

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Columvi 2,5 mg concentrado para solução para perfusão
Columvi 10 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Columvi 2,5 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml de concentrado contém 2,5 mg de glofitamab na concentração de 1 mg/ml.

Columvi 10 mg concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém 10 mg de glofitamab na concentração de 1 mg/ml.

O glofitamab é um anticorpo monoclonal humanizado, biespecífico, anti-CD20/anti-CD3, que é produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml de Columvi contém 1,25 mg (0,5 mg/ml) de polissorbato 20.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de Columvi contém 5 mg (0,5 mg/ml) de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida e incolor, com pH de 5,5 e osmolalidade de 270-350 mOsmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Columvi em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico.

4.2 Posologia e modo de administração

Columvi só pode ser administrado sob supervisão de um profissional de saúde experiente no diagnóstico e tratamento de doentes oncológicos e que tenha acesso a suporte médico apropriado para a gestão de reações graves associadas à síndrome de libertação de citocinas (SLC) e à síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (SNACI).

Deve estar disponível, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização em caso de SLC antes da

perfusão de Columvi nos Ciclos 1 e 2. Tem de estar assegurado o acesso a uma dose adicional de tocilizumab no período de 8 horas após a utilização da dose anterior de tocilizumab (ver secção 4.4).

Pré-tratamento com obinutuzumab

Todos os doentes do estudo NP30179 receberam uma dose única de 1 000 mg de obinutuzumab como pré-tratamento no Dia 1 do Ciclo 1 (7 dias antes do início do tratamento com Columvi) para reduzir as células B circulantes e linfóides (ver Tabela 2, *Atraso ou omissão de doses* e a secção 5.1).

O obinutuzumab foi administrado na forma de uma perfusão intravenosa a 50 mg/h. A taxa de perfusão foi aumentada em incrementos de 50 mg/h a cada 30 minutos, até um máximo de 400 mg/h.

Consulte a informação de prescrição do obinutuzumab para obter informações completas sobre a pré-medicação, preparação, administração e gestão de reações adversas do obinutuzumab.

Pré-medicação e profilaxia

Profilaxia da síndrome de libertação de citocinas

Columvi deve ser administrado a doentes bem hidratados. Na Tabela 1, é descrita a pré-medicação recomendada para a SLC (ver secção 4.4).

Tabela 1. Pré-medicação anterior à perfusão de Columvi

Ciclo de tratamento (Dia)	Doentes que requerem pré-medicação	Pré-medicação	Administração
Ciclo 1 (Dia 8, Dia 15); Ciclo 2 (Dia 1); Ciclo 3 (Dia 1)	Todos os doentes	Glucocorticoide intravenoso ¹	Concluída pelo menos uma hora antes da perfusão de Columvi
		Analgésico / antipirético oral ²	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Columvi
		Anti-histamínico ³	
Todas as perfusões subsequentes	Todos os doentes	Analgésico / antipirético oral ²	Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de Columvi
		Anti-histamínico ³	
	Doentes que tenham tido SLC com a administração anterior	Glucocorticoide intravenoso ^{1, 4}	Concluída pelo menos uma hora antes da perfusão de Columvi
		-	
-			

¹ 20 mg de dexametasona ou 100 mg de prednisona/prednisolona ou 80 mg de metilprednisolona.

² Por exemplo, 1 000 mg de paracetamol.

³ Por exemplo, 50 mg de difenidramina.

⁴ A administrar além da pré-medicação necessária para todos os doentes.

Posologia

A administração de Columvi inicia-se com um regime posológico caracterizado por um aumento gradual da dose (concebido para reduzir o risco de SLC), que culmina na dose recomendada de 30 mg.

Regime posológico com aumento gradual da dose de Columvi

Columvi deve ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa, de acordo com o regime de aumento gradual da dose que culmina na dose recomendada de 30 mg (como indicado na Tabela 2), após o pré-tratamento com obinutuzumab no Dia 1 do Ciclo 1. Cada ciclo tem 21 dias.

Tabela 2. Regime posológico com aumento gradual da dose de Columvi em monoterapia para doentes com LDGCB recidivante ou refratário

Ciclo de tratamento, Dia		Dose de Columvi	Duração da perfusão
Ciclo 1 (Pré-tratamento e aumento gradual da dose)	Dia 1	Pré-tratamento com obinutuzumab ¹	
	Dia 8	2,5 mg	4 horas ²
	Dia 15	10 mg	
Ciclo 2	Dia 1	30 mg	2 horas ³
Ciclo 3 a 12	Dia 1	30 mg	

¹ Ver “Pré-tratamento com obinutuzumab”, descrito acima.

² Em doentes nos quais ocorra SLC com a administração anterior de Columvi, a duração da perfusão pode ser estendida até 8 horas (ver secção 4.4).

³ Ao critério do médico assistente, se a perfusão anterior tiver sido bem tolerada. Se o doente tiver tido SLC com uma administração anterior, a duração da perfusão deve manter-se nas 4 horas.

Monitorização dos doentes

- Todos os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de possível SLC durante a perfusão e durante, pelo menos, 10 horas após a conclusão da perfusão da primeira dose de Columvi (2,5 mg no Ciclo 1, Dia 8) (ver secção 4.8).
- Os doentes que tenham tido SLC de Grau ≥ 2 na perfusão anterior devem ser monitorizados após a conclusão da perfusão (ver Tabela 3, na secção 4.2).

Todos os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLC e síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (SNACI) após a administração de Columvi.

Todos os doentes têm de ser aconselhados relativamente ao risco, sinais e sintomas de SLC e de SNACI e advertidos para contactar de imediato o seu profissional de saúde caso tenham sinais e sintomas de SLC e/ou SNACI a qualquer momento (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

O tratamento com Columvi é recomendado durante um máximo de 12 ciclos ou até progressão da doença ou toxicidade não controlável. Cada ciclo tem 21 dias.

Atraso ou omissão de doses

Durante o aumento gradual da dose (administração semanal):

- Após o pré-tratamento com obinutuzumab, caso haja um atraso na administração da dose de 2,5 mg de Columvi superior a uma semana, deve repetir-se o pré-tratamento com obinutuzumab.
- Após a administração da dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, caso haja um intervalo livre de tratamento de Columvi de 2 a 6 semanas, deve repetir-se a última dose tolerada de Columvi e retomar-se o regime de aumento gradual da dose planeado.
- Após a administração da dose de 2,5 mg ou de 10 mg de Columvi, caso haja um intervalo livre de tratamento de Columvi superior a 6 semanas, deve repetir-se o pré-tratamento com obinutuzumab e o regime de aumento gradual da dose de Columvi (ver Ciclo 1, na Tabela 2).

