

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Columvi 2,5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Columvi 10 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Columvi 2,5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar 2,5 ml koncentrāta satur 2,5 mg glofitamaba (*glofitamabum*), kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.

Columvi 10 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs flakons ar 10 ml koncentrāta satur 10 mg glofitamaba (*glofitamabum*), kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.

Glofitamabs ir humanizēta anti-CD20 / anti-CD3 bispecifiska monoklonāla antivielas, kas ir iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 2,5 ml Columvi flakons satur 1,25 mg (0,5 mg/ml) polisorbāta 20.

Katrs 10 ml Columvi flakons satur 5 mg (0,5 mg/ml) polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Bezkrāsains, dzidrs šķīdums ar pH 5,5 un osmolalitāti 270–350 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Columvi monoterapijā ir indicēts recidivējošas vai refraktāras difūzas lielo B šūnu limfomas (*DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir iepriekš saņēmuši divas vai vairāk sistēmiskas terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Columvi jāievada tikai veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža pacientu diagnostikā un ārstēšanā un kuram ir pieejams atbilstošs medicīniskais aprīkojums smagu, ar citokīnu atbrīvošanās sindromu (*CRS - cytokine release syndrome*) un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindromu (*ICANS*) saistītu reakciju, ārstēšanai.

Pirms Columvi infūzijas 1. un 2. ciklā ir jābūt pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai, ko var lietot CRS gadījumā. Jānodrošina papildu tocilizumaba devas pieejamība 8 stundu laikā pēc iepriekšējās tocilizumaba devas saņemšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Premedikācija ar obinutuzumabu

Pētījumā NP30179 visi pacienti kā premedikāciju saņēma vienu 1000 mg obinutuzumaba devu 1. cikla 1. dienā (7 dienas pirms terapijas uzsākšanas ar Columvi), lai samazinātu asinsritē esošo un limfoido B šūnu skaitu (skatīt 2. tabulu, *Atliktas vai izlaistas devas* un 5.1. apakšpunktu).

Obinutuzumabu ievadīja intravenozas infūzijas veidā ar ātrumu 50 mg/stundā. Infūzijas ātrumu ik pēc 30 minūtēm palielināja par 50 mg/stundā līdz maksimālajam ātrumam 400 mg/stundā.

Pilnu informāciju par obinutuzumaba premedikāciju, sagatavošanu, ievadīšanu un nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt obinutuzumaba zāļu aprakstā.

Premedikācija un profilakse

Citokīnu atbrīvošanās sindroma profilakse

Columvi ir jāievada labi hidratētiem pacientiem. 1. tabulā ir norādīta informācija par ieteicamo premedikāciju CRS novēršanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Premedikācija pirms Columvi infūzijas

Ārstēšanas cikls (diena)	Pacienti, kuriem nepieciešama premedikācija	Premedikācija	Ievadīšana
1. cikls (8. diena, 15. diena) 2. cikls (1. diena) 3. cikls (1. diena)	Visi pacienti	Glikokortikoīds intravenozi ¹	Pabeigta vismaz 1 stundu pirms Columvi infūzijas
		Iekšķīgi lietojams pretsāpju/pretdrudža līdzeklis ²	Vismaz 30 minūtes pirms Columvi infūzijas
		Antihistamīna līdzeklis ³	
Visas turpmākās infūzijas	Visi pacienti	Iekšķīgi lietojams pretsāpju/pretdrudža līdzeklis ²	Vismaz 30 minūtes pirms Columvi infūzijas
		Antihistamīna līdzeklis ³	
	Pacienti, kuriem bija CRS, lietojot iepriekšējo devu	Glikokortikoīds intravenozi ^{1, 4}	Pabeigta vismaz 1 stundu pirms Columvi infūzijas

¹ 20 mg deksametazona vai 100 mg prednizona/prednizolona, vai 80 mg metilprednizolona.

² Piemēram, 1000 mg paracetamola.

³ Piemēram, 50 mg difenhidramīna.

⁴ Jāievada visiem pacientiem papildus nepieciešamajai premedikācijai.

Devas

Columvi devu palielina pakāpeniski saskaņā ar devas palielināšanas shēmu (kas ir izstrādāta, lai mazinātu CRS risku), lai pakāpeniski sasniegtu ieteicamo 30 mg devu.

Columvi devas palielināšanas shēma

Columvi ir jāievada intravenozas infūzijas veidā saskaņā ar devas palielināšanas shēmu, lai sasniegtu ieteicamo 30 mg devu (kā parādīts 2. tabulā), pēc premedikācijas ar obinutuzumabu saņemšanas 1. cikla 1. dienā. Katrs cikls ilgst 21 dienu.

2. tabula. Columvi monoterapijas devas palielināšanas shēma pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL

Ārstēšanas cikls, diena		Columvi deva	Infūzijas ilgums
1. cikls (Premedikācija un devas palielināšana)	1. diena	Premedikācija ar obinutuzumabu ¹	
	8. diena	2,5 mg	4 stundas ²
	15. diena	10 mg	
2. cikls	1. diena	30 mg	2 stundas ³
3.–12. cikls	1. diena	30 mg	

¹ Skatīt iepriekš sadaļu "Premedikācija ar obinutuzumabu".

² Pacientiem, kuriem novēro CRS, lietojot iepriekšējo Columvi devu, infūzijas ilgumu var pagarināt līdz astoņām stundām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

³ Pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, ja iepriekšējās infūzijas panesamība bija laba. Ja pacientam bija CRS, lietojot iepriekšējo devu, infūzijas ilgums ir jāsamazina četras stundas.

Pacienta kontrole

- Infūzijas laikā un vismaz 10 stundas pēc pirmās Columvi devas (2,5 mg 1. cikla 8. dienā) infūzijas pabeigšanas visi pacienti ir jākontrolē vai nerodas iespējamās CRS pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem iepriekšējās infūzijas laikā bija ≥ 2 . pakāpes CRS, ir jānovēro pēc infūzijas pabeigšanas (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Pēc Columvi ievadīšanas visi pacienti ir jāuzrauga attiecībā uz CRS un ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroma (ICANS) pazīmēm un simptomiem.

Visi pacienti ir jākonsultē par CRS un ICANS risku, pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja viņiem jebkurā laikā parādās CRS un/vai ICANS pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana ar Columvi ir ieteicama ne ilgāk kā 12 ciklus vai līdz slimības progresēšanai, vai nekontrolējamai toksicitātei. Katrs cikls ilgst 21 dienu.

Atlikta vai izlaista deva

Devas palielināšanas laikā (nedēļas deva):

- ja pēc premedikācijas ar obinutuzumabu Columvi 2,5 mg deva tiek atlikta par vairāk nekā 1 nedēļu, jāatkārto premedikācija ar obinutuzumabu;
- pēc Columvi 2,5 mg vai 10 mg devas lietošanas, ja periods bez ārstēšanas ar Columvi ir no 2 līdz 6 nedēļām, jāatkārto iepriekš panesamās Columvi devas lietošanu un jāatsāk plānotā devas palielināšana.

- pēc Columvi 2,5 mg vai 10 mg devas lietošanas, ja periods bez ārstēšanas ar Columvi ir ilgāks par 6 nedēļām, jāatkārto premedikācija ar obinutuzumabu un Columvi devas palielināšana (skatīt 1. ciklu 2. tabulā).

Pēc 2. cikla (30 mg deva):

- ja starp cikliem periods bez ārstēšanas ar Columvi ir ilgāks par 6 nedēļām, jāatkārto premedikācija ar obinutuzumabu un Columvi devas palielināšana (skatīt 1. ciklu 2. tabulā), bet pēc tam jāatsāk plānotais ārstēšanas cikls (30 mg deva).

Devas pielāgošana

Columvi devas samazināšana nav ieteicama.

Citokīnu atbrīvošanās sindroma ārstēšana

Citokīnu atbrīvošanās sindromu nosaka, pamatojoties uz klīnisko ainu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jānozīmē izmeklējumi citu iespējamo drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņu, piemēram, infekcijas vai sepses, atklāšanai. Ja ir radušās aizdomas par CRS, tas ir jāārstē saskaņā ar CRS ārstēšanas ieteikumiem, pamatojoties uz Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*) klasifikāciju 3. tabulā.

3. tabula. ASTCT CRS smaguma pakāpes noteikšana un CRS ārstēšanas norādījumi

Smaguma pakāpe¹	CRS ārstēšana	Nākamajai plānotajai Columvi infūzijai
1. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Ja CRS rodas infūzijas laikā: - infūzija jāpārtrauc un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - tiklīdz simptomi ir izzuduši, infūzija jāatsāk ar samazinātu infūzijas ātrumu; - ja simptomi rodas atkārtoti, šī infūzija ir pilnīgi jāpārtrauc Ja CRS rodas pēc infūzijas: - jānozīmē simptomātiska ārstēšana Ja CRS ilgst vairāk nekā 48 stundas pēc simptomātiskas ārstēšanas: - jāapsver kortikosteroīdu³ lietošana; - jāapsver tocilizumaba⁴ lietošana Informāciju par CRS ar vienlaicīgu ICANS skatīt 4. tabulā.	- Jāpārlicinās, ka simptomi ir izzuduši vismaz 72 stundas pirms nākamās infūzijas - Jāapsver infūzijas ātruma samazināšana²
2. pakāpe Drudzis $\geq 38^{\circ}\text{C}$ un/vai hipotensija, kuras novēršanai nav nepieciešama vazopresoru lietošana, un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama zemas plūsmas skābekļa nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	Ja CRS rodas infūzijas laikā: - infūzija jāpārtrauc un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - jāievada kortikosteroīdi³; - jāapsver tocilizumaba⁴ lietošana Ja CRS rodas pēc infūzijas: - jānozīmē simptomātiska ārstēšana; - jāievada kortikosteroīdi³; - jāapsver tocilizumaba⁴ lietošana Informāciju par CRS ar vienlaicīgu ICANS skatīt 4. tabulā.	- Jāpārlicinās, ka simptomi ir izzuduši vismaz 72 stundas pirms nākamās infūzijas - Jāapsver infūzijas ātruma samazināšana² - Jākontrolē pacienti pēc infūzijas^{5,6}

