (PBD), polyeetteriuretaania (PEUR), polykarbonaattia (PC), silikonia, polytetrafluorieteeniä (PTFE) tai akryylinitriilibutadieenistyreeniä (ABS), eikä letkunsisäisten (in-line) suodatinkalvojen kanssa, jotka on valmistettu polyeetterisulfonista (PES) tai polysulfonista. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Hävittäminen

Columvi-injektiopullo on tarkoitettu kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. heinäkuuta 2023
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Columvi-valmisteen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintäkanavat, jakelutavat ja muut koulutusta koskevat seikat.

Koulutusohjelman tavoitteita ovat
- tiedottaa lääkäreille, että jokaiselle potilaalle on annettava potilaskortti ja että potilaalle on kerrottava potilaskortin sisältö eli muun muassa luettelo sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireista, jotta potilas osaa ryhtyä toimenpiteisiin, kuten hakeutua välittömästi lääkäriin kyseisten oireiden ilmaantuessa
- kehottaa potilasta ryhtymään toimenpiteisiin, kuten hakeutua välittömästi lääkäriin sytokiinioireyhtymän ja/tai immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireiden ilmaantuessa
- tiedottaa lääkäreille tumour flare -reaktion riskeistä ja ilmenemismuodoista.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Columvi-valmiste on markkinoilla, kaikilla Columvi-valmistetta oletettavasti määräävillä, toimittavilla tai käyttävillä terveydenhuollon ammattilaisilla on pääsy oppaaseen terveydenhuollon ammattilaiselle tai että se toimitetaan heille; opas terveydenhuollon ammattilaiselle sisältää seuraavat:
- kuvaus tumour flare -reaktiosta, tietoa tumour flare -reaktion varhaisesta tunnistamisesta, asianmukaisesta diagnosoinnista ja seurannasta
- muistutus, että jokaiselle potilaalle on annettava potilaskortti, jossa on luettelo sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireista ja kehotus, että potilaan on välittömästi kyseisten oireiden ilmetessä hakeuduttava lääkäriin.

Kaikille Columvi-valmistetta saaville potilaille annetaan potilaskortti, joka sisältää seuraavat keskeiset tiedot:
- Columvi-valmisteen määränneen lääkärin yhteystiedot
- luettelo sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireista, jotta potilas osaa niiden ilmetessä ryhtyä toimenpiteisiin, mukaan lukien hakeutua välittömästi lääkäriin
- ohjeet, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukanaan ja näytettävä se hänen hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille (eli päivystyspoliklinikan terveydenhuollon ammattilaisille jne.)
- tieto potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että glofitamabihoitoon liittyy sytokiinioireyhtymän ja immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän riski.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa kliinisestä tutkimuksesta päivitetty raportti, jossa on menettelyn EMEA/H/C/005751/0000 laajuuden mukaisesti vähintään 2 vuoden seurantatiedot M30179-tutkimuksen ensisijaiseen turvallisuuspotilasjoukkoon viimeisenä mukaan otetun potilaan hoidon päättymisestä lähtien.	4. vuosineljännes 2024
Myyntiluvan haltijan pitää lisänäytön toimittamiseksi glofitamabin tehosta ja turvallisuudesta diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa toimittaa tulokset GO41944-tutkimuksesta, joka on vaiheen III avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus. Siinä arvioidaan glofitamabin sekä gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattuna rituksimabin sekä gemsitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmään potilailla, joilla on uusiutunut tai hoitoon reagoimaton diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma.	3. vuosineljännes 2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Columvi 2,5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
glofitamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 2,5 mg glofitamabia pitoisuutena 1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
2,5 mg/2,5 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimentamisen jälkeen laskimoon
Kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1742/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Columvi 2,5 mg steriili infuusiokonsentraatti, liuosta varten
glofitamabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 mg/2,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Columvi 10 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
glofitamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg glofitamabia pitoisuutena 1 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
10 mg/10 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimentamisen jälkeen laskimoon
Kertakäyttöön
Lue pakkausseloste ennen käyttöä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Ei saa ravistaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa
Ei saa jäätyä
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1742/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Columvi 10 mg steriili infuusiokonsentraatti, liuosta varten
glofitamabi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/10 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Columvi 2,5 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Columvi 10 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
glofitamabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
  - Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se tarkoin, ja noudata siinä annettuja ohjeita. Pidä potilaskortti aina mukanasi.
  - Näytä potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle aina heidän vastaanotollaan tai jos joudut sairaalaan.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Columvi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta
3. Miten Columvi-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Columvi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Columvi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Columvi on