Após o Ciclo 2 (dose de 30 mg):

- Caso haja um intervalo livre de tratamento de Columvi superior a 6 semanas entre ciclos, deve repetir-se o pré-tratamento com obinutuzumab e o regime de aumento gradual da dose de Columvi (ver Ciclo 1, na Tabela 2) e, seguidamente, retomar-se o ciclo de tratamento planeado (dose de 30 mg).

Modificações de dose

Não se recomendam reduções da dose de Columvi.

Gestão da síndrome de libertação de citocinas

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica (ver secções 4.4 e 4.8). Os doentes devem ser avaliados quanto a outras causas de febre, hipoxia e hipotensão, tais como infeções ou sépsis. Em caso de suspeita de SLC, esta deve ser gerida de acordo com as recomendações para a gestão da SLC baseadas nos critérios de classificação da American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), que se apresentam na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios de classificação da SLC da ASTCT e recomendações para a gestão da SLC

Grau ¹	Gestão da SLC	Próxima perfusão prevista de Columvi
<p>Grau 1 Febre ≥ 38 °C</p>	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interromper a perfusão e tratar os sintomas • Retomar a perfusão numa velocidade inferior após resolução dos sintomas • Em caso de recorrência dos sintomas, descontinuar a perfusão em curso <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar os sintomas <p>Se a SLC durar mais de 48 h após a gestão sintomática:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerar a utilização de corticosteroides³ • Considerar a utilização de tocilizumab⁴ <p>Em caso de SLC com SNACI concomitante, consultar a Tabela 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir que a resolução dos sintomas ocorreu, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte • Considerar utilizar uma velocidade de perfusão inferior²
<p>Grau 2 Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão sem necessidade de vasoconstritores e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia de baixo fluxo por cânula nasal ou método <i>blow-by</i></p>	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar a perfusão em curso e tratar os sintomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar a utilização de tocilizumab⁴ <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar os sintomas • Administrar corticosteroides³ • Considerar a utilização de tocilizumab⁴ <p>Em caso de SLC com SNACI concomitante, consultar a Tabela 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir que a resolução dos sintomas ocorreu, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte • Considerar utilizar uma velocidade de perfusão inferior² • Monitorizar os doentes após a perfusão^{5,6}
<p>Em caso de Grau 2: Utilização de tocilizumab Não exceder 3 doses de tocilizumab no espaço de 6 semanas.</p> <p>Se tocilizumab ainda não tiver sido utilizado ou se tiver sido utilizada uma dose de tocilizumab nas últimas 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar uma primeira dose de tocilizumab⁴ • Se não se verificar melhoria após 8 horas, administrar uma segunda dose de tocilizumab⁴ • Após duas doses de tocilizumab, considerar a utilização de uma terapêutica anticitocinas alternativa e/ou uma terapêutica imunossupressora alternativa <p>Se tiverem sido utilizadas duas doses de tocilizumab nas últimas 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar apenas uma dose de tocilizumab⁴ • Se não se verificar melhoria após 8 horas, considerar a utilização de uma terapêutica anticitocinas alternativa e/ou uma terapêutica imunossupressora alternativa 		

Grau¹	Gestão da SLC	Próxima perfusão prevista de Columvi
<p>Grau 3 Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão com necessidade de vasoconstritor (com ou sem vasopressina) e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia de alto fluxo por cânula nasal, máscara facial, máscara de não reinalação ou máscara de Venturi</p>	<p>Caso a SLC ocorra durante a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar a perfusão em curso e tratar os sintomas • Administrar corticosteroides³ • Administrar tocilizumab⁴ <p>Caso a SLC ocorra após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar os sintomas • Administrar corticosteroides³ • Administrar tocilizumab⁴ <p>Em caso de SLC com SNACI concomitante, consultar a Tabela 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir que a resolução dos sintomas ocorreu, pelo menos, 72 horas antes da perfusão seguinte • Considerar utilizar uma velocidade de perfusão inferior² • Monitorizar os doentes após a perfusão^{5,6} • Em caso de recorrência de SLC de Grau ≥ 3 numa perfusão subsequente, parar imediatamente a perfusão e descontinuar permanentemente Columvi
<p>Grau 4 Febre ≥ 38 °C e/ou hipotensão com necessidade de vários vasoconstritores (excluindo vasopressina) e/ou hipoxia que requeira oxigenoterapia com ventilação por pressão positiva (p. ex. CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica)</p>	<p>Caso a SLC ocorra durante ou após a perfusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Columvi e tratar os sintomas • Administrar corticosteroides³ • Administrar tocilizumab⁴ <p>Em caso de SLC com SNACI concomitante, consultar a Tabela 4.</p>	

Grau ¹	Gestão da SLC	Próxima perfusão prevista de Columvi
<p>Em caso de Grau 3 e Grau 4: Utilização de tocilizumab Não exceder 3 doses de tocilizumab no espaço de 6 semanas.</p> <p>Se tocilizumab ainda não tiver sido utilizado ou se tiver sido utilizada uma dose de tocilizumab nas últimas 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar uma primeira dose de tocilizumab⁴ • Se não se verificar melhoria após 8 horas ou ocorrer uma rápida progressão da SLC, administrar uma segunda dose de tocilizumab⁴ • Após duas doses de tocilizumab, considerar a utilização de uma terapêutica anticitocinas alternativa e/ou uma terapêutica imunossupressora alternativa <p>Se tiverem sido utilizadas duas doses de tocilizumab nas últimas 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrar apenas uma dose de tocilizumab⁴ • Se não se verificar melhoria após 8 horas ou ocorrer uma rápida progressão da SLC, considerar a utilização de uma terapêutica anticitocinas alternativa e/ou uma terapêutica imunossupressora alternativa 		

¹ Critérios de classificação da ASTCT (Lee 2019).

² A duração da perfusão pode ser estendida até 8 horas, conforme apropriado para o ciclo em questão (ver Tabela 2).

³ Corticosteroides (p. ex. 10 mg de dexametasona intravenosa, 100 mg de prednisolona intravenosa, 1-2 mg/kg de metilprednisolona intravenosa por dia ou equivalente).

⁴ Tocilizumab 8 mg/kg intravenoso (sem exceder 800 mg), como administrado no estudo NP30179.