Smaguma pakāpe ¹	CRS ārstēšana	Nākamajai plānotajai Columvi infūzijai
2. pakāpes reakcijas gadījumā: tocilizumaba lietošana Nedrīkst pārsniegt 3 tocilizumaba devas 6 nedēļās. Ja tocilizumabs iepriekš nav lietots vai ja pēdējās 6 nedēļās ir lietota viena tocilizumaba deva: • jāievada pirmā tocilizumaba deva⁴; • ja 8 stundu laikā nav uzlabojuma, jāievada otrā tocilizumaba deva⁴; • pēc 2 tocilizumaba devām jāapsver alternatīvas prectitokīna un/vai alternatīvas imūnsupresanta terapijas uzsākšana Ja pēdējās 6 nedēļās ir lietotas 2 tocilizumaba devas: • jāievada tikai viena tocilizumaba deva⁴; • ja 8 stundu laikā nav uzlabošanās, jāapsver alternatīvas prectitokīna un/vai alternatīvas imūnsupresanta terapijas uzsākšana		
3. pakāpe Drudzis ≥ 38 °C un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešams vazopresors (ar vazopresīnu vai bez tā), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama augstas plūsmas skābekļa nodrošināšana, izmantojot deguna kanulu, sejas masku, elpināšanas masku ar rezervuāru vai Venturi masku	Ja CRS rodas infūzijas laikā: • šī infūzija ir jāpārtrauc un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; • jāievada kortikosteroīdi³; • jāievada tocilizumabs⁴ Ja CRS rodas pēc infūzijas: • jānozīmē simptomātiska ārstēšana; • jāievada kortikosteroīdi³; • jāievada tocilizumabs⁴ Informāciju par CRS ar vienlaicīgu ICANS skatīt 4. tabulā.	• Jāpārlicinās, ka simptomi ir izzuduši vismaz 72 stundas pirms nākamās infūzijas • Jāapsver infūzijas ātruma samazināšana² • Jākontrolē pacienti pēc infūzijas^{5,6} • Ja nākamās infūzijas laikā atkārtoti rodas ≥ 3. pakāpes CRS, nekavējoties jāpārtrauc infūzija un pilnīgi jāpārtrauc Columvi lietošana
4. pakāpe Drudzis ≥ 38 °C un/vai hipotensija, kuras novēršanai nepieciešami vairāki vazopresori (izņemot vazopresīnu), un/vai hipoksija, kuras novēršanai nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar pozitīvu spiedienu (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un plaušu mehāniskā ventilācija)	Ja CRS rodas infūzijas laikā vai pēc infūzijas: • pilnīgi jāpārtrauc Columvi lietošana un jānozīmē simptomātiska ārstēšana; • jāievada kortikosteroīdi³; • jāievada tocilizumabs⁴ Informāciju par CRS ar vienlaicīgu ICANS skatīt 4. tabulā.	

Smaguma pakāpe ¹	CRS ārstēšana	Nākamajai plānotajai Columvi infūzijai
3. un 4. pakāpes reakciju gadījumā: tocilizumaba lietošana Nedrīkst pārsniegt 3 tocilizumaba devas 6 nedēļās. Ja tocilizumabs iepriekš nav lietots vai ja pēdējās 6 nedēļās ir lietota viena tocilizumaba deva: • jāievada pirmā tocilizumaba deva⁴; • ja 8 stundu laikā nav uzlabojuma vai CRS strauji progresē, jāievada otrā tocilizumaba deva⁴; • pēc 2 tocilizumaba devām jāapsver alternatīvas prectitokīna un/vai alternatīvas imūnsupresanta terapijas uzsākšana Ja pēdējās 6 nedēļās ir lietotas 2 tocilizumaba devas: • jāievada tikai viena tocilizumaba deva⁴; • ja 8 stundu laikā nav uzlabojuma vai CRS strauji progresē, jāapsver alternatīvas prectitokīna un/vai alternatīvas imūnsupresanta terapijas uzsākšana		

¹ ASTCT klasifikācijas kritēriji (Lee 2019).

² Infūzijas ilgumu var pagarināt līdz 8 stundām atbilstoši attiecīgajam ciklam (skatīt 2. tabulu).

³ Kortikosteroīdi (piemēram, 10 mg deksametazona intravenozi, 100 mg prednizolona intravenozi, 1–2 mg/kg metilprednizolona dienā intravenozi vai līdzvērtīgas zāles).

⁴ Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi (nepārsniedzot 800 mg), kā ir ievadīts pētījumā NP30179.

⁵ Pētījumā NP30179 ≥ 2 . pakāpes CRS pēc Columvi 10 mg devas 1. cikla 15. dienā radās 5,2% pacientu, un laika mediāna no infūzijas sākuma līdz CRS sākumam bija 26,2 stundas (diapazons: no 6,7 līdz 144,2 stundām).

⁶ Pētījumā NP30179 ≥ 2 . pakāpes CRS pēc Columvi 30 mg devas 2. cikla 1. dienā radās vienam pacientam (0,8%), un laika mediāna no infūzijas sākuma līdz CRS sākumam bija 15,0 stundas.

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma (ICANS) ārstēšana

Parādoties pirmajām ICANS pazīmēm, pamatojoties uz veidu un smagumu, jāapsver atbalstoša terapija, neiroloģiska izmeklēšana un Columvi lietošanas aizturēšana (skatīt 4. tabulu). Jāizslēdz citi neiroloģisko simptomu cēloņi. Ja ir aizdomas par ICANS, tas jāārstē saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem ieteikumiem.

4. tabula. ICANS gradācijas un ārstēšanas norādījumi

Pakāpe ¹	Simptomi ²	ICANS ārstēšana	
		Vienlaicīgs ar CRS	Nav vienlaicīgs ar CRS
1. pakāpe	ICE ³ rādītājs 7–9 Vai nomākts apziņas līmenis ⁴ : spontāni pamostas	• Ārstēt CRS saskaņā ar 3. tabulu. • Uzraudzīt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa konsultāciju un novērtēšanu pēc ārsta ieskatiem.	• Uzraudzīt neiroloģiskos simptomus un apsvērt neirologa konsultāciju un novērtēšanu pēc ārsta ieskatiem.
		Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd. Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēkmju profilaksei.	
2. pakāpe	ICE ³ rādītājs 3–6 Vai nomākts apziņas līmenis ⁴ : pamostas no balss skaņas	• Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu. • Ja pēc tocilizumaba lietošanas uzsākšanas nav uzlabojuma, ik pēc sešām stundām intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona⁵, ja nelieto vēl citus kortikosteroīdus. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.	• Ievadīt deksametazonu⁵ 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām. • Turpināt deksametazona lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. pakāpei vai mazāk, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.
		Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd. Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēkmju profilaksei. Vajadzības gadījumā apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai.	
3. pakāpe	ICE ³ rādītājs 0–2 Vai nomākts apziņas līmenis ⁴ : pamostas tikai pēc pieskaršanās; Vai krampji ⁴ , vai nu: • jebkādas klīniskas krampju lēkmes, fokālas vai ģeneralizētas, kas ātri pāriet, vai • nekonvulsīvas lēkmes elektroencefalogrammā (EEG) nekonvulsīvas lēkmes, kas izzūd pēc intervences;	• Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu. • Papildus, ja jau netiek lietoti citi kortikosteroīdi, intravenozi ievadīt⁵ 10 mg deksametazona kopā ar pirmo tocilizumaba devu un atkārtot devu ik pēc 6 stundām. Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.	• Intravenozi ievadīt 10 mg deksametazona⁵ ik pēc 6 stundām. • Turpināt deksametazona lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. vai zemākai pakāpei, pēc tam pakāpeniski izbeigt lietošanu.

Pakāpe ¹	Simptomi ²	ICANS ārstēšana	
		Vienlaicīgs ar CRS	Nav vienlaicīgs ar CRS
	Vai paaugstināts intrakraniālais spiediens: fokāla/lokāla tūska neiroattīlveidošanā ⁴	Aizturēt Columvi lietošanu, līdz ICANS izzūd. 3. pakāpes ICANS gadījumā, ja stāvoklis neuzlabojas 7 dienu laikā, jāapsver pilnīga Columvi lietošanas pārtraukšana. Apsvērt nesedatīvas pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēmju profilaksei. Ja nepieciešams, apsvērt neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai.	
4. pakāpe	ICE³ vērtējums 0 Vai pazemināts apziņas līmenis⁴ vai nu: • pacients nav pamodināms vai pamodināšanai ir nepieciešami spēcīgi vai atkārtoti taktilie stimuli, vai • stupors vai koma. Vai krampji⁴, vai nu: • dzīvībai bīstama ilgstoša krampju lēkme (> 5 minūtes) vai • atkārtotas klīniskas vai elektroencefalogrammā redzamas krampju lēkmes, starplaikā neatgriežoties sākotnējā stāvoklī; Vai motorikas atrades⁴: • dziļš fokāls motorikas vājums, piemēram, hemiparēze vai paraparēze; vai paaugstināts intrakraniālais spiediens/galvas smadzeņu tūska⁴ ar šādām pazīmēm/simptomiem: • difūza cerebrāla tūska neiroattīlveidošanā vai • decerebrācijai vai dekortizācijai raksturīga poza, vai • VI kraniālā nerva paralīze, vai • papilloedēma vai • Kušinga triāde	• Ievadīt tocilizumabu saskaņā ar 3. tabulu par CRS ārstēšanu. • Kā minēts iepriekš, vai arī apsvērt metilprednizolona 1000 mg dienā ievadīšanu intravenozi ar pirmo tocilizumaba devu un turpināt metilprednizolona 1000 mg ievadīšanu intravenozi divas vai vairāk dienas.	• Ievadīt deksametazonu⁵ 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām. • Turpināt deksametazona lietošanu līdz stāvoklis uzlabojas līdz 1. pakāpei vai mazāk, pēc tam samazina devu. • Alternatīvi jāapsver metilprednizolona 1000 mg lietošana dienā intravenozi 3 dienas; ja simptomi uzlabojas, pēc tam jāārstē, kā norādīts iepriekš.
		Pilnīgi pārtraukt Columvi lietošanu. Apsvērt nesedatīvas, pretkrampju zāles (piemēram, levetiracetāmu) lēmju profilaksei. Ja nepieciešams, apsveriet neirologa un citu speciālistu konsultāciju turpmākai stāvokļa izvērtēšanai. Paaugstināta intrakraniālā spiediena/cerebrālas tūskas gadījumā skatīt ārstēšanas vadlīnijas.	

¹ ASTCT saskaņotie ICANS klasifikācijas kritēriji (Lee 2019).

² Ārstēšanu nosaka vissmagākais gadījums, kas nav attiecināms ne uz vienu citu cēloni.

³ Ja pacients ir pamodināms un spēj veikt **ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas encefalopātijas (ICE) novērtējumu**, jānovērtē:

Orientēšanās (spēja norādīt gadu, mēnesi, pilsētu, slimnīcu = 4 punkti);

Nosaukšanas spēju (nosaukt 3 priekšmetus, piemēram, norādiet uz pulksteni, pildspalvu, pogu = 3 punkti);

Komandu izpilde (piemēram, “parādiet man divus pirkstus” vai “aizveriet acis un parādiet mēli” = 1 punkts);

Rakstīšana (spēja uzrakstīt standarta teikumu = 1 punkts);

Uzmanība (skaitīt atpakaļ no 100 pa 10 = 1 punkts).

Ja pacients nav pamodināms un nespēj veikt ICE novērtējumu (4. pakāpes ICANS) = 0 punkti.

⁴ Nav piedēvējams citam cēlonim.