Columvi on syöpälääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on glofitamabi.

Mihin Columvi-valmistetta käytetään

Columvi-valmistetta käytetään aikuisille sellaisen syövän hoitoon, jonka nimi on diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma. Columvi-valmistetta käytetään, kun syöpä
- on uusiutunut tai
- ei ole reagoinut aiempiin hoitoihin.

Diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma on syöpä eräässä immuunijärjestelmän (elimistön puolustusjärjestelmän) osassa.
- Se vaikuttaa B-soluiksi kutsuttuihin veren valkosoluihin.
- Diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa B-solut lisääntyvät hallitsemattomasti ja kertyvät kudoksiin.

Miten Columvi toimii

- Columvi-valmisteen vaikuttava aine glofitamabi on kaksoisspesifinen monoklonaalinen vasta-aine eli tietyntyyppinen valkuaisaine (proteiini), joka kiinnittyy elimistössä kahteen erityiseen kohteeseen. Se kiinnittyy B-solujen, mukaan lukien pahanlaatuisten B-solujen, pinnalla olevaan tietyntyyppiseen valkuaisaineeseen sekä myös T-solujen (toinen veren valkosolutyyppi) pinnalla olevaan toiseen valkuaisaineeseen. Näin T-solut aktivoituvat ja alkavat lisääntyä. Sen seurauksena B-solut, mukaan lukien syöpäsolut, tuhoutuvat.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Columvi-valmistetta

- jos olet allerginen glofitamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen obinututsumabille, joka on ennen Columvi-hoidon aloittamista annettava toinen lääke (ks. myös kohta 3 Miten Columvi-valmistetta annetaan), tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta
- jos sinulla on jokin infektio
- jos sinulla on jokin pitkäaikainen (krooninen) infektio tai infektio uusiutuu jatkuvasti
- jos sinulla on tai on ollut munuais-, maksa- tai sydänvaivoja
- jos sinulle suunnitellaan jonkin rokotuksen antamista lähiaikoina.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole siitä varma), keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Columvi-valmistetta.

Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia.

Jotkut Columvi-valmisteen haittavaikutuksista ovat vakavia ja voivat olla henkeä uhkaavia. Niitä voi ilmetä milloin tahansa Columvi-hoidon aikana.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista Columvi-hoidon aikana. Haittavaikutusten oireet luetellaan kohdassa 4.

- **Sytokiinioireyhtymä:** voimakas tulehdusreaktio, joka liittyy T-soluja stimuloiviin lääkkeisiin, ja jolle on ominaista kuume ja toimintahäiriöt useassa kehon elimessä. Sytokiinioireyhtymän ilmaantuminen on todennäköisempää ensimmäisen hoitosyklin Columvi-annon jälkeen (ks. kohta 3,"Miten Columvi-valmistetta annetaan"). Potilaan tiivis seuranta on tarpeen. Sinulle voidaan antaa ennen jokaista infuusiota lääkkeitä, jotka vähentävät sytokiinioireyhtymään liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia.
- **Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä:** Vaikutukset hermostoon. Oireita ovat sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, valppauden heikkeneminen, kouristuskohtaukset tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeudet. Tiivis seuranta on tarpeen.
- **Tuumorilyysioireyhtymä:** joidenkin henkilöiden veressä olevien joidenkin suolojen (esim. kalium ja virtsahappo) pitoisuudet voivat muuttua poikkeaviksi, mikä johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta hoidon aikana. Lääkäri tai sairaanhoitaja määrää verikokeita tämän tilan tarkastamiseksi. Sinun pitää olla ennen jokaista infuusiota hyvin nesteytetty, ja sinulle voidaan antaa suuria virtsahappopitoisuuksia pienentäviä lääkkeitä. Näin voidaan vähentää tuumorilyysioireyhtymään liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia.