⁵ No estudo NP30179, ocorreu SLC de Grau ≥ 2 após a administração de 10 mg de Columvi no Ciclo 1, Dia 15 em 5,2% dos doentes, com uma mediana do tempo até ao aparecimento de 26,2 horas desde o início da perfusão (intervalo: 6,7 a 144,2 horas).

⁶ No estudo NP30179, ocorreu SLC de Grau ≥ 2 após a administração de 30 mg de Columvi no Ciclo 2, Dia 1 num doente (0,8%), com um tempo até ao aparecimento de 15,0 horas desde o início da perfusão.

Gestão da síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI)

Ao primeiro sinal de SNACI, com base no tipo e na gravidade, considerar a administração de cuidados de suporte, a avaliação neurológica e a suspensão de Columvi (ver Tabela 4). Excluir outras causas de sintomas neurológicos. Em caso de suspeita de SNACI, esta deve ser gerida de acordo com as recomendações apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Classificação e orientações de gestão de SNACI

Grau ¹	Sintomas apresentados ²	Gestão de SNACI	
		SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 1	Pontuação ICE ³ 7-9 Ou depressão do nível de consciência ⁴ : desperta espontaneamente	<ul style="list-style-type: none"> • Gerir a SLC de acordo com a Tabela 3. • Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e a avaliação em neurologia, de acordo com o critério do médico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar os sintomas neurológicos e considerar a consulta e a avaliação em neurologia, de acordo com o critério do médico.
		<p>Suspender Columvi até à resolução de SNACI.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões.</p>	
Grau 2	Pontuação ICE ³ 3-6 Ou depressão do nível de consciência ⁴ : desperta com a voz	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab, de acordo com a Tabela 3, para a gestão da SLC. • Se não houver melhoria após o início do tratamento com tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona⁵ por via intravenosa a cada 6 horas, caso ainda não estejam a ser tomados outros corticosteroides. Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou menos, depois fazer a descontinuação gradual. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 10 mg de dexametasona⁵ por via intravenosa a cada 6 horas. • Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou menos, depois fazer a descontinuação gradual.
		<p>Suspender Columvi até à resolução de SNACI.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar consulta com neurologista e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.</p>	
Grau 3	Pontuação ICE ³ 0-2 Ou depressão do nível de consciência ⁴ : desperta apenas com estímulos táteis; Ou convulsões ⁴ , seja: <ul style="list-style-type: none"> • qualquer crise clínica, focal ou generalizada que se resolve rapidamente, ou • crises não convulsivas no eletroencefalograma (EEG) que se 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab, de acordo com a Tabela 3, para a gestão da SLC. • Além disso, administrar 10 mg de dexametasona⁵ por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas, caso ainda não estejam a ser tomados outros corticosteroides. Continuar a utilização de dexametasona até 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 10 mg de dexametasona⁵ por via intravenosa a cada 6 horas. • Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou menos, depois fazer a descontinuação gradual.

Grau ¹	Sintomas apresentados ²	Gestão de SNACI	
		SLC concomitante	Sem SLC concomitante
	<p>resolvem com intervenção;</p> <p>Ou pressão intracraniana aumentada: edema focal/local na neuroimagem⁴</p>	<p>resolução para Grau 1 ou menos, depois fazer a descontinuação gradual.</p>	
		<p>Suspender Columvi até à resolução de SNACI.</p> <p>Para acontecimentos de SNACI de Grau 3 que não melhoram no prazo de 7 dias, considerar a descontinuação permanente de Columvi.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar consulta com neurologista e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário.</p>	

Grau ¹	Sintomas apresentados ²	Gestão de SNACI	
		SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 4	Pontuação ICE ³ 0 Ou depressão do nível de consciência ⁴ , seja: <ul style="list-style-type: none"> • o doente está não despertável ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • estupor ou coma; Ou convulsões ⁴ , seja: <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada que ponha a vida em risco (> 5 minutos), ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao estado basal entre elas; Ou alterações motoras ⁴ : <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia; Ou aumento da pressão intracraniana/edema cerebral ⁴ , com sinais/sintomas tais como: <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso na neuroimagem, ou • postura de descerebração ou de descorticação, ou • paralisia do VI nervo craniano, ou • papiledema, ou • tríade de Cushing 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar tocilizumab, de acordo com a Tabela 3, para a gestão da SLC. • Como acima, ou ponderar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por dia por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab, e continuar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por dia por via intravenosa durante 2 ou mais dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar 10 mg de dexametasona⁵ por via intravenosa a cada 6 horas. • Continuar a utilização de dexametasona até resolução para Grau 1 ou menos, depois fazer a descontinuação gradual. • Em alternativa, ponderar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por dia por via intravenosa durante 3 dias; se os sintomas melhorarem, então gerir como acima indicado.
		Descontinuar definitivamente Columvi. Considerar medicamentos anticonvulsivos não sedativos (p. ex., levetiracetam) para a profilaxia de convulsões. Considerar consulta com neurologista e outros especialistas para avaliação adicional, conforme necessário. Em caso de aumento da pressão intracraniana/edema cerebral, consultar as orientações institucionais para gestão.	

¹ Critérios de classificação por consenso da ASTCT para SNACI (Lee 2019).

² A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.

³ Se o doente estiver despertável e apto a realizar a **Avaliação da Encefalopatia Associada a Células Efetoras Imunitárias (ICE)**, avaliar:

Orientação (orientado quanto ao ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos);

Nomes (nomear 3 objetos, p. ex., apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos);

Seguir instruções (p. ex. “mostre-me 2 dedos” ou “feche os olhos e deite a língua de fora” = 1 ponto);

Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto);

Atenção (contagem regressiva a partir de 100, de dez em dez = 1 ponto).

Se o doente não estiver despertável e incapaz de realizar a avaliação ICE (SNACI de Grau 4) = 0 pontos.

⁴ Não atribuível a outra causa.

⁵ Todas as referências à administração de dexametasona são para dexametasona ou equivalentes.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > limite superior do normal [LSN] a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou aspartato transaminase [AST] > LSN). Columvi não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ClCr 30 a < 90 ml/min). Columvi não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Columvi em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Columvi destina-se apenas a utilização por via intravenosa.

Columvi tem de ser diluído por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica, antes da administração intravenosa. Tem de ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado.

Columvi não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ao obinutuzumab, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Consultar as contraindicações específicas de obinutuzumab na informação de prescrição do obinutuzumab.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doença CD20- negativa

Os dados disponíveis sobre doentes com LDGCB CD20-negativo tratados com Columvi são limitados e é possível que os doentes com LDGCB CD20-negativo possam ter um benefício inferior em comparação com os doentes com LDGCB CD20-positivo. Devem ser considerados os potenciais riscos e benefícios associados ao tratamento de doentes com LDGCB CD20-negativo com Columvi.