⁵ Atsauces uz deksametazona lietošanu nozīmē deksametazonu vai tam līdzvērtīgu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $>$ normas augšējā robeža [NAR] līdz $\leq 1,5 \times$ NAR vai aspartāta transamināze [ASAT] $>$ NAR) deva nav jāpielāgo. Columvi nav pētīts pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL no 30 līdz < 90 ml/min.) deva nav jāpielāgo. Columvi nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Columvi drošums un efektivitāte lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Columvi ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Pirms intravenozās ievadīšanas Columvi aseptiski jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam. Tas ir jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpaši šim nolūkam paredzētu infūzijas sistēmu.

Columvi nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Norādījumus par Columvi atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, obinutuzumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sīkāku informāciju par īpašām obinutuzumaba kontrindikācijām skatīt obinutuzumaba zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

CD20 negatīva slimība

Dati par pacientiem ar CD20 negatīvu DLBCL, kuri ārstēti ar Columvi, ir ierobežoti, un ir iespējams, ka pacientiem ar CD20 negatīvu DLBCL var būt mazāks ieguvums salīdzinājumā ar pacientiem ar

CD20 pozitīvu DLBCL. Jāapsver iespējamie ieguvumi un riski, kas saistīti ar pacientu ar CD20 negatīvu DLBCL ārstēšanu ar Columvi.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pacientiem, kuri ir saņēmuši Columvi, ir ziņots par CRS, tai skaitā dzīvībai bīstamām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Biežākās CRS izpausmes bija drudzis, tahikardija, hipotensija, drebuļi un hipoksija. Ar infūziju saistītas reakcijas klīniski var neatšķirties no CRS izpausmēm.

Lielākā daļa CRS gadījumu radās pēc Columvi pirmās devas ievadīšanas. Pēc Columvi lietošanas ir ziņots par paaugstinātiem aknu funkcionālajiem rādītājiem analīzēs (ASAT un alanīna transamināze [ALAT] > 3 x NAR un/vai kopējais bilirubīns > 2 x NAR) vienlaikus ar CRS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pētījumā NP30179 pacienti 7 dienas pirms Columvi terapijas uzsākšanas saņēma premedikāciju ar obinutuzumabu, un pacientiem jāsaņem premedikācija ar pretvīrusu līdzekli, antihistamīna līdzekli un glikokortikosteroīdu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms Columvi infūzijas 1. un 2. ciklā ir jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai, ko var lietot CRS gadījumā. Jānodrošina papildu tocilizumaba devas pieejamība 8 stundu laikā pēc iepriekšējās tocilizumaba devas saņemšanas.

Pacienti ir jākontrolē visu Columvi infūziju laikā un vismaz 10 stundas pēc pirmās infūzijas pabeigšanas. Pilnu informāciju par pacientu kontroli skatīt 4.2. apakšpunktā. Pacienti jāinformē, ka CRS pazīmju vai simptomu gadījumā, neatkarīgi no to rašanās brīža, nekavējoties ir jāmeklē medicīniska palīdzība (skatīt turpmāk *Pacienta kartīte*).

Jānovērtē, vai pacientiem nav citu drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņu, piemēram, infekcijas vai sepses. CRS jāārstē, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu un saskaņā ar CRS ārstēšanas norādījumiem, kas ir sniegti 3. tabulā (4.2. apakšpunkts).

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms

Pēc ārstēšanas ar Columvi ir konstatēti nopietni ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroma (ICANS) gadījumi, kas var būt bīstami dzīvībai vai letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

ICANS sākums var būt vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS. ICANS klīniskās pazīmes un simptomi var ietvert apjukumu, nomāktu apziņas līmeni dezorientāciju, krampju lēkmes, afāziju un disgrāfiju, bet ne tikai.

Pēc Columvi ievadīšanas pacienti ir jāuzrauga, vai nerodas ICANS pazīmes un simptomi, un nekavējoties jāārstē. Pacienti jāinformē, ka jebkurā laikā, parādoties pazīmēm vai simptomiem, nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības (sk. tālāk “*Pacienta kartīte*”).

Parādoties pirmajām ICANS pazīmēm vai simptomiem, jārīkojas saskaņā ar 4. tabulā sniegtajiem norādījumiem par ICANS. Ārstēšana ar Columvi ir jāaiztur vai pilnīgi jāpārtrauc, kā ieteikts.

Pacienta kartīte

Zāļu parakstītājam ir jāinformē pacients par CRS un ICANS risku un par CRS un ICANS pazīmēm un simptomiem. Pacienti ir jānorāda, ka nekavējoties ir jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības, ja viņiem rodas CRS un ICANS pazīmes un simptomi. Pacienti ir jāizsniedz pacienta kartīte un jānorāda, ka tā ir vienmēr jānēsā līdzī. Šajā kartītē ir aprakstīti CRS un ICANS simptomi, kuru gadījumā pacientam vajadzētu nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības.

Mijiedarbība ar CYP450 substrātiem

Sākotnējā citokīna atbrīvošanās, kas saistīta ar Columvi terapijas uzsākšanu, var nomākt CYP450 enzīmus un izraisīt vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas svārstības. Uzsākot terapiju ar Columvi, ir jākontrolē pacienti, kuri lieto CYP450 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, jo vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācijas svārstības var izraisīt toksicitāti, efektivitātes zudumu vai nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Columvi, ir radušās nopietnas infekcijas (piemēram, sepse un pneimoniya) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Columvi nedrīkst ievadīt pacientiem ar aktīvu infekciju. Jāievēro piesardzība, apsverot Columvi lietošanu pacientiem ar hronisku vai recidivējošu infekciju anamnēzē, pacientiem, kuriem noteiktu slimību dēļ ir nosliece uz infekcijām, vai tiem pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi nozīmīga imūnsupresīva terapija. Pirms ārstēšanas ar Columvi un tās laikā pacienti ir jākontrolē, vai nerodas iespējamās bakteriālās, sēnīšu un jaunas vai atkārtoti aktivizētas vīrusu infekcijas, un tie ir atbilstoši jāārstē.

Ja pacientam ir aktīva infekcija, uz laiku ir jāpārtrauc ārstēšana ar Columvi, līdz infekcija ir izzudusi. Pacienti ir jāinformē, ja rodas infekcijas pazīmes vai simptomi, ir jāvērošas pēc medicīniskās palīdzības.

Pacientiem, kuri saņēma Columvi ir ziņots par febrilu neitropēniju. Ir jāizvērtē, vai pacientiem ar febrilu neitropēniju nav infekcijas, un tā ir nekavējoties jāārstē.

Audzēja uzliesmojums

Pacientiem, kuri saņēma Columvi, ziņots par audzēja uzliesmojumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomi ietvēra lokālas sāpes un tūsku.

Saskaņā ar Columvi darbības mehānismu audzēja uzliesmojums, iespējams, ir saistīts ar T šūnu pieplūdumu audzēja lokalizācijās pēc Columvi ievadīšanas un aina var līdzināties slimības progresēšanai. Audzēja uzliesmojums nenozīmē ārstēšanas neveiksmi vai audzēja progresēšanu.

Īpaši audzēja uzliesmojuma riska faktori nav identificēti, tomēr pastāv paaugstināts negatīvas ietekmes un saslimstības risks, ko izraisa audzēja uzliesmojuma sekundārais masveida efekts pacientiem ar apjomīgiem audzējiem, kas atrodas tiešā elpceļu un/vai dzīvībai svarīgu orgānu tuvumā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Columvi, ir ieteicama kritisko anatomisko lokalizāciju kontrole, un audzēja uzliesmojuma gadījumā pacienti ir jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām. Lai ārstētu audzēja uzliesmojumu, ir jāapsver kortikosteroīdu un pretsāpju līdzekļu lietošana.

Audzēja sabrukšanas sindroms (*tumour lysis syndrome, TLS*)

Pacientiem, kuri saņēma Columvi ziņots par audzēja sabrukšanas sindromu (TLS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar lielu audzēja slogu, strauju audzēja proliferāciju, nieru darbības traucējumiem vai dehidratāciju var būt paaugstināts audzēja sabrukšanas sindroma risks.

Riska grupas pacienti ir rūpīgi jākontrolē, veicot atbilstošus laboratoriskos un klīniskos izmeklējumus, lai noteiktu elektrolītu stāvokli, hidratāciju un nieru darbību. Pirms premedikācijas ar obinutuzumabu un pirms Columvi infūzijas ir jāapsver piemērota profilaktiska antihiperurikēmiska terapija (piemēram, alopurinols vai rasburikāze) un atbilstošas hidratācijas nodrošināšana.

TLS ārstēšana var ietvert agresīvu hidratāciju, patoloģisku elektrolītu līmeņu korekciju, antihiperurikēmisku terapiju un atbalstošu aprūpi.

Imunizācija

Vakcinācijas drošums ar dzīvām vakcīnām Columvi terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Ārstēšanas laikā ar Columvi nav ieteicama vakcinācija ar dzīvām vakcīnām.

Polisorbāti

Šīs zāles satur 1,25 mg polisorbāta 20 katrā 2,5 ml flakonā un 5 mg polisorbāta 20 katrā 10 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav gaidāma mijiedarbība ar Columvi, kas saistīta ar citohroma P450 enzīmiem, citiem metabolizējošiem enzīmiem vai transportētājiem.

Sākotnējā citokīnu atbrīvošanās, kas saistīta ar Columvi terapijas uzsākšanu, var nomākt CYP450 enzīmus. Visaugstākais zāļu mijiedarbības risks ir vienas nedēļas laikā pēc katras no pirmajām divām Columvi devām (t. i., 1. cikla 8. un 15. diena) pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem CYP450 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, varfarīnu, ciklosporīnu). Uzsākot ārstēšanu ar Columvi, ir jākontrolē pacienti, kuri tiek ārstēti ar CYP450 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija

Ārstēšanas laikā ar Columvi un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās Columvi devas ievadīšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par Columvi lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par reproduktīvo toksicitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Glofitamabs ir imūnglobulīns G (IgG). Ir zināms, ka IgG šķērso placentu. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, glofitamabs, ja to lieto grūtniece, var samazināt B šūnas auglim.

Columvi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Sievietes, kuras lieto Columvi, ir jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim. Ja iestājas grūtniecība, sievietēm ir jāiesaka sazināties ar ārstējošo ārstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glofitamabs izdalās mātes pienā. Pētījumu, lai novērtētu glofitamaba ietekmi uz piena ražošanu vai tā klātbūtni mātes pienā nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka pienā ir mātes IgG. Glofitamaba uzsūkšanās spēja un nevēlamo blakusparādību iespējamība bērnam, kurš tiek barots ar krūti, nav zināma. Sievietēm ir jāiesaka pārtraukt bērna barošanu ar krūti ārstēšanas laikā ar Columvi un divus mēnešus pēc Columvi pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Dati par ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu glofitamaba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Columvi būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacienti, kuri saņem Columvi, potenciāla *ICANS* dēļ ir apziņas līmeņa pazemināšanās risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas 48 stundas pēc katras no pirmajām divām devām devas palielināšanas fāzē un gadījumā, ja no jauna parādās jebkādi *ICANS* simptomi (apjukums, dezorientācija, nomākts apziņas līmenis) un/vai CRS simptomi (drudzis, tahikardija, hipotensija, drebuļi, hipoksija), kamēr simptomi nav izzuduši (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) bija citokīnu atbrīvošanās sindroms, neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija un izsitumi.