- **Tumour flare -reaktio:** tiettyihin immuunijärjestelmään vaikuttaviin lääkkeisiin liittyvä reaktio, joka on samankaltainen tai vaikuttaa samankaltaiselta kuin syövän paheneminen.
- **Infektiot:** sinulle voi ilmaantua infektion oireita, jotka voivat vaihdella sen mukaan, missä elimistön osassa infektio on.

Jos sinulla on tai epäilet sinulla olevan jokin edellä mainituista oireista, kerro siitä heti lääkärille. Lääkäri voi
- antaa sinulle muita lääkkeitä oireiden vähentämiseksi ja komplikaatioiden ehkäisemiseksi
- keskeyttää hoitosi vähäksi aikaa tai
- lopettaa hoitosi kokonaan.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä Columvi-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Columvi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä tai saatat aloittaa muiden lääkkeiden käytön. Tämä koskee myös ilman lääkärin määräystä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita.

Raskaus ja ehkäisy

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet vauvan hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Jos olet raskaana, sinulle ei pidä antaa Columvi-valmistetta, sillä Columvi-valmiste voi vahingoittaa sikiötä.
- Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Columvi-hoidon ajan ja 2 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos tulet raskaaksi Columvi-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Imetys

Et saa imettää Columvi-hoidon aikana etkä vähintään 2 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, sillä ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon ja voiko se vahingoittaa vauvaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Columvi-valmiste voi vaikuttaa ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai käyttää työkaluja tai koneita.

Älä aja, käytä työkaluja tai koneita vähintään 48 tuntiin kahden ensimmäisen Columvi-annoksen jälkeen tai jos sinulle kehittyy immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän oireita (kuten sekavuutta, tietämättömyyttä ajasta ja paikasta, valppauden heikkenemistä, kouristuskohtauksia tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeuksia) ja/tai sytokiinioireyhtymän oireita (kuten kuumetta, nopeaa sydämen sykettä, huimauksen tai pyörrytyksen tunnetta, vilunväristyksiä tai hengenahdistusta). Jos sinulla on tällaisia oireita, vältä näitä toimia ja ota yhteyttä lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkihenkilökuntaan. Katso lisätietoja haittavaikutuksista kohdasta 4.

Columvi sisältää polysorbaatteja

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,25 mg polysorbaattia 20 per 2,5 ml:n injektiopullo ja 5 mg polysorbaattia 20 per 10 ml:n injektiopullo, mikä vastaa 0,5 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Columvi-valmistetta annetaan

Columvi-valmiste annetaan sairaalassa tai hoitoyksikössä syövän hoidossa kokeneen lääkärin valvonnassa.

Ennen Columvi-hoitoa annettavat lääkkeet

- **Seitsemän päivää ennen Columvi-hoidon aloittamista** sinulle annetaan toista lääkettä, jonka nimi on obinututsumabi. Siten vähennetään B-solujen lukumäärää veressäsi.
- **30–60 minuuttia ennen Columvi-valmisteen antamista** sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä (esilääkitys) sytokiinioireyhtymään liittyvien reaktioiden vähentämiseksi. Tällaisia lääkkeitä voivat olla
  - kortikosteroidi, kuten deksametasoni
  - kuumetta alentava lääke, kuten parasetamoli
  - antihistamiini, kuten difenhydramiini.