Síndrome de libertação de citocinas

Foi notificada SLC, incluindo reações que colocaram a vida em risco, em doentes a receber Columvi (ver secção 4.8).

As manifestações mais frequentes de SLC foram pirexia, taquicardia, hipotensão, arrepios e hipoxia. As reações relacionadas com a perfusão podem ser clinicamente indistinguíveis das manifestações de SLC.

A maioria dos acontecimentos de SLC ocorreram após a primeira administração de Columvi. Foram notificadas elevações nos testes da função hepática (AST e alanina transaminase [ALT] > 3 × LSN e/ou bilirrubina total > 2 × LSN) concomitantemente com SLC após a utilização de Columvi (ver secção 4.8).

Os doentes no estudo NP30179 foram pré-tratados com obinutuzumab, 7 dias antes do início do tratamento com Columvi, e os doentes deverão ser pré-medicados com um antipirético, um anti-histamínico e um glucocorticoide (ver secção 4.2).

Deve estar disponível, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização em caso de SLC antes da perfusão de Columvi nos Ciclos 1 e 2. Tem de estar assegurado o acesso a uma dose adicional de tocilizumab no período de 8 horas após a utilização da dose anterior de tocilizumab.

Os doentes têm de ser monitorizados durante todas as perfusões de Columvi e durante, pelo menos, 10 horas após a conclusão da primeira perfusão. Consulte as informações completas relativas à monitorização na secção 4.2. Os doentes têm de ser aconselhados a procurar assistência médica imediata em caso de aparecimento, em qualquer altura, de sinais ou sintomas de SLC (ver *Cartão do doente*, em seguida).

Os doentes devem ser avaliados quanto a outras causas de febre, hipoxia e hipotensão, tais como infeções ou sépsis. A SLC deve ser gerida com base na apresentação clínica do doente e segundo as recomendações para a gestão da SLC fornecidas na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

Ocorreram casos graves de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (SNACI), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, após tratamento com Columvi (ver secção 4.8).

O início da SNACI pode ser concomitantemente com SLC, na sequência da resolução da SLC ou na ausência de SLC. Os sinais e sintomas clínicos de SNACI podem incluir, mas não se limitam a, confusão, depressão do nível de consciência, desorientação, convulsões, afasia e disgrafia.

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de SNACI após a administração de Columvi e tratados prontamente. Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas a qualquer momento (ver *Cartão do doente* abaixo).

Aos primeiros sinais ou sintomas de SNACI, gerir de acordo com as orientações de SNACI fornecidas na Tabela 4. O tratamento com Columvi deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente, conforme recomendado.

Cartão do doente

O médico prescritor tem de informar o doente sobre o risco de SLC e SNACI e os sinais e sintomas de SLC e SNACI. Os doentes têm de ser advertidos para procurar assistência médica imediata se tiverem sinais e sintomas de SLC e SNACI. O cartão do doente deve ser entregue aos doentes e estes devem ser instruídos a trazê-lo sempre consigo. Este cartão descreve os sintomas de SLC e SNACI que, caso ocorram, devem incentivar o doente a procurar assistência médica imediata.

Interação com substratos do CYP450

A libertação inicial de citocinas associada ao início do tratamento com Columvi poderá suprimir as enzimas CYP450 e levar a flutuações na concentração de fármacos administrados concomitantemente. No início da terapêutica com Columvi, os doentes em tratamento com substratos do CYP450 com um índice terapêutico estreito devem ser monitorizados, uma vez que as flutuações na concentração de fármacos concomitantes podem conduzir a toxicidade, perda de efeito ou acontecimentos adversos (ver secção 4.5).

Infeções graves

Ocorreram infeções graves (tais como sépsis e pneumonia) em doentes tratados com Columvi (ver secção 4.8).

Columvi não pode ser administrado em doentes com uma infeção ativa. Deve ter-se precaução ao ponderar a utilização de Columvi em doentes com antecedentes de infeção recorrente ou crónica, com patologias subjacentes que os possam predispor a infeções ou que tenham feito previamente um tratamento imunossupressor significativo. Os doentes devem ser monitorizados antes e durante o tratamento com Columvi quanto ao aparecimento de possíveis infeções bacterianas, infeções fúngicas e infeções virais novas ou reativações de infeções virais, e tratados conforme apropriado.

Columvi deve ser temporariamente suspenso na presença de uma infeção ativa até a infeção estar resolvida. Os doentes devem ser advertidos para procurar assistência médica se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção.

Foi notificada neutropenia febril durante o tratamento com Columvi. Os doentes com neutropenia febril devem ser avaliados quanto à presença de infeção e tratados atempadamente.

Exacerbação tumoral

Foi notificada exacerbação tumoral em doentes a receber Columvi (ver secção 4.8). As manifestações incluíram dor e inchaço localizados.

De acordo com o mecanismo de ação de Columvi, é provável que a exacerbação tumoral se deva à concentração de células T nos locais do tumor após a administração de Columvi, podendo mimetizar progressão da doença. A exacerbação tumoral não pressupõe uma falência do tratamento nem representa progressão tumoral.

Não foram identificados fatores de risco específicos de exacerbação tumoral, no entanto, existe um risco aumentado de compromisso e morbidade devido ao efeito de massa secundário à exacerbação tumoral em doentes com tumores volumosos localizados nas proximidades das vias respiratórias e/ou de um órgão vital. Recomenda-se a monitorização e avaliação da presença de exacerbação tumoral em regiões anatómicas críticas em doentes tratados com Columvi, devendo ser tratada conforme indicação clínica. Devem considerar-se corticosteroides e analgésicos para o tratamento da exacerbação tumoral.

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes a receber Columvi (ver secção 4.8). Os doentes com elevada carga tumoral, tumores de rápida proliferação, insuficiência renal ou desidratação têm maior risco de síndrome de lise tumoral.

Os doentes em risco devem ser monitorizados atentamente quanto ao seu estado eletrolítico, hidratação e função renal através de testes laboratoriais e clínicos apropriados. Deve considerar-se a tomada de medidas profiláticas apropriadas com anti-hiperuricémicos (p. ex. alopurinol ou rasburicase) e hidratação adequada antes do pré-tratamento com obinutuzumab e antes da perfusão de Columvi.

A gestão da SLT pode incluir hidratação agressiva, correção de alterações eletrolíticas, terapêutica anti-hiperuricémica e cuidados de suporte.