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņojuši $\geq 2\%$ pacientu, bija citokīnu atbrīvošanās sindroms (22,1%), sepse (4,1%), Covid-19 (3,4%), audzēja uzliesmojums (3,4%), Covid-19 pneimonija (2,8%), febrila neitropēnija (2,1%), neitropēnija (2,1%) un izsvīdums pleiras telpā (2,1%).

Blakusparādību dēļ Columvi lietošana tika pilnīgi pārtraukta 5,5% pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pilnīgi pārtraukta Columvi lietošana, bija Covid-19 (1,4%) un neitropēnija (1,4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, kas radās recidivējošas vai refraktāras DLBCL pacientiem, kuri tika ārstēti ar Columvi monoterapiju ($n = 145$) pētījumā NP30179, ir uzskaitītas 5. tabulā. Pacientu saņemto Columvi terapijas ciklu skaita mediāna bija 5 cikli (diapazons: no 1 līdz 13 cikliem).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma grupām. Biežuma grupas tiek definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Pacienti ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL, kuri tika ārstēti ar Columvi monoterapiju, ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes	3.–4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Vīrusu infekcijas ¹	Ļoti bieži	Bieži*
	Bakteriālas infekcijas ²	Bieži	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcijas ³	Bieži	Ļoti reti**
	Sepse ⁴	Bieži	Bieži*
	Dziļo elpceļu infekcijas ⁵	Bieži	Ļoti reti**
	Pneimonija	Bieži	Retāk
	Urīnceļu infekcija ⁶	Bieži	Retāk
	Sēnīšu infekcijas ⁷	Bieži	Ļoti reti**
Labdabīgi, ļaundabīgi un nekonkrizēti audzēji (tai skaitā cistas un polipi)	Audzēja uzliesmojums	Ļoti bieži	Bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes	3.–4. pakāpe
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži	Bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	Bieži
	Limfopēnija	Bieži	Bieži
	Febrila neitropēnija ⁸	Bieži	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Citokīnu atbrīvošanās sindroms ⁹	Ļoti bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Bieži
	Hipomagnēmija	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Hipokalcēmija	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Retāk
	Hiponatrēmija	Bieži	Bieži
	Audzēja sabrukšanas sindroms	Bieži	Bieži
Psihiskie traucējumi	Apjukums	Bieži	Ļoti reti**
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms ¹⁰	Bieži	Retāk
	Miegainība	Bieži	Retāk
	Trīce	Bieži	Ļoti reti**
	Mielīts ¹¹	Retāk	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Caureja	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti reti**
	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ¹²	Bieži	Bieži
	Vemšana	Bieži	Ļoti reti**
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ¹³	Ļoti bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Ļoti bieži	Ļoti reti**
Izmeklējumi	Paaugstinātas alanīna aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
	Paaugstinātas aspartāta aminotransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	Bieži
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	Bieži	Bieži
	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Bieži	Retāk
	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	Bieži	Bieži

* Ziņots par 5. pakāpes reakcijām. Skatīt informāciju par nopietnām infekcijām sadaļā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

** Nav ziņots par 3. - 4. pakāpes gadījumiem.

¹ Ietver Covid-19, Covid-19 pneimoniju, *herpes zoster*, gripu un oftalmoloģisku *herpes zoster*.

² Ietver asinsvadā ievietotas ierīces infekciju, bakteriālu infekciju, *Campylobacter* infekciju, bakteriālu žultsceļu infekciju, bakteriālu urīnceļu infekciju, *Clostridium difficile* infekciju, *Escherichia* infekciju un peritonītu.

³ Ietver augšējo elpceļu infekciju, sinusītu, nazofaringītu, hronisku sinusītu un rinītu.

⁴ Ietver sepsi un septisku šoku.

⁵ Ietver dziļo elpceļu infekciju un bronhītu.

⁶ Ietver urīnceļu infekciju un *Escherichia* urīnceļu infekciju.

⁷ Ietver barības vada kandidozi un mutes dobuma kandidozi.

⁸ Ietver febrilu neitropēniju un neitropēnisku infekciju.

⁹ Pamatojoties uz ASTCT klasifikāciju (Lee 2019).

¹⁰ ICANS, pamatojoties uz Lee 2019, un ietver miegainību, kognitīvus traucējumus, apjukuma stāvokli, delīriju un dezorientāciju.

¹¹ Mielīts radās vienlaicīgi ar CRS.

¹² Ietver gastrointestinālu asiņošanu, resnās zarnas asiņošanu un kuņģa asiņošanu.

¹³ Ietver izsitumus, niezošus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, dermatītu, aknes veida dermatītu, eksfoliatīvu dermatītu, eritēmu, palmāru eritēmu, niezi un eritematozus izsitumus.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Pētījumā NP30179 jebkuras pakāpes CRS (saskaņā ar ASTCT kritērijiem) radās 67,6% pacientu; par 1. pakāpes CRS tika ziņots par 50,3% pacientu, par 2. pakāpes CRS – 13,1% pacientu, par 3. pakāpes CRS – 2,8% pacientu un par 4. pakāpes CRS – 1,4% pacientu. CRS radās vairāk nekā vienu reizi 32,4% (47/145) pacientu; 36/47 pacientiem bija tikai vairāki 1. pakāpes CRS notikumi. Letālu CRS gadījumu nebija. CRS izzuda visiem pacientiem, izņemot vienu. Viens pacients pārtrauca ārstēšanu CRS dēļ.

Pacientiem ar CRS visbiežāk sastopamās CRS izpausmes bija drudzis (99,0%), tahikardija (25,5%), hipotensija (23,5%), drebuļi (14,3%) un hipoksija (12,2%). 3. vai augstākas pakāpes notikumi saistībā ar CRS bija hipotensija (3,1%), hipoksija (3,1%), drudzis (2,0%) un tahikardija (2,0%).

Jebkuras pakāpes CRS radās 54,5% pacientu pēc pirmās Columvi 2,5 mg devas 1. cikla 8. dienā ar laika mediānu līdz sindroma sākumam (no infūzijas sākuma) 12,6 stundas (diapazons: no 5,2 līdz 50,8 stundām), bet ilguma mediāna bija 31,8 stundas (diapazons: no 0,5 līdz 316,7 stundām); 33,3% pacientu pēc 10 mg devas 1. cikla 15. dienā ar laika mediānu līdz sindroma sākumam 26,8 stundas (diapazons: no 6,7 līdz 125,0 stundām), bet ilguma mediāna bija 16,5 stundas (diapazons: no 0,3 līdz 109,2 stundām) un 26,8% pacientu pēc 30 mg devas lietošanas 2. ciklā ar laika mediānu līdz sākumam 28,2 stundas (diapazons: no 15,0 līdz 44,2 stundām), bet ilguma mediāna bija 18,9 stundas (diapazons: no 1,0 līdz 180,5 stundām). Par CRS tika ziņots 0,9% pacientu 3. ciklā un 2% pacientu pēc 3. cikla.

≥2. pakāpes CRS radās 12,4% pacientu pēc pirmās Columvi devas (2,5 mg) ar laika mediānu līdz sākumam 9,7 stundas (diapazons: no 5,2 līdz 19,1 stundām), bet ilguma mediāna bija 50,4 stundas (diapazons: no 6,5 līdz 316,7 stundām). Pēc Columvi 10 mg devas 1. cikla 15. dienā ≥2. pakāpes CRS sastopamība samazinājās līdz 5,2% pacientu ar laika mediānu līdz sindroma sākumam 26,2 stundas (diapazons: no 6,7 līdz 144,2 stundām), bet ilguma mediāna bija 30,9 stundas (diapazons: no 3,7 līdz 227,2 stundām). Pēc Columvi 30 mg devas 2. cikla 1. dienā ≥2. pakāpes CRS radās vienam pacientam (0,8%) ar laika mediānu līdz sindroma sākumam 15,0 stundas, bet ilguma mediāna bija 44,8 stundas. Netika ziņots ne par vienu ≥ 2. pakāpes CRS pēc 2. cikla.

No 145 pacientiem 7 pacientiem (4,8%) bija paaugstināti aknu funkcionālo test rādītāji (ASAT un ALAT > 3x NAR un/vai kopējais bilirubīns > 2 x NAR), par ko tika ziņots vienlaikus ar CRS (n = 6) vai vienlaikus ar slimības progresēšanu (n = 1).

No 25 pacientiem, kuriem bija ≥ 2. pakāpes CRS pēc Columvi lietošanas, 22 (88,0%) saņēma tocilizumabu, 15 (60,0%) – kortikosteroīdus un 14 (56,0%) saņēma gan tocilizumabu, gan kortikosteroīdus. Desmit pacienti (40,0%) saņēma skābekli. Visi seši pacienti (24,0%) ar 3. vai 4. pakāpes CRS saņēma vienu vazopresoru.

Pēc Columvi lietošanas, CRS dēļ tika hospitalizēti 22,1% pacientu un ziņotā hospitalizācijas ilguma mediāna bija 4 dienas (diapazons: 2 līdz 15 dienas).

Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas fāzē tika ziņots par ICANS, ieskaitot 3. un augstākas pakāpes. Visbiežākās ICANS klīniskās izpausmes bija apjukums, nomākts apziņas līmenis, dezorientācija, krampji, afāzija un disgrāfija. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, lielākajā daļā gadījumu neiroloģiskās toksicitātes sākums bija vienlaicīgs ar CRS.

Novērotais laiks līdz ICANS sākumam lielākajā daļā gadījumu bija 1–7 dienas ar mediānu 2 dienas pēc pēdējās devas lietošanas. Tikai daži no ziņotajiem ICANS gadījumiem bija radušies vairāk nekā mēnesi pēc Columvi lietošanas uzsākšanas.

Nopietnas infekcijas

Pētījumā NP30179 par nopietnām infekcijām tika ziņots 15,9% pacientu. Biežākās nopietnās infekcijas, par kurām tika ziņots $\geq 2\%$ pacientu, bija sepse (4,1%), Covid-19 (3,4%) un Covid-19 pneimonija (2,8%). Ar infekciju saistīti nāves gadījumi tika ziņoti 4,8% pacientu (sepses, Covid-19 pneimonijas un Covid-19 dēļ). Četriem pacientiem (2,8%) radās nopietnas infekcijas vienlaikus ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju.