Kuinka paljon ja miten usein saat Columvi-valmistetta

Columvi-valmistetta voidaan antaa enintään 12 hoitosykliä. Kunkin hoitosyklin pituus on 21 päivää. Kahdessa ensimmäisessä hoitosyklissä lääkäri aloittaa Columvi-hoidon pienellä annoksella, jota suurennetaan asteittain täyteen annokseen.

Tyypillinen hoito-ohjelma kuvataan jäljempänä.

1. hoitosykli: 21 päivän aikana esilääkitys ja kaksi pientä Columvi-annosta:
- 1. päivä: esilääkitys obinututsumabilla
- 8. päivä: 2,5 mg:n Columvi-aloitusannos
- 15. päivä: keskisuuri 10 mg:n Columvi-annos.

2.–12. hoitosykli: 21 päivän aikana vain yksi annos:
- 1. päivä: täysi 30 mg:n Columvi-annos.

Miten Columvi-valmistetta annetaan ja hoitoa seurataan

Columvi annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Lääkäri muuttaa infuusioon tarvittavaa aikaa sen mukaan, millaisen vasteen saat hoitoon.
- Ensimmäinen infuusio annetaan 4 tunnin kestoisena. Lääkäri seuraa vointiasi tarkoin ensimmäisen infuusion aikana ja 10 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen. Näin voidaan tarkkailla mahdollisen sytokiinioireyhtymän oireita ja löydöksiä.
- Seuraavien infuusioiden yhteydessä lääkäri voi katsoa tarpeelliseksi seurata vointiasi infuusion päättymisen jälkeen. Se on tarpeen, jos sinulla oli edellisen annoksen yhteydessä keskivaikea tai vaikea sytokiinioireyhtymä.
- Jos sinulle ei ole ilmaantunut sytokiinioireyhtymää 3 annoksen jälkeen, lääkäri voi antaa seuraavat infuusiot 2 tunnin kestoisina.

Jos Columvi-annos jää saamatta

Jos hoitokäynti jää väliin, sovi heti uusi hoitokäynti. Jotta hoito tehoaa täysin, on erittäin tärkeää, ettei annoksia jää saamatta.

Ennen Columvi-hoidon lopettamista

Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista, sillä hoidon lopettaminen voi pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin jäljempänä luetelluista vakavista haittavaikutuksista, sillä voit tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

- **Sytokiinioireyhtymä (hyvin yleinen):** oireita voivat muun muassa olla kuume, nopea sydämen syke, huimauksen tai pyörrytyksen tunne, pahoinvointi, päänsärky, ihottuma, sekavuustilat, vilunväristykset, hengenahdistus.
- **Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (yleinen):** oireita voivat olla muun muassa sekavuus, tietämättömyys ajasta ja paikasta, valppauden heikkeneminen, kouristuskohtaukset tai kirjoitus- ja/tai puhevaikeudet.
- **Infektiot (hyvin yleinen):** oireita voivat muun muassa olla kuume, vilunväristykset, hengitysvaikeudet, polttava kipu virtsatessa.
- **Tumour flare -reaktio (hyvin yleinen):** oireita voivat muun muassa olla aristavat ja turvonneet imusolmukkeet, kipu rintakehässä, vaivalloinen hengitys, kipu kasvaimen sijaintikohdassa.
- **Tuumorilyysioireyhtymä (yleinen):** oireita voivat muun muassa olla heikotus, hengenahdistus, sekavuuden tunne, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskrampit.