Imunização

A segurança da imunização com vacinas vivas durante ou após o tratamento com Columvi não foi estudada. Não se recomenda a imunização com vacinas vivas durante o tratamento com Columvi.

Polissorbatos

Este medicamento contém 1,25 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml e 5 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 10 ml, que é equivalente a 0,5 mg/ml.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não são esperadas interações com Columvi através das enzimas do citocromo P450, outras enzimas metabolizadoras ou transportadores.

A libertação inicial de citocinas associada ao início do tratamento com Columvi poderá suprimir as enzimas do CYP450. O risco de interações medicamentosas é mais elevado durante o período de uma semana após cada uma das primeiras duas doses de Columvi (i.e., Ciclo 1, Dia 8 e 15) em doentes que estejam a receber concomitantemente substratos do CYP450 com índice terapêutico estreito (p. ex. varfarina, ciclosporina). Aquando do início do tratamento com Columvi, os doentes tratados com substratos do CYP450 com índice terapêutico estreito devem ser monitorizados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

As doentes com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Columvi e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose de Columvi.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Columvi em mulheres grávidas. Não foram feitos estudos de toxicidade reprodutiva em animais (ver secção 5.3).

O glofitamab é uma imunoglobulina G (IgG). Sabe-se que as IgG atravessam a placenta. Tendo em conta o seu mecanismo de ação, é provável que o glofitamab provoque depleção das células B fetais quando administrado a uma mulher grávida.

Columvi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As doentes que estejam a receber Columvi devem ser alertadas quanto

ao potencial dano no feto. As doentes devem ser aconselhadas a contactar o médico assistente em caso de gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o glofitamab é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto do glofitamab na produção de leite ou a sua presença no leite materno. Sabe-se que a IgG humana está presente no leite humano. Desconhece-se o potencial de absorção do glofitamab e o potencial de reações adversas no lactente. As mulheres devem ser aconselhadas a interromper a amamentação durante o tratamento com Columvi e durante 2 meses após a última dose de Columvi.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade no ser humano. Não foram feitas avaliações da fertilidade em animais para avaliar o efeito do glofitamab na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Columvi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial de SNACI, os doentes que recebem Columvi estão em risco de depressão do nível de consciência (ver secção 4.4). Os doentes devem ser instruídos a evitar conduzir ou utilizar máquinas durante 48 horas após cada uma das duas primeiras doses durante a fase de aumento e em caso de aparecimento de quaisquer novos sintomas de SNACI (confusão, desorientação, depressão do nível de consciência) e/ou SLC (pirexia, taquicardia, hipotensão, arrepios, hipoxia), até à resolução dos sintomas (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram síndrome de libertação de citocinas, neutropenia, anemia, trombocitopenia e erupção cutânea.

As reações adversas graves mais frequentes notificadas em $\geq 2\%$ dos doentes foram síndrome de libertação de citocinas (22,1%), sépsis (4,1%), COVID-19 (3,4%), exacerbação tumoral (3,4%), pneumonia por COVID-19 (2,8%), neutropenia febril (2,1%), neutropenia (2,1%) e derrame pleural (2,1%).

Ocorreu descontinuação permanente de Columvi por motivos de reação adversa em 5,5% dos doentes. As reações adversas mais frequentes conducentes à descontinuação permanente de Columvi foram COVID-19 (1,4%) e neutropenia (1,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas que ocorreram em doentes com LDGCB recidivante ou refratário tratados com Columvi em monoterapia (n=145) no estudo NP30179 são apresentadas na Tabela 5. Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento com Columvi (intervalo: 1 a 13 ciclos).

As reações adversas encontram-se listadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA e por categorias de frequência. Utilizaram-se as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações adversas notificadas em doentes com LDGCB recidivante ou refratário tratados com Columvi em monoterapia

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Todos os graus	Grau 3–4
Infeções e infestações	Infeções virais ¹	Muito frequentes	Frequentes*
	Infeções bacterianas ²	Frequentes	Frequentes
	Infeções das vias respiratórias superiores ³	Frequentes	Muito raras**
	Sépsis ⁴	Frequentes	Frequentes*
	Infeções das vias respiratórias inferiores ⁵	Frequentes	Muito raras**
	Pneumonia	Frequentes	Pouco frequentes
	Infeção do trato urinário ⁶	Frequentes	Pouco frequentes
	Infeções fúngicas ⁷	Frequentes	Muito raras**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Exacerbação tumoral	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Anemia	Muito frequentes	Frequentes
	Trombocitopenia	Muito frequentes	Frequentes
	Linfopenia	Frequentes	Frequentes
	Neutropenia febril ⁸	Frequentes	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas ⁹	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipofosfatemia	Muito frequentes	Frequentes
	Hipomagnesemia	Muito frequentes	Muito raras**
	Hipocalcemia	Muito frequentes	Muito raras**
	Hipocaliemia	Muito frequentes	Pouco frequentes
	Hiponatremia	Frequentes	Frequentes
	Síndrome de lise tumoral	Frequentes	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado confusional	Frequentes	Muito raras**
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes	Muito raras**
	Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias ¹⁰	Frequentes	Pouco frequentes
	Sonolência	Frequentes	Pouco frequentes
	Tremor	Frequentes	Muito raras**
	Mielite ¹¹	Pouco frequentes	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Muito frequentes	Muito raras**
	Diarreia	Muito frequentes	Muito raras**
	Náuseas	Muito frequentes	Muito raras**
	Hemorragia gastrointestinal ¹²	Frequentes	Frequentes
	Vómitos	Frequentes	Muito raras**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ¹³	Muito frequentes	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes	Muito raras**

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Todos os graus	Grau 3–4
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes	Frequentes
	Aumento da aspartato aminotransferase	Frequentes	Frequentes
	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Frequentes	Frequentes
	Aumento da gama-glutamilttransferase	Frequentes	Frequentes
	Aumento da bilirrubina no sangue	Frequentes	Pouco frequentes
	Aumento das enzimas hepáticas	Frequentes	Frequentes

* Foram notificadas reações de Grau 5. Ver infeções graves na secção *Descrição de reações adversas selecionadas*.

** Não foram notificados acontecimentos de Grau 3-4.

¹ Inclui COVID-19, pneumonia por COVID-19, herpes zóster, gripe e herpes zóster oftálmico.

² Inclui infeção do dispositivo de acesso vascular, infeção bacteriana, infeção por *Campylobacter*, infeção bacteriana do trato biliar, infeção bacteriana do trato urinário, infeção por *Clostridium difficile*, infeção por *Escherichia* e peritonite.