Neitropēnija

Par neitropēniju (tajā skaitā samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu) tika ziņots 40,0% pacientu un par smagu neitropēniju (3. vai 4. pakāpe) – 29,0% pacientu. Laika mediāna līdz pirmās neitropēnijas rašanās sākumam bija 29 dienas (diapazons: no 1 līdz 203 dienām). Ilgstoša neitropēnija (ilgāk nekā 30 dienas) radās 11,7% pacientu. Lielākā daļa pacientu ar neitropēniju (79,3%) tika ārstēti ar G-CSF. Par febrilu neitropēniju ziņots 3,4% pacientu.

Audzēja uzliesmojums

Par audzēja uzliesmojumu tika ziņots 11,7% pacientu, tajā skaitā 2. pakāpes audzēja uzliesmojums radās 4,8% pacientu un 3. pakāpes audzēja uzliesmojums radās 2,8% pacientu. Tika ziņots par audzēja uzliesmojumu, kas ietvēra galvas un kakla limfmezglus un izpaudās kā sāpes, kā arī ietvēra krūškurvja limfmezglus un izpaudās ar elpas trūkuma simptomiem pleiras izsvīduma dēļ. Lielākā daļa audzēja uzliesmojuma gadījumu (16/17) radās 1. cikla laikā, un pēc 2. cikla netika ziņots par šādiem gadījumiem. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes audzēja uzliesmojuma sākumam bija 2 dienas (diapazons: no 1 līdz 16 dienām) un ilguma mediāna bija 3,5 dienas (diapazons: no 1 līdz 35 dienām).

No 11 pacientiem, kuriem bija ≥ 2 . pakāpes audzēja uzliesmojums, divi pacienti (18,2%) saņēma pretsāpju līdzekļus, seši pacienti (54,5%) – kortikosteroīdus un pretsāpju līdzekļus, tai skaitā morfīna atvasinājumus, viens pacients (9,1%) – kortikosteroīdus un pretvemšanas līdzekļus un diviem pacientiem (18,2%) nebija nepieciešama ārstēšana. Visi audzēja uzliesmojuma gadījumi izzuda, izņemot vienu pacientu ar ≥ 2 . pakāpes notikumu. Nevienš pacients nepārtrauca ārstēšanu audzēja uzliesmojuma dēļ.

Audzēja sabrukšanas sindroms (tumour lysis syndrome, TLS)

Par TLS tika ziņots 2 pacientiem (1,4%), un abos gadījumos tam bija 3. smaguma pakāpe. Laika mediāna līdz TLS sākumam bija divas dienas, un ilguma mediāna bija četras dienas (diapazons: no 3 līdz 5 dienām).

Ziņošana par iespējamām nevēlamajām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamajām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredzes par pārdozēšanu klīniskajos pētījumos nav. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citas monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX28

Darbības mehānisms

Glofitamabs ir bispecifiska monoklonālā antiViela, kas bivalenti piesaistās uz B šūnu virsmas ekspresētam CD20, un monovalenti T šūnu receptoru kompleksā uz T šūnu virsmas ekspresētam CD3. Vienlaicīgi piesaistoties CD20 uz B šūnas un CD3 uz T šūnas, glofitamabs veicina imunoloģiskas sinapses veidošanos ar sekojošu T šūnu aktivāciju un proliferāciju, citokīnu sekrēciju un citolītisko proteīnu atbrīvošanos, kas izraisa CD20 ekspresējošu B šūnu līzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumā NP30179 84% pacientu (84/100) pirms premedikācijas ar obinutuzumabu perifēro B šūnu skaits jau bija samazināts (< 70 šūnas/ μ l). Pēc obinutuzumaba premedikācijas un pirms Columvi terapijas uzsākšanas B šūnu skaita samazināšanas īpatsvars sasniedza 100% (94/94), un šo šūnu skaits Columvi terapijas laikā saglabājās mazs.

1. cikla laikā (kad pakāpeniski tiek palielināta deva) sešas stundas pēc Columvi infūzijas tika novērota pārejoša IL-6 līmeņa paaugstināšanās plazmā, kas saglabājās paaugstināta 20 stundas pēc infūzijas un atgriezās sākotnējā līmenī līdz nākamajai infūzijai.

Sirds elektrofizioloģija

Pētījumā NP30179 16 no 145 pacientiem, kuri lietoja glofitamabu, QTc intervāls pēc sākotnējā rādītāja bija > 450 ms. Vienu no šiem gadījumiem pētnieks novērtēja kā klīniski nozīmīgu. Nevienš pacients nepārtrauca ārstēšanu QTc pagarināšanās dēļ.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Recidivējoša vai refraktāra DLBCL

Lai vērtētu Columvi pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu neHodžkina limfomu tika veikts atklāts daudzcentru, vairāku grupu pētījums (NP30179). Vienas grupas DLBCL monoterapijas kohortā (n = 108) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL vispirms bija jāsaņem vismaz divas sistēmiskās terapijas, tai skaitā anti-CD20 monoklonālā antiViela un antraciklīna grupas līdzeklis. Pacienti ar FL3b un Rihtera (*Richter*) transformāciju nebija piemēroti pētījumam. Pacientiem bija jābūt CD20 pozitīvai DLBCL, taču biomarkiera atbilstība nebija iekļaušanas prasība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No pētījuma tika izslēgti pacienti ar ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu ≥ 2 , nozīmīgu sirds un asinsvadu slimību (piemēram, ar Ņujorkas Sirds asociācijas (*NYHA*) klasifikācijas III vai IV pakāpei atbilstošu sirds slimību, miokarda infarktu pēdējos sešos mēnešos, nestabilu aritmiju vai nestabilu stenokardiju), nozīmīgu aktīvu plaušu slimību, nieru darbības traucējumiem (CrCL < 50 ml/min ar paaugstinātu kreatinīna līmeni serumā), aktīvu autoimūnu slimību, kuras ārstēšanai ir nepieciešama imūnsupresīva terapija, aktīvām infekcijām (t. i., hronisku aktīvu EBV infekciju, akūtu vai hronisku C hepatītu, B hepatītu, HIV infekciju), progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju, pacienti, kuriem šobrīd ir CNS limfoma vai cita CNS slimība, vai tāda ir bijusi anamnēzē, ja pacientam anamnēzē ir makrofāgu aktivācijas sindroms/hemofagocītiskā limfohistiocitoze, iepriekš bijusi alogēna cilmes šūnu transplantācija, orgāna transplantācija vai ja aknu transamināžu līmenis ir $\geq 3 \times$ NAR.

Visi pacienti saņēma premedikāciju ar obinutuzumabu 1. cikla 1. dienā. Pacienti saņēma 2,5 mg Columvi 1. cikla 8. dienā, 10 mg Columvi 1. cikla 15. dienā un 30 mg Columvi 2. cikla 1. dienā saskaņā ar devas palielināšanas grafiku. Pacienti turpināja saņemt 30 mg Columvi no 3. līdz 12. cikla

1. dienā. Katrs cikls ilga 21 dienu. Pacientu saņemto Columvi terapijas ciklu skaita mediāna bija 5 (diapazons: no 1 līdz 13 cikliem), no tiem 34,7% pacientu saņēma 8 vai vairāk ciklus un 25,7% – 12 Columvi terapijas ciklus.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji: vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: no 21 līdz 90 gadiem), no tiem 53,7% bija 65 gadus veci vai vecāki un 15,7% bija 75 gadus veci vai vecāki; 69,4% bija vīrieši; 74,1% bija baltās rases pārstāvji, 5,6% bija aziāti un 0,9% – melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 5,6% bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 (46,3%) vai 1 (52,8%). Lielākajai daļai pacientu (71,3%) bija neprecizēta DLBCL, 7,4% bija DLBCL, kas radusies no folikulāras limfomas, 8,3% bija augstas pakāpes B šūnu limfoma (*HGBCL; high-grade B-cell lymphoma*) vai citas histoloģijas audzējs, kas radies no folikulāras limfomas, 7,4% bija HGBCL un 5,6% – primāra videnes B šūnu limfoma (*PMBCL; primary mediastinal B-cell lymphoma*). Iepriekšējo saņemto terapijas skaita mediāna bija 3 (diapazons: no 2 līdz 7); 39,8% pacientu bija saņēmuši divas iepriekšējās terapijas un 60,2% – trīs vai vairāk iepriekšējās saņemtās terapijas. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju (visi pacienti saņēma terapiju ar alkilējošu līdzekli un 98,1% pacientu – antraciklīna terapiju), un visi pacienti iepriekš bija saņēmuši anti-CD20 monoklonālo antivielu terapiju; 35,2% pacientu iepriekš bija saņēmuši CAR T šūnu terapiju un 16,7% pacientu iepriekš bija cilmes šūnu autologā transplantācija. Lielākajai daļai pacientu (89,8%) bija refraktāra slimība, 60,2% pacientu – primāra refraktāra slimība un 83,3% pacientu bija refraktāri pret pēdējo iepriekšējo terapiju.

Primārais efektivitātes kritērijs saskaņā ar Lugāno (*Lugano*) 2014. gadā pieņemtajiem atbildes reakcijas kritērijiem neatkarīgas vērtēšanas komitejas (*IRC; Independent Review Committee*) vērtējumā bija pilnīga atbildes reakcija (*CR; complete response*). Kopējā novērošanas ilguma mediāna bija 15 mēneši (diapazons: no 0 līdz 21 mēnesim). Sekundārie efektivitātes mērķi *IRC* vērtējumā bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*ORR; overall response rate*), atbildes reakcijas ilgums (*DOR; duration of response*), pilnīgas atbildes reakcijas ilgums (*DOCR; duration of complete response*) un laiks līdz pirmajai pilnīgai atbildes reakcijai (*TFCR; time to first complete response*).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitātes kopsavilkums pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL

Efektivitātes mērķa kritēriji	Columvi N = 108
Pilnīga atbildes reakcija	
Pacienti ar CR, n (%)	38 (35,2)
95% TI	[26,24; 44,96]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs	
Pacienti ar CR vai PR, n (%)	54 (50,0)
95% TI	[40,22; 59,78]
Pilnīgas atbildes reakcijas ilgums¹	
DOCR mediāna, mēneši [95% TI]	NN [18,4; NN]
Diapazons, mēneši	0 ² –20 ²
12 mēnešu DOCR, % [95% TI] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Atbildes reakcijas ilgums⁴	
Ilguma mediāna, mēneši [95% TI]	14,4 [8,6; NN]
Diapazons, mēneši	0 ² –20 ²

Efektivitātes mērķa kritēriji	Columvi N = 108
Laiks līdz pirmajai pilnīgajai atbildes reakcijai	
TFCR mediāna, dienas [95% TI]	42 [41, 47]
Diapazons, dienas	31–308

TI= ticamības intervāls; NN= nav nosakāms; PR= daļēja atbildes reakcija (*partial response*).

Hipotēzi pārbaudīja, pamatojoties uz primāro mērķa kritēriju - IRC novērtēto CR rādītāju.

¹ DOCR ir definēts kā laiks no pirmās pilnīgās atbildes reakcijas sākuma līdz slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ.