Muut haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmaantuu tai pahenee:

Hyvin yleinen (voi ilmetä useammalle kuin 1 henkilölle 10:stä)

- verikokeissa mitattu vähentynyt määrä
  - neutrofiilejä (eräänlaisia veren valkosoluja; neutropenia), mistä voi aiheutua kuumetta tai infektion oireita
  - veren punasoluja (anemia), mistä voi aiheutua väsymystä, huonovointisuutta ja kalpeutta
  - verihiutaleita (eräänlaisia verisoluja; trombosytopenia), mistä voi aiheutua mustelmia tai verenvuotoa
- kuume
- verikokeissa mitattu pieni fosfaatti-, magnesium-, kalsium- tai kaliumpitoisuus
- ihottuma
- ummetus
- ripuli
- pahoinvointi
- virusinfektiot, kuten keuhkoinfektio, vyöruusu
- päänsärky.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilölle kymmenestä)

- verikokeissa mitattu pieni natriumpitoisuus, josta voi aiheutua väsymystä, lihasten nykimistä tai kramppeja
- verikokeissa mitattu suurentunut maksaentsyymien ja bilirubiinin (veren keltainen väriaine) pitoisuus, josta voi aiheutua ihon tai silmien keltaisuutta ja tummaa virtsaa
- bakteeri-infektiot, kuten virtsatieinfektio, infektio mahalaukussa tai sen ympärillä
- sieni-infektio
- nenä- ja nieluinfektiot (ylähengitysteiden infektiot)
- keuhkojen infektiot, kuten keuhkoputkentulehdus tai keuhkokuume (alahengitysteiden infektiot), joista voi aiheutua kuumetta, yskää ja hengitysvaikeuksia
- verenmyrkytys (sepsis), josta voi aiheutua kuumetta, vilunväristyksiä ja sekavuutta

- verikokeissa mitattu lymfosyyttien (tietyntyyppisiä veren valkosoluja) vähyys (lymfopenia)
- kuume, johon liittyy neutrofiilien vähyyttä (kuumeinen neutropenia)
- oksentelu
- mahalaukun tai suoliston verenvuoto (maha-suolikanavan verenvuoto), josta voi aiheutua mustia ulosteita ja verta oksennuksessa
- sekavuus
- vapina
- uneliaisuus.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä harvemmalle kuin 1 henkilölle sadasta)

- selkäytimen turpoaminen (myeliitti), josta voi aiheutua lihasten heikkoutta ja tunnottomuutta.

Jos havaitset edellä mainittuja haittavaikutuksia tai niiden pahenemista, kerro siitä heti lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Columvi-valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja säilyttää tämän lääkkeen ja hävittää käyttämättä jäävän lääkkeen asianmukaisella tavalla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos se näyttää samealta, sen väri on muuttunut tai siinä näkyy hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Columvi sisältää

- Vaikuttava aine on glofitamabi.
- Columvi 2,5 mg: yksi injektiopullo sisältää 2,5 milligrammaa glofitamabia (2,5 ml:ssa konsentraattia) pitoisuutena 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: yksi injektiopullo sisältää 10 milligrammaa glofitamabia (10 ml:ssa konsentraattia) pitoisuutena 1 mg/ml.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, sakkaroosi, polysorbaatti 20 (E432) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 Columvi sisältää polysorbaatteja).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Columvi-infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti), on väritön, kirkas liuos lasisessa injektiopullossa.

Yksi Columvi-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.
Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Laimennettu Columvi-liuos voidaan antaa infuusiona laskimoon infuusiopussin tai ruiskun avulla.

Columvi on annettava infuusiona laskimoon vain sen antoon tarkoitetun infuusioletkun kautta. Columvi-valmistetta ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ks. jäljempänä ohjeet Columvi-valmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laimentamisohjeet