³ Inclui infeção das vias respiratórias superiores, sinusite, nasofaringite, sinusite crónica e rinite.

⁴ Inclui sépsis e choque séptico.

⁵ Inclui infeção das vias respiratórias inferiores e bronquite.

⁶ Inclui infeção do trato urinário e infeção do trato urinário por *Escherichia*.

⁷ Inclui candidíase esofágica e candidíase oral.

⁸ Inclui neutropenia febril e infeção neutropénica.

⁹ Com base nos critérios de classificação da ASTCT (Lee 2019).

¹⁰ SNACI baseada em Lee 2019 e inclui sonolência, alteração cognitiva, estado confusional, delírio e desorientação.

¹¹ A mielite ocorreu concomitantemente com a SLC.

¹² Inclui hemorragia gastrointestinal, hemorragia do intestino grosso e hemorragia gástrica.

¹³ Inclui erupção cutânea, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea maculopapular, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite esfoliativa, eritema, eritema palmar, prurido e erupção cutânea eritematosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

No estudo NP30179, ocorreu SLC de qualquer grau (segundo os critérios da ASTCT) em 67,6% dos doentes, tendo ocorrido SLC de Grau 1 em 50,3% dos doentes, SLC de Grau 2 em 13,1% dos doentes, SLC de Grau 3 em 2,8% dos doentes e SLC de Grau 4 em 1,4% dos doentes. A SLC ocorreu mais de uma vez em 32,4% (47/145) dos doentes; 36/47 doentes tiveram apenas acontecimentos múltiplos de SLC de Grau 1. Não houve casos fatais de SLC. A SLC teve resolução em todos os doentes, exceto um. Um doente descontinuou o tratamento devido à SLC.

Em doentes com SLC, as manifestações mais frequentes de SLC incluíram pirexia (99,0%), taquicardia (25,5%), hipotensão (23,5%), arrepios (14,3%) e hipoxia (12,2%). Os acontecimentos de Grau 3 ou superior associados à SLC incluíram hipotensão (3,1%), hipoxia (3,1%), pirexia (2,0%) e taquicardia (2,0%).

Ocorreu SLC de qualquer grau em 54,5% dos doentes após a primeira dose de 2,5 mg de Columvi no Ciclo 1, Dia 8, com uma mediana do tempo até ao aparecimento (desde o início da perfusão) de 12,6 horas (intervalo: 5,2 a 50,8 horas) e uma mediana da duração de 31,8 horas (intervalo: 0,5 a 316,7 horas); em 33,3% dos doentes após a dose de 10 mg no Ciclo 1, Dia 15, com uma mediana do tempo até ao aparecimento de 26,8 horas (intervalo: 6,7 a 125,0 horas) e uma mediana da duração de 16,5 horas (intervalo: 0,3 a 109,2 horas); e em 26,8% dos doentes após a dose de 30 mg no Ciclo 2,

com uma mediana do tempo até ao aparecimento de 28,2 horas (intervalo: 15,0 a 44,2 horas) e uma mediana da duração de 18,9 horas (intervalo: 1,0 a 180,5 horas). Foi notificada SLC em 0,9% dos doentes no Ciclo 3 e em 2% dos doentes após o Ciclo 3.

Ocorreu SLC de Grau ≥ 2 em 12,4% dos doentes após a primeira dose de Columvi (2,5 mg), com uma mediana do tempo até ao aparecimento de 9,7 horas (intervalo: 5,2 a 19,1 horas) e uma mediana da duração de 50,4 horas (intervalo: 6,5 a 316,7 horas). Após a dose de 10 mg de Columvi no Ciclo 1, Dia 15, a incidência de SLC de Grau ≥ 2 diminuiu para 5,2% dos doentes, com uma mediana do tempo até ao aparecimento de 26,2 horas (intervalo: 6,7 a 144,2 horas) e uma mediana da duração de 30,9 horas (intervalo: 3,7 a 227,2 horas). Ocorreu SLC de Grau ≥ 2 após a dose de 30 mg de Columvi no Ciclo 2, Dia 1 em um doente (0,8%) com um tempo até ao aparecimento de 15,0 horas e duração de 44,8 horas. Não foi notificada SLC de Grau ≥ 2 após o Ciclo 2.

Em 145 doentes, 7 (4,8%) tiveram elevações nos testes da função hepática (AST e ALT $> 3 \times$ LSN e/ou bilirrubina total $> 2 \times$ LSN) notificadas concomitantemente com SLC (n=6) ou com progressão da doença (n=1).

Dos 25 doentes que tiveram SLC de Grau ≥ 2 após Columvi, 22 (88,0%) receberam tocilizumab, 15 (60,0%) receberam corticosteroides e 14 (56,0%) receberam tocilizumab e corticosteroides. Dez doentes (40,0%) receberam oxigénio. Os 6 doentes (24,0%) com SLC de Grau 3 ou 4 receberam um só vasoconstritor.

Ocorreram hospitalizações devido a doentes apresentarem SLC após administração de Columvi em 22,1% dos doentes e a mediana da duração da hospitalização notificada foi de 4 dias (intervalo: 2 a 15 dias).

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

Foi notificada SNACI, incluindo de Grau 3 e superior, em ensaios clínicos e durante a experiência pós-comercialização. As manifestações clínicas mais frequentes de SNACI foram confusão, depressão do nível de consciência, desorientação, convulsões, afasia e disgrafia. Com base nos dados disponíveis, o início da toxicidade neurológica foi concomitante com a SLC na maioria dos casos.

O tempo observado até ao aparecimento da maioria dos casos de SNACI foi de 1-7 dias, com uma mediana de 2 dias após a dose mais recente. Apenas alguns acontecimentos foram notificados como tendo ocorrido mais de um mês após o início de Columvi.

Infeções graves

No estudo NP30179, foram notificadas infeções graves em 15,9% dos doentes. As infeções graves mais frequentes notificadas em $\geq 2\%$ dos doentes foram sépsis (4,1%), COVID-19 (3,4%) e pneumonia por COVID-19 (2,8%). Foram notificadas mortes relacionadas com infeções em 4,8% dos doentes (devido a sépsis, pneumonia por COVID-19 e COVID-19). Quatro doentes (2,8%) tiveram infeções graves concomitantemente com neutropenia de Grau 3 ou 4.