² Cenzēti novērojumi.

³ Dzīvildze bez notikuma pēc *Kaplan-Meier* aprēķiniem.

⁴ DOR ir definēts kā laiks no pirmās atbildes reakcijas (PR vai CR) līdz slimības progresēšanai vai nāvei jebkura iemesla dēļ.

DOR novērošanas ilguma mediāna bija 12,8 mēneši (diapazons: no 0 līdz 20 mēnešiem).

Imūngenitāte

No 418 pacientiem pētījumā NP30179 tikai diviem pacientiem (0,5%) pētījuma sākumā antivielas pret glofitamabu bija negatīvas, un tās parādījās pēc ārstēšanas. Tā kā pacientu ar antivielām pret glofitamabu skaits ir mazs, nevar izdarīt secinājumus par imūngenitātes iespējamo ietekmi uz efektivitāti vai drošumu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Columvi vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās nobriedušu B šūnu jaunveidojumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Beznodalījumu analīzes (*non-compartmental analyses*) liecina, ka glofitamaba koncentrācija serumā sasniedz maksimālo līmeni (C_{max}) infūzijas beigās un samazinās bieksponenciāli. Pētītajā devu diapazonā (no 0,005 līdz 30 mg) glofitamabs uzrāda lineāru un devai proporcionālu farmakokinētiku, un tā nav atkarīga no laika.

Uzsūkšanās

Columvi ievada intravenozas infūzijas veidā. Glofitamaba maksimālā koncentrācija (C_{max}) tika sasniegta infūzijas beigās.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas izklijes centrālais tilpums bija 3,33 l, kas ir aptuveni līdzīgs kopējam seruma tilpumam. Perifērais izklijes tilpums bija 2,18 l.

Biotransformācija

Glofitamaba metabolisms nav pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolisma ceļā.

Eliminācija

Dati par glofitamaba koncentrāciju serumā atkarībā no laika ir aprakstīti populācijas farmakokinētikas modelī ar diviem nodalījumiem un ar gan no laika neatkarīgu, gan laikā mainīgu klīrensu.

No laika neatkarīgs klīrenss, tika aprēķināts kā 0,602 l/dienā, un sākotnējais klīrenss, kas mainās atkarībā no laika, tika aprēķināts kā 0,396 l/dienā, eksponenciāli mazinoties laika gaitā ($K_{des} \sim 0,445/\text{dienā}$). Aprēķinātais eliminācijas pusperiods no sākotnējās kopējās klīrensa vērtības līdz tikai no laika neatkarīgajam klīrensam tika aprēķināts kā 1,56 dienas.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, efektīvais eliminācijas pusperiods lineārajā fāzē (t. i., pēc tam, kad no laika atkarīgā mainīgā klīrensa devums ir samazinājies līdz nenožīmīgam daudzumam) ir 6,54 dienas (95% TI: 3,74; 9,41).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem vecumā no 65 gadiem un pacientiem vecumā līdz 65 gadiem glofitamaba iedarbība neatšķīrās.

Nieru darbības traucējumi

Glofitamaba populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka kreatinīna klīrenss neietekmē glofitamaba farmakokinētiku. Glofitamaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 30 līdz < 90 ml/min.) bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību. Columvi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīts.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka viegli aknu darbības traucējumi neietekmē glofitamaba farmakokinētiku. Glofitamaba farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > NAR līdz $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ vai ASAT > NAR) bija līdzīga tiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Columvi pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīts.

Vecuma, dzimuma un ķermeņa masas ietekme

Pamatojoties uz vecumu (no 21 līdz 90 gadiem), dzimumu un ķermeņa masu (no 31 kg līdz 148 kg), klīniski nozīmīgas glofitamaba farmakokinētikas atšķirības nenovēroja.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi glofitamaba iespējamās kancerogenitātes un mutagēnītes noteikšanai nav veikti.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu glofitamaba ietekmi nav veikti.

Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu glofitamaba ietekmi, nav veikti. Pamatojoties uz zemo antivielu pānesi caur placentu pirmajā trimestra laikā, glofitamaba darbības mehānismu (B šūnu skaita mazināšanos, no mērķa atkarīgu T šūnu aktivāciju un citokīnu atbrīvošanos), pieejamajiem drošuma datiem par glofitamabu un datiem par citām anti-CD20 antivielām, teratogenitātes risks ir zems. Ilgstošs B šūnu skaita samazinājums var paaugstināt oportūnistisko infekciju risku, kas var izraisīt augļa zaudējumu. Ar Columvi ievadišanu saistītais pārejošais CRS arī var kaitīgi ietekmēt augli (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sistēmiskā toksicitāte

Pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem dzīvniekiem, kuriem pēc vienreizējas intravenozas glofitamaba devas (0,1 mg/kg) ievadīšanas bez premedikācijas ar obinutuzumabu bija smags CRS, bija kuņģa un zarnu trakta erozijas un iekaisuma šūnu infiltrāti liesā un aknu sinusoīdos, kā arī vietām dažos citos orgānos. Iekaisuma šūnu infiltrāti, iespējams, bija sekundāri citokīnu izraisītas imūnās sistēmas šūnu aktivācijas dēļ. Premedikācija ar obinutuzumabu izraisīja glofitamaba izraisītās citokīnu atbrīvošanās un ar to saistīto nevēlamo blakusparādību pavājināšanos, mazinot B šūnu skaitu perifērajās asinīs un limfoidajos audos. Tādēļ makaka sugas pērtiķiem varēja lietot vismaz desmit reizes lielākas glofitamaba devas (1 mg/kg), un C_{max} līdz 3,74 reizēm pārsniedza C_{max} cilvēkam, lietojot ieteicamo 30 mg devu.

Visas ar glofitamabu saistītās atrades tika uzskatītas par saistītām ar farmakoloģisko iedarbību, un tās visas bija atgriezeniskas. Pētījumi ilgāk par 4 nedēļām netika veikti, jo glofitamabs bija ļoti imunogēns makaka sugas pērtiķiem un izraisīja efektivitātes un farmakoloģiskās iedarbības zudumu.

Tā kā visi 3L+ DLBCL pacienti, kurus plānots ārstēt, ir iepriekš saņēmuši anti-CD20 terapiju, sagaidāms, ka pirms ārstēšanas ar obinutuzumabu, vairumam būs zems cirkulējošo B šūnu skaits iepriekšējās anti-CD20 terapijas pēcdarbības dēļ. Tādēļ, šāds dzīvnieku modelis bez iepriekšējās rituksimaba (vai citas anti-CD20) terapijas lietošanas, iespējams pilnībā neatspoguļo klīnisko kontekstu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns (*L-histidinum*)

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts (*L-histidini hydrochloridum monohydricum*)

L-metionīns (*L-methioninum*)

Saharoze (*saccharum*)

Polisorbāts 20 (*polysorbatum 20*) (E 432)

Ūdens injekcijām (*aqua ad iniectionabile*)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

30 mēneši.

Atšķaidīts šķīdums intravenozai infūzijai

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 72 stundām 2 °C - 8 °C temperatūrā un līdz 24 stundām 30 °C temperatūrā, pēc tam maksimālais infūzijas laiks ir 8 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Columvi 2,5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2,5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai (bezkrāsainā I klases stikla) 6 ml flakonā ar (butilgumijas) aizbāzni.

Iepakojumā ir 1 flakons.

Columvi 10 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

10 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai (bezkrāsainā I klases stikla) 15 ml flakonā ar (butilgumijas) aizbāzni.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Columvi atšķaidīto šķīdumu var ievadīt izmantojot intravenozas infūzijas maisu vai intravenozas šļirces infūziju.

Norādījumi par atšķaidīšanu

- Columvi nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Pirms intravenozās ievadīšanas, Columvi ir jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.
- Columvi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai flakons nesatur daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Columvi ir bezkrāsains, dzidrs šķīdums. Flakons ir jāizmet, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas.
- Izmantojot sterilu adatu un šļirci no infūzijas maisa jāpaņem un jāiznīcina atbilstošs 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu, saskaņā ar 7. tabulā norādīto.
- Izmantojot sterilu adatu un šļirci, no flakona jāpaņem nepieciešamais Columvi koncentrāta tilpums un jāatšķaida to infūzijas maisā (skatīt 7. tabulu). Visu flakonā atlikušo neizlietoto daļu ir jāiznīcina.
- Glofitamabs ir jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 0,1–0,6 mg/ml.
- Uzmanīgi jāsamaisa infūzijas maisa saturs, lēnām apgrozot maisu, lai saturs pārāk nesaputotos. Nekratīt.
- Jāpārbauda infūzijas maiss, vai tajā nav sīku daļiņu un, ja tādas ir, infūzijas maiss ir jāiznīcina.
- Pirms intravenozās infūzijas uzsākšanas infūzijas maisa saturam ir jābūt istabas temperatūrā (25 °C).
- Ievadot Columvi ar šļirces infūziju, šļircē jāievelk viss infūzijas maisa saturs. Lai sagatavotu devu šļirces sūkņa infūzijai, kā alternatīvu var izmantot divu šļirču metodi, izmantojot savienotāju.

7. tabula. Columvi atšķaidīšana infūzijām

Ievadāmā Columvi deva	Infūzijas maisa izmērs	9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums, kas ir jāpaņem un jāiznīcina	Pievienojamais Columvi koncentrāta tilpums
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

Ievadīšana

Jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Jāievada intravenozas infūzijas veidā caur speciālu infūzijas līniju, izmantojot intravenozas infūzijas maisu vai intravenozas šļirces infūziju, abām infūzijām izmantojot sūkni, ne ilgāk kā 8 stundu laikā.

Columvi infūzijas maiss vai šļirce var iztukšoties, pirms sasniegts ieteicamais infūzijas ilgums. Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta visa Columvi deva, infūzijas līnija jāizskalo, nomainot iztukšoto Columvi infūzijas maisu vai šļirci ar infūzijas maisu vai šļirci, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, pievienojot to tai pašai infūzijas līnijai. Turpiniet infūziju ar tādu pašu ātrumu, līdz tiek sasniegts ieteicamais infūzijas ilgums saskaņā ar 2. tabulu.

Nesaderība

Columvi atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, jo citi šķīdinātāji nav pārbaudīti.

Atšķaidot Columvi ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, tas ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE), polipropilēna (PP) vai ne-PVH poliolefīna. Atšķaidot ar 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, Columvi ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas ir izgatavoti no PVH. Atšķaidot Columvi ar 0,9% vai 0,45% nātrija hlorīda šķīdumu, tas ir saderīgs ar šļircēm, kas izgatavotas no PP.

Nav novērota nesaderība ar infūziju sistēmām, kuru virsmas, kas saskaras ar produktu, ir no poliuretāna (PUR), PVH, PE, polibutadiēna (PBD), poliēteruretāna (PEU), polikarbonāta (PK), silikona, politetrafluoretilēna (PTFE) vai akrilnitrila butadiēna stirola (ABS), un ar filtra membrānām, kas ir izgatavotas no poliētera sulfona vai polisulfona. Iebūvētu filtra membrānu izmantošana nav obligāta.