- Columvi ei sisällä säilytysainetta ja on tarkoitettu vain kertakäyttöön.
- Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava Columvi-valmiste aseptista menetelmää noudattaen ennen valmisteen antamista laskimoon.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa. Tarkista ennen antoa silmämääräisesti, ettei Columvi-liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Columvi on väritön, kirkas liuos. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai jos liuoksessa on havaittavissa värimuutos tai näkyviä hiukkasia.
- Vedä infuusiopussista steriilin neulan ja ruiskun avulla tarvittava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionestettä taulukossa 1 kuvatulla tavalla ja hävitä ruiskuun vedetty injektioneste.
- Vedä injektiopullosta steriilin neulan ja ruiskun avulla aiottuun annokseen tarvittava tilavuus Columvi-konsentraattia ja laimenna se infuusiopussiin (ks. jäljempänä taulukko 1). Hävitä injektiopulloon käyttämättä jäävä osa.
- Laimennetun liuoksen lopullisen glofitamabipitoisuuden on oltava 0,1–0,6 mg/ml.
- Sekoita liuos kääntelemällä infuusiopussia ylösalaisin varoen, jotta vältetään liiallinen vaahtoaminen. Ei saa ravistaa.
- Tarkista infuusiopussi hiukkasten varalta. Hävitä se, jos havaitset hiukkasia.
- Infuusiopussin sisällön pitää olla huoneenlämpöistä (25 °C) ennen laskimoon annettavan infuusion aloittamista.
- Annettaessa Columvi-valmiste ruiskun avulla annettavana infuusiona vedä koko infuusiopussin sisältö ruiskuun. Annoksen valmisteluun ruiskupumpulla annettavaa infuusiota varten voidaan liittimen avulla käyttää vaihtoehtoisesti kahden ruiskun menetelmää.

Taulukko 1. Columvi-infuusion laimentaminen

Annettava Columvi-annos	**Infuusiopussin koko**	**Vedettävä ja hävitettävä 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteen tilavuus**	**Lisättävä Columvi-konsentraattitilavuus**
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

Anto

Annetaan vain infuusiona laskimoon.

Ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Anna enintään 8 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon valmistetta varten tarkoitetun infuusioletkun kautta infuusiopussin tai ruiskun avulla käyttämällä kummankin yhteydessä pumppua.

Columvi-infuusiopussi tai -ruisku voi tyhjentyä ennen infuusion suositellun kestoajan päättymistä. Varmistaaksesi koko Columvi-annoksen antamisen huuhtele infuusioletku vaihtamalla tyhjentyneen Columvi-infuusiopussin tai -ruiskun tilalle samaan infuusioletkuun kiinnitettävä infuusiopussi tai ruisku, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektioliuosta. Jatka infuusiota samalla nopeudella, kunnes suositeltu infuusion kesto saavutetaan.

Yhteensopimattomuudet

Columvi-valmisteen laimentamiseen saa käyttää vain 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionestettä, sillä muita liuoksia ei ole tutkittu.

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva infuusiopussien kanssa, jotka on valmistettu polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenistä (PE), polypropeenista (PP) tai PVC:tä sisältämättömästä polyolefiinista. 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen infuusiopussien kanssa.

9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteeseen laimennettu Columvi-valmiste on yhteensopiva polypropeenista valmistettujen ruiskujen kanssa.

Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu sellaisten infuusiovälineiden kanssa, joiden valmisteeseen kosketuksissa oleva pinta on polyuretaania (PUR), polyvinyylikloridia (PVC), polyeteeniä (PE), polybutadieenia (PBD), polyeetteriuretaania (PEUR), polykarbonaattia (PC), silikonia, polytetrafluorieteeniä (PTFE) tai akryylinitriilibutadieenistyreeniä (ABS), eikä letkunsisäisten (in-line) suodatinkalvojen kanssa, jotka on valmistettu polyeetterisulfonista (PES) tai polysulfonista. Letkunsisäisen suodatinkalvon käyttö on valinnaista.

Laskimoon annettavaa infuusiota varten laimennettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 72 tuntia 2–8 °C:ssa ja 24 tuntia 30 °C:ssa, ja sen jälkeiseksi infuusion enimmäisajaksi 8 tuntia.

Laimennettu liuos pitää mikrobiologiselta kannalta käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Hävittäminen

Columvi-injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.