Neutropenia

Foi notificada neutropenia (incluindo diminuição da contagem de neutrófilos) em 40,0% dos doentes e neutropenia grave (de Grau 3 ou 4) em 29,0% dos doentes. A mediana do tempo até ao aparecimento do primeiro acontecimento de neutropenia foi de 29 dias (intervalo: 1 a 203 dias). Ocorreu neutropenia prolongada (com duração superior a 30 dias) em 11,7% dos doentes. A maioria dos doentes com neutropenia (79,3%) foram tratados com G-CSF. Foi notificada neutropenia febril em 3,4% dos doentes.

Exacerbação tumoral

Foi notificada exacerbação tumoral em 11,7% dos doentes, incluindo exacerbação tumoral de Grau 2 em 4,8% dos doentes e exacerbação tumoral de Grau 3 em 2,8% dos doentes. Foi notificada exacerbação tumoral com envolvimento dos gânglios linfáticos da cabeça e do pescoço com dor e com envolvimento dos gânglios linfáticos torácicos com sintomas de falta de ar devido ao desenvolvimento

de derrame pleural. A maioria dos acontecimentos de exacerbação tumoral (16/17) ocorreram durante o Ciclo 1, não tendo sido notificados acontecimentos de exacerbação tumoral após o Ciclo 2. A mediana do tempo até ao aparecimento de exacerbação tumoral de qualquer grau foi de 2 dias (intervalo: 1 a 16 dias) e a mediana da duração foi de 3,5 dias (intervalo: 1 a 35 dias).

Dos 11 doentes que tiveram exacerbação tumoral de Grau ≥ 2 , 2 doentes (18,2%) receberam analgésicos, 6 doentes (54,5%) receberam corticosteroides e analgésicos, incluindo derivados da morfina, 1 doente (9,1%) recebeu corticosteroides e antieméticos e 2 doentes (18,2%) não necessitaram de tratamento. Todos os acontecimentos de exacerbação tumoral tiveram resolução, exceto no caso de um doente com um acontecimento de Grau ≥ 2 . Nenhum doente descontinuou o tratamento devido à exacerbação tumoral.

Síndrome de lise tumoral

Foi notificada SLT em 2 doentes (1,4%), com severidade de Grau 3 em ambos os casos. A mediana do tempo até ao aparecimento de SLT foi de 2 dias e a mediana da duração foi de 4 dias (intervalo: 3 a 5 dias).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, devendo ser instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos; outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX28

Mecanismo de ação

O glofitamab é um anticorpo monoclonal biespecífico que se liga de forma bivalente ao CD20 presente na superfície das células B e de forma monovalente ao CD3 no complexo de recetores de células T, presente na superfície das células T. Ao ligar-se simultaneamente ao CD20 na célula B e ao CD3 na célula T, o glofitamab medeia a formação de uma sinapse imunológica com subsequente ativação e proliferação das células T, secreção de citocinas e libertação de proteínas citolíticas, conduzindo à lise de células B que expressam CD20.

Efeitos farmacodinâmicos

No estudo NP30179, 84% dos doentes (84/100) já tinham depleção de células B (< 70 células/ μ l) antes do pré-tratamento com obinutuzumab. A depleção de células B aumentou para 100% (94/94) após o pré-tratamento com obinutuzumab, antes do início do tratamento com Columvi, e a contagem de células B manteve-se baixa durante o tratamento com Columvi.

Durante o Ciclo 1 (aumento gradual da dose), aumentos transitórios nos valores plasmáticos de IL-6 foram observados 6 horas após a perfusão de Columvi, os quais se mantiveram elevados 20 horas após a perfusão e regressaram aos valores basais antes da perfusão seguinte.

Eletrofisiologia cardíaca

No estudo NP30179, 16/145 doentes expostos a glocitumab apresentaram valores de QTc pós- *baseline* > 450 ms. Um destes casos foi avaliado pelo investigador como tendo significância clínica. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido ao prolongamento do QTc.

Eficácia e segurança clínicas

LDGCB recidivante ou refratário

Realizou-se um estudo aberto, multicêntrico e de coortes múltiplas (NP30179) para avaliação de Columvi em doentes com linfoma não Hodgkin de células B recidivante ou refratário. Na coorte de LDGCB (n=108) de braço único em monoterapia, os doentes com LDGCB recidivante ou refratário tinham de ter recebido, pelo menos, duas linhas de tratamento sistémico anteriores, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD20 e uma antraciclina. Não eram elegíveis doentes com LF de Grau 3b e transformação de Richter. Era esperado que os doentes apresentassem LDGCB CD20-positivo, mas a elegibilidade do biomarcador não era um requisito para inclusão (ver secção 4.4).

O estudo excluiu doentes com *performance status* ECOG ≥ 2 , doença cardiovascular significativa (como doença cardíaca de Classe III ou IV segundo a New York Heart Association, enfarte do miocárdio nos 6 meses anteriores, arritmias instáveis ou angina instável), doença pulmonar ativa significativa, compromisso da função renal (ClCr < 50 ml/min com níveis elevados de creatinina sérica), doença autoimune ativa que requeira terapêutica imunossupressora, infeções ativas (i.e., infeção ativa crónica por VEB, hepatite C aguda ou crónica, hepatite B, VIH), leucoencefalopatia multifocal progressiva, presença atual ou antecedentes de linfoma do SNC ou doença no SNC, antecedentes de síndrome de ativação macrofágica / linfocitose hemofagocítica, transplante alogénico de células estaminais prévio, transplante de órgão prévio ou transaminases hepáticas $\geq 3 \times$ LSN.

Todos os doentes receberam pré-tratamento com obinutuzumab no Dia 1 do Ciclo 1. Os doentes receberam 2,5 mg de Columvi no Dia 8 do Ciclo 1, 10 mg de Columvi no Dia 15 do Ciclo 1, e 30 mg de Columvi no Dia 1 do Ciclo 2, de acordo com o regime de aumento gradual da dose. Os doentes continuaram a receber 30 mg de Columvi no Dia 1 dos Ciclos 3 a 12. A duração de cada ciclo foi de 21 dias. Os doentes receberam uma mediana de 5 ciclos de tratamento com Columvi (intervalo: 1 a 13 ciclos), sendo que 34,7% receberam 8 ou mais ciclos e 25,7% receberam 12 ciclos de tratamento com Columvi.