Atkritumu likvidēšana

Columvi flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 7. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKĀS AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKĀS AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vācija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas Nr. 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjauninātais RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Columvi tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas veidu, izplatīšanas veidus un jebkākus citus ar programmu saistītus jautājumus.

Izglītojošās programmas mērķis ir:

- informēt ārstus, lai katram pacientam tiktu izsniegta pacienta kartīte un pacients tiktu izglītots par kartītes saturu, kurā ir norādīti CRS un ICANS simptomi, lai pacienti nekavējoties rīkotos, tajā skaitā nekavējoties vērstos pēc medicīniskās palīdzības šādu simptomu gadījumā;
- informēt pacientu, kā jārīkojas, ja rodas CRS un/vai ICANS simptomi, tai skaitā par to, ka nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskās palīdzības;
- informēt ārstus par audzēja uzliesmojuma risku un tās izpausmēm.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā izplata Columvi, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS), kuri varētu parakstīt, izsniegt vai lietot Columvi, ir pieejama/tiek piegādāta veselības aprūpes speciālista brošūra, kurā ir iekļauts:

- audzēja uzliesmojuma apraksts un informācija par audzēja uzliesmojuma agrīnu atpazīšanu, atbilstošu diagnostiku un kontroli;
- atgādinājums izsniegt katram pacientam pacienta kartīti, kurā norādīti CRS un ICANS simptomi un norādījums pacientiem to rašanās gadījumā nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības.

Visiem pacientiem, kuri saņem Columvi, ir jāizsniedz pacienta kartīte, kura satur šādu galveno informāciju:

- ārsta, kas nozīmēja Columvi, kontaktinformācija;
- CRS un ICANS simptomu saraksts, lai mudinātu pacientu rīkoties, tajā skaitā nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas simptomi;
- norādījumi, ka pacientam vienmēr ir jānēsā līdz pacienta kartīte un jāuzrāda ārstējošajiem VAS (t. i., neatliekamās palīdzības VAS, utt.);
- informācija pacienta ārstējošajiem VAS, ka ārstēšana ar Columvi ir saistīta ar CRS un ICANS risku.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Procedūras EMEA/H/C/005751/0000 ietvaros RAĪ jāiesniedz atjaunināts klīniskā pētījuma ziņojums ar vismaz 2 gadus ilgu novērošanu no pēdējā pētījuma NP30179 primārās drošuma vērtēšanas populācijā iekļautā pacienta ārstēšanas noslēguma	2024. gada 4. ceturksnis
Lai nodrošinātu papildu pierādījumus par glofitamaba efektivitāti un drošumu DLBCL ārstēšanā, RAĪ jāiesniedz klīniskā pētījuma GO41944 rezultāti - atklāts, daudzcentru, randomizēts III fāzes pētījums, kurā novērtēs glofitamaba efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar gemcitabīnu un oksaliplatīnu, salīdzinot ar rituksimaba lietošanu kombinācijā ar gemcitabīnu un oksaliplatīnu, pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru DLBCL	2024. gada 3. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Columvi 2,5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
glofitamabum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Viens flakons ar 2,5 ml koncentrāta satur 2,5 mg glofitamaba, kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidinum, L-histidini hydrochloridum monohydricum, L-methioninum, saccharum, polysorbatum 20, aqua ad iniectionem. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
2,5 mg/2,5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1742/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Columvi 2,5 mg sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
glofitamabum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 mg/2,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Columvi 10 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
glofitamabum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMS

Viens flakons ar 10 ml koncentrāta satur 10 mg glofitamaba, kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidinum, L-histidini hydrochloridum monohydricum, L-methioninum, saccharum, polysorbatum 20, aqua ad iniectionem. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
10 mg/10 ml
1 flakons

5. LIETOŠANA UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS IEPAKOJUMA MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1742/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Columvi 10 mg sterils koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
glofitamabum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. pēc atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Columvi 2,5 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai **Columvi 10 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai** *glofitamabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
 - Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Uzmanīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus. Vienmēr nēsājiet šo kartīti sev līdzi.
 - Vienmēr uzrādiet pacienta kartīti ārstam vai medmāsai, vizītes laikā vai apmeklējot slimnīcu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Columvi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Columvi lietošanas
3. Kā lieto Columvi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Columvi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Columvi un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Columvi

Columvi ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu glofitamabu.

Kādam nolūkam Columvi lieto

Columvi lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir vēzis, ko sauc par difūzu lielo B šūnu limfomu (*DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma*). Zāles lieto, ja vēzis:

- ir atjaunojies (recidīvs) vai
- nereaģēja uz iepriekšējo ārstēšanu.

Difūzā lielo B šūnu limfoma ir imūnās sistēmas (organisma aizsardzības sistēmas) vēzis.

- Tas skar balto asins šūnu veidu, ko sauc par B šūnām.
- DLBCL gadījumā B šūnas nekontrolēti vairojas un uzkrājas Jūsu audos.

Kā Columvi darbojas

- Columvi aktīvā viela glofitamabs ir bispecifiska monoklonāla antivielas - olbaltumvielas veids, kas organismā saistās pie diviem specifiskiem mērķiem. Tā piesaistās specifiskai olbaltumvielai uz B šūnu, tai skaitā ļaundabīgo B šūnu, virsmām un arī citai olbaltumvielai uz T šūnu (cita veida balto asins šūnu) virsmām. Šī piesaistīšanās aktivizē T šūnas un izraisa to vairošanos. Rezultātā notiek B šūnu, tai skaitā ļaundabīgo šūnu, noārdīšanās.

2. Kas Jums jāzina pirms Columvi lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Columvi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret glofitamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret obinutuzumabu, citām zālēm, kas tiek lietotas pirms ārstēšanas ar Columvi uzsākšanas (skatīt arī 3. punktu “Kā lieto Columvi”), vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, pirms Jums tiek ievadīts Columvi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu, pirms Jums tiek ievadīts Columvi, ja:

- Jums ir infekcija;
- Jums ir bijusi ilgstoša (hroniska) vai atkārtota infekcija;
- Jums ir vai kādreiz ir bijuši nieru, aknu vai sirds darbības traucējumi;
- Jūs plānojat drīzumā vakcinēties.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms Columvi lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pievērsiet uzmanību nopietnām blakusparādībām

Dažas Columvi blakusparādības ir nopietnas un var būt bīstamas dzīvībai. Tās var rasties jebkurā terapijas ar Columvi laikā.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja, lietojot Columvi, Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām. Katras blakusparādības simptomi ir uzskaitīti 4. punktā.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms:** pastiprināta iekaisuma stāvoklis, kas saistīts ar zālēm, kas stimulē T šūnas, un izpaužas ar drudzi un vairāku organisma orgānu darbības traucējumiem. Lielāka citokīnu atbrīvošanās sindroma rašanās iespēja ir 1. cikla laikā pēc Columvi saņemšanas (skatīt 3. punktu “Kā lieto Columvi”). Nepieciešama rūpīga kontrole. Pirms katras infūzijas Jums var ievadīt zāles, kas mazina iespējamās citokīnu atbrīvošanās sindroma blakusparādības.
- **Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neitrotoksicitātes sindroms:** Ietekme uz nervu sistēmu. Simptomi ietver apjukumu, dezorientāciju, samazinātu modrību, krampjus vai apgrūtinātu rakstīšanu un/vai runāšanu. Nepieciešama rūpīga uzraudzība.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms:** dažiem cilvēkiem var rasties neparasti augsts dažu sāļu (piemēram, kālija un urīnskābes) līmenis asinīs – to izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana ārstēšanas laikā. Ārsts vai medmāsa veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav radies šis stāvoklis. Pirms katras infūzijas Jums ir jābūt labi hidratētam, un Jums var ievadīt zāles, kas palīdz pazemināt augstu urīnskābes līmeni. Tas var palīdzēt vājināt iespējamās audzēja sabrukšanas sindroma blakusparādības.
- **Audzēja uzliesmojums:** vēža progresēšanai līdzīga/šķietami līdzīga reakcija uz noteiktām zālēm, kuras iedarbojas uz imūno sistēmu.
- **Infekcijas:** Jums var rasties infekcijas pazīmes, kas var atšķirties atkarībā no infekcijas atrašanās vietas organismā.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas, vai domājat, ka ir radušies iepriekšminētie simptomi. Ārsts var:

- parakstīt Jums citas zāles, lai mazinātu simptomus un nepieļautu komplikācijas;
- uz īsu laiku pārtraukt ārstēšanu, vai
- pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka Columvi lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un Columvi

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kas iegādātas bez receptes, un augu izcelsmes zālēm.

Kontracepcija un grūtniecība

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Columvi. Tas ir tāpēc, ka Columvi var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ir jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās Columvi devas.
- Ja ārstēšanas laikā ar Columvi Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr Jūs saņemat ārstēšanu ar Columvi un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas. Tas ir tādēļ, ka nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un var kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Columvi var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai izmantot instrumentus, vai apkalpot mehānismus.

Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus vismaz 48 stundas pēc katras no pirmajām divām Columvi devām vai ja Jums rodas ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroma simptomi (piemēram, apjukums, dezorientācija, samazināta modrība, krampji vai grūtības rakstīt un/vai runāt) un/vai citokīnu atbrīvošanās sindroma simptomi (piemēram, drudzis, ātra sirdsdarbība, reibonis vai viegluma sajūta galvā, drebuļi vai elpas trūkums). Ja Jums pašlaik ir šādi simptomi, izvairieties no šīm aktivitātēm un sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Sīkāku informāciju par blakusparādībām skatīt 4. punktā.

Columvi satur polisorbātus

Šīs zāles satur 1,25 mg polisorbāta 20 katrā 2,5 ml flakonā un 5 mg polisorbāta 20 katrā 10 ml flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,5 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināma alerģija.

3. Kā lieto Columvi

Columvi ievada vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā slimnīcā vai klīnikā.

Zāles, kas tiek lietotas pirms ārstēšanas ar Columvi

- **Septiņas dienas pirms Columvi terapijas uzsākšanas** Jums tiks ievadītas citas zāles – obinutuzumabs, lai samazinātu B šūnu skaitu asinīs.
- **No 30 līdz 60 minūtēm pirms Columvi ievadīšanas** Jums var dot citas zāles (premedikācija), lai mazinātu ar citokīnu atbrīvošanās sindromu saistītās reakcijas. Šīs zāles var būt:
 - kortikosteroīds, piemēram, deksametazons;
 - drudzi mazinošas zāles, piemēram, paracetamols;

- antihistamīna līdzeklis, piemēram, difenhidramīns.

Cik daudz tiks ievadīts un cik bieži jālieto Columvi

Jūs varat saņemt līdz 12 Columvi terapijas cikliem. Katra cikla ilgums ir 21 diena. Pirmo divu ciklu laikā ārsts uzsāks Columvi terapiju ar mazu devu un pakāpeniski palielinās to līdz pilnai devai.

Standarta shēma ir aprakstīta turpmāk.

1. cikls: tas ietvers premedikāciju un 2 mazas Columvi devas 21 dienas laikā:

- 1. diena – premedikācija ar obinutuzumabu;
- 8. diena – 2,5 mg Columvi sākuma deva;
- 15. diena – 10 mg Columvi starpposma deva.

2.–12. cikls: tā būs tikai viena deva 21 dienas laikā:

- 1. diena – 30 mg Columvi pilna deva.

Kā Columvi ievada un kā kontrolē

Columvi ievada vēnā pilienu veidā (intravenoza infūzija). Jūsu ārsts pielāgos infūzijai nepieciešamo laiku atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu.

- Pirmā infūzija tiks ievadīta 4 stundu laikā. Ārsts Jūs rūpīgi kontrolēs pirmās infūzijas laikā un 10 stundas pēc infūzijas pabeigšanas. Tas ir nepieciešams, lai novērotu, vai nerodas citokīnu atbrīvošanās sindroma pazīmes vai simptomi.
- Pēc turpmākajām infūzijām ārstam var būt nepieciešams Jūs kontrolēt pēc infūzijas ievadīšanas. Tas būs nepieciešams, ja iepriekšējā deva Jums izraisīja vidēji smagu vai smagu citokīnu atbrīvošanās sindromu.
- Ja pēc 3 devām Jums nav citokīnu atbrīvošanās sindroma, ārsts var ievadīt nākamās infūzijas 2 stundu laikā.

Ja esat izlaidis Columvi devu

Ja esat izlaidis apmeklējumu, nekavējoties vienojieties par nākamo apmeklējumu. Lai ārstēšana būtu maksimāli efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu devu.

Pirms Columvi terapijas pārtraukšanas

Pirms ārstēšanas pārtraukšanas konsultējieties ar savu ārstu. Tas nepieciešams, jo ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniska ārstēšana.

- **Citokīnu atbrīvošanās sindroms (ļoti bieži):** simptomi var būt, bet ne tikai, drudzis, ātra sirdsdarbība, reibonis vai viegluma sajūta galvā, slikta dūša, galvassāpes, izsitumi, apjukums, drebuļi, elpas trūkums.

- **Ar imūnsistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms (bieži):** simptomi var ietvert, apjukumu, dezorientāciju, samazinātu modrību, krampjus vai apgrūtinātu rakstīšanu un/vai runāšanu, bet ne tikai.
- **Infekcijas (ļoti bieži):** simptomi var būt, bet ne tikai, drudzis, drebuļi, apgrūtināta elpošana, dedzinošas sāpes urinēšanas laikā.
- **Audzēja uzliesmojums (ļoti bieži):** simptomi var būt, bet ne tikai, jutīgi, pietūkuši limfmezgli, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana, sāpes audzēja atrašanās vietā.
- **Audzēja sabrukšanas sindroms (ļoti bieži):** simptomi var būt, bet ne tikai, vājums, elpas trūkums, apjukuma sajūta, neritmiska sirdsdarbība, muskuļu krampji.

Citas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām vai ja tās pasliktinās.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- asins analīzēs ir pazemināts:
 - neitrofilo leikocītu līmenis (balto asins šūnu veids; neitropēnija), kas var izraisīt drudzi vai infekcijas simptomus;
 - eritrocītu līmenis (anēmija), kas var izraisīt nogurumu, sliktu pašsajūtu un bālu ādu;
 - trombocītu līmenis (asins šūnu veids; trombocitopēnija), kas var izraisīt neparastu zilumu veidošanos vai asiņošanu;
- drudzis
- asins analīzēs ir zems fosfāta, magnija, kalcija vai kālija līmenis;
- izsitumi;
- aizcietējums;
- caureja;
- slihta dūša (nelabums);
- vīrusu infekcijas, piemēram, plaušu infekcija, jostas roze;
- galvassāpes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asins analīzēs noteikts zems nātrija līmenis, kas var izraisīt nogurumu, muskuļu raustīšanos vai krampjus;
- asins analīzēs noteikts paaugstināts aknu enzīmu un bilirubīna (dzeltenās vielas asinīs) līmenis asinīs, kas var izraisīt ādas vai acu dzeltēšanu un tumšu urīnu;
- bakteriālas infekcijas, piemēram, urīnceļu infekcija, infekcija kuņģī vai ap to;
- sēnīšu infekcija;
- deguna un rīkles infekcijas (augšējo elpceļu infekcijas);
- plaušu infekcijas, piemēram, bronhīts vai pneimonija (dziļo elpceļu infekcijas), kas var izraisīt drudzi, klepu un apgrūtinātu elpošanu;
- asins saindēšanās (sepsē), kas var izraisīt drudzi, drebuļus un apjukumu;
- asins analīzēs noteikts mazs limfocītu skaits (balto asins šūnu veids; limfopēnija);
- drudzis ar samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu (febrila neitropēnija);
- vemšana;
- asiņošana kuņģī vai zarnās (kuņģa un zarnu trakta asiņošana), kas var izraisīt melnu vēdera izeju vai asiņu piejaukumu vēmekļos;
- apjukums;
- trīce;
- miegainība.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- muguras smadzeņu pietūkums (mielīts), kas var izraisīt muskuļu vājumu vai nejutīgumu.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām vai ja tās pasliktinās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Columvi

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīga par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

- Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādītas uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C –8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja tās šķiet duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizlietotās zāles un citi izlietotie materiāli ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Columvi satur

- Aktīvā viela ir glofitamabs.
- Columvi 2,5 mg: katrs flakons satur 2,5 miligramus glofitamaba (2,5 ml koncentrāta), kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.
- Columvi 10 mg: katrs flakons satur 10 miligramus glofitamaba (10 ml koncentrāta), kas atbilst koncentrācijai 1 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas: L-histidīns (*L-histidinum*), L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts (*L-histidini hydrochloridum monohydricum*), L-metionīns (*L-methioninum*), saharoze (*saccharum*), polisorbāts 20 (*polysorbatum 20*) (E432) un ūdens injekcijām (*aqua ad iniectabile*) (skatīt 2. punktu “Columvi satur polisorbātus”).

Columvi ārējais izskats un iepakojums

Columvi koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir bezkrāsains, dzidrs šķīdums, kas ir pildīts stikla flakonā.

Katrā Columvi iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Columvi atšķaidīto šķīdumu var ievadīt izmantojot intravenozas infūzijas maisu vai intravenozas šļirces infūziju.

Columvi ir jāievada intravenozas infūzijas veidā caur īpaši šim nolūkam paredzētu infūzijas sistēmu. To nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Norādījumus par Columvi atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt turpmāk.

Norādījumi par atšķaidīšanu

- Columvi nesatur konservantus un ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.
- Pirms intravenozās ievadīšanas, Columvi ir jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi.
- Nekratīt flakonu. Columvi pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai flakons nesatur daļiņas un vai nav mainījusies krāsa. Columvi ir bezkrāsains, dzidrs šķīdums. Flakons ir jāizmet, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas.
- Izmantojot sterilu adatu un šļirci no infūzijas maisa jāpaņem un jāiznīcina atbilstošs 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums, saskaņā ar 1. tabulā norādīto.
- Izmantojot sterilu adatu un šļirci, no flakona jāpaņem nepieciešamais Columvi koncentrāta tilpums un jāatšķaida to infūzijas maisā (skatīt 1. tabulu). Visu flakonā atlikušo neizlietoto daļu ir jāiznīcina.
- Glofitamabs ir jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 0,1–0,6 mg/ml.
- Uzmanīgi jāsamaisa infūzijas maisa saturs, lēnām apgrozot maisu, lai saturs pārāk nesaputotos. Nekratīt.
- Jāpārbauda infūzijas maiss, vai tajā nav sīku daļiņu un, ja tādas ir, infūzijas maiss ir jāiznīcina.
- Pirms intravenozās infūzijas uzsākšanas infūzijas maisa saturam ir jābūt istabas temperatūrā (25 °C).
- Ievadot Columvi ar šļirces infūziju, šļircē jāievelk viss infūzijas maisa saturs. Lai sagatavotu devu šļirces sūkņa infūzijai, kā alternatīvu var izmantot divu šļirču metodi, izmantojot savienotāju.

1. tabula. Columvi atšķaidīšana infūzijām

Ievadāmā Columvi deva	Infūzijas maisa izmērs	9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpums, kas ir jāpaņem un jāiznīcina	Pievienojamais Columvi koncentrāta tilpums
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

Ievadīšana

Jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā.

Nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Jāievada intravenozas infūzijas veidā caur speciālu infūzijas līniju, izmantojot intravenozas infūzijas maisu vai intravenozas šļirces infūziju, abām infūzijām izmantojot sūkni, ne ilgāk kā 8 stundu laikā.

Columvi infūzijas maiss vai šļirce var iztukšoties, pirms sasniegts ieteicamais infūzijas ilgums. Lai nodrošinātu, ka tiek ievadīta visa Columvi deva, infūzijas līnija jāizskalo, nomainot iztukšoto Columvi infūzijas maisu vai šļirci ar infūzijas maisu vai šļirci, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, pievienojot to tai pašai infūzijas līnijai. Turpiniet infūziju ar tādu pašu ātrumu, līdz tiek sasniegts ieteicamais infūzijas ilgums.

Nesaderība

Columvi atšķaidīšanai drīkst izmantot tikai 9 mg/ml (0,9%) vai 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, jo citi šķīdinātāji nav pārbaudīti.

Atšķaidot Columvi ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, tas ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE), polipropilēna (PP) vai ne-PVHpoliolefinu. Atšķaidot ar 4,5 mg/ml (0,45%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, Columvi ir saderīgs ar intravenozās infūzijas maisiem, kas ir izgatavoti no PVH.

Atšķaidot Columvi ar 0,9% vai 0,45% nātrija hlorīda šķīdumu, tas ir saderīgs ar šļircēm, kas izgatavotas no PP.

Nav novērota nesaderība ar infūziju sistēmām, kuru virsmas, kas saskaras ar produktu, ir no poliuretāna (PUR), PVH, PE, polibutadiēna (PBD), poliēteruretāna (PEU), polikarbonāta (PK), silikona, politetrafluoretilēna (PTFE) vai akrilnitrila butadiēna stirola (ABS), un ar filtra membrānām, kas ir izgatavotas no poliētera sulfona vai polisulfona. Iebūvētu filtra membrānu izmantošana nav obligāta.

Atšķaidīts šķīdums intravenozai infūzijai

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 72 stundām 2 °C - 8 °C temperatūrā un līdz 24 stundām 30 °C temperatūrā, pēc tam maksimālais infūzijas laiks ir 8 stundas.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Atkritumu likvidēšana

Columvi flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.