As características demográficas e da doença iniciais foram: mediana da idade de 66 anos (intervalo: 21 a 90 anos), sendo que 53,7% tinham 65 anos ou mais e 15,7% tinham 75 anos ou mais; 69,4% eram do sexo masculino; 74,1% eram caucasianos, 5,6% eram asiáticos e 0,9% eram negros ou afroamericanos; 5,6% eram hispânicos ou latinoamericanos; e o *performance status* ECOG era de 0 (46,3%) ou 1 (52,8%). A maioria dos doentes (71,3%) tinham LDGCB sem outras especificações, 7,4% tinham LDGCB resultante da transformação de linfoma folicular, 8,3% tinham linfoma de células B de alto grau (LCBAG) ou outra histologia resultante da transformação de linfoma folicular, 7,4% tinham LCBAG e 5,6% tinham linfoma de células B primário do mediastino (LCBPM). A mediana do número de linhas de tratamento anteriores foi de 3 (intervalo: 2 a 7), sendo que 39,8% dos doentes tinham recebido 2 linhas anteriores e 60,2% tinham recebido 3 ou mais linhas de tratamento anteriores. Todos os doentes tinham recebido quimioterapia prévia (todos os doentes tinham recebido um agente alquilante e 98,1% dos doentes tinham recebido terapêutica com antraciclina) e todos os doentes tinham recebido terapêutica prévia com anticorpo monoclonal anti-CD20; 35,2% dos doentes tinham recebido terapêutica CAR-T prévia e 16,7% dos doentes tinham recebido um transplante autólogo de células estaminais. A maioria dos doentes (89,8%) tinham doença refratária, 60,2% dos doentes tinham doença refratária primária e 83,3% dos doentes eram refratários à sua última terapêutica prévia.

O objetivo principal de eficácia foi a taxa de resposta completa (CR) avaliada por um comité de revisão independente (CRI), utilizando os critérios de Lugano de 2014. A mediana global da duração do seguimento foi de 15 meses (intervalo: 0 a 21 meses). Os objetivos secundários de eficácia

incluíram a taxa de resposta global (ORR), duração de resposta (DOR), duração da resposta completa (DOCR) e tempo até à primeira resposta completa (TFCR), conforme avaliado pelo CRI.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Resumo da eficácia em doentes com LDGCB recidivante ou refratário

Parâmetros de eficácia	Columvi N=108
Resposta completa	
Doentes com CR, n (%)	38 (35,2)
IC 95%	[26,24; 44,96]
Taxa de resposta global	
Doentes com CR ou PR, n (%)	54 (50,0)
IC 95%	[40,22; 59,78]
Duração da resposta completa¹	
Mediana da DOCR, meses [IC 95%]	NE [18,4; NE]
Intervalo, meses	0 ² -20 ²
DOCR a 12 meses, % [IC 95%] ³	74,6 [59,19; 89,93]
Duração da resposta⁴	
Mediana da duração, meses [IC 95%]	14,4 [8,6; NE]
Intervalo, meses	0 ² -20 ²
Tempo até à primeira resposta completa	
Mediana do TFCR, dias [IC 95%]	42 [41; 47]
Intervalo, dias	31-308

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; PR = resposta parcial.

Foi feito um teste de hipóteses ao objetivo primário, a taxa de CR avaliada pelo CRI.

¹ A DOCR define-se como o tempo que decorre entre a primeira resposta completa e progressão da doença ou morte por qualquer causa.

² Observações censuradas.

³ Taxas livres de acontecimento, com base em estimativas de Kaplan-Meier.

⁴ A DOR define-se como o tempo que decorre entre a primeira resposta (RP ou RC) e progressão da doença ou morte por qualquer causa.

A mediana do seguimento para a DOR foi de 12,8 meses (intervalo: 0 a 20 meses).

Imunogenicidade

Dos 418 doentes no estudo NP30179, apenas dois doentes (0,5%) tinham um resultado basal negativo para anticorpos anti-glofitamab e passaram a ter um resultado positivo após o tratamento. Devido ao número reduzido de doentes com anticorpos contra o glofitamab, não é possível tirar conclusões relativamente a um eventual efeito da imunogenicidade na eficácia ou na segurança.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Columvi em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento das neoplasias de células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As análises não compartimentais indicam que a concentração sérica de glofitamab atinge o valor máximo ($C_{\text{máx}}$) no final da perfusão e diminui de forma biexponencial. O glofitamab apresenta uma farmacocinética linear e proporcional à dose ao longo do intervalo de doses estudado (0,005 a 30 mg) e é independente do tempo.

Absorção

Columvi é administrado na forma de uma perfusão intravenosa. A concentração máxima de glofitamab ($C_{\text{máx}}$) foi atingida no final da perfusão.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição central foi de 3,33 l, um valor próximo do volume sérico total. O volume de distribuição periférico foi de 2,18 l.

Biotransformação

O metabolismo do glofitamab não foi estudado. Os anticorpos são degradados principalmente por catabolismo.

Eliminação

Os dados de concentração sérica-tempo de glofitamab são descritos por um modelo farmacocinético da população com dois compartimentos, com uma depuração independente do tempo e uma depuração variável com o tempo.

A via de depuração independente do tempo foi estimada em 0,602 l/dia e a via de depuração variável com o tempo inicial foi estimada em 0,396 l/dia, com um decaimento exponencial ao longo do tempo ($K_{\text{des}} \sim 0,445/\text{dia}$). A estimativa da semivida de decaimento do valor de depuração total inicial para a depuração independente do tempo isolada foi estimada em 1,56 dias.

A semivida efetiva na fase linear (i.e., após a contribuição da depuração variável com o tempo ter diminuído para uma quantidade negligenciável) é de 6,54 dias (IC 95%: 3,74; 9,41), com base na análise farmacocinética da população.

Populações especiais

Idosos

Não foram identificadas diferenças na exposição ao glofitamab entre doentes com idade igual ou superior a 65 anos e doentes com menos de 65 anos, com base na análise farmacocinética da população.

Compromisso renal

A análise farmacocinética da população de glofitamab demonstrou que a depuração da creatinina não afeta a farmacocinética do glofitamab. A farmacocinética do glofitamab em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ClCr 30 a < 90 ml/min) foi semelhante àquela observada em doentes com função renal normal. Columvi não foi estudado em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

As análises farmacocinéticas da população demonstraram que o compromisso hepático ligeiro não afeta a farmacocinética do glofitamab. A farmacocinética do glofitamab em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total > LSN a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou AST > LSN) foi semelhante àquela

observada em doentes com função hepática normal. Columvi não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Efeitos da idade, género e peso corporal

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do glofitamab com base na idade (21 anos a 90 anos), no género e no peso corporal (31 kg a 148 kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial carcinogénico e mutagénico do glofitamab.

Fertilidade

Não foram feitas avaliações da fertilidade em animais para avaliar o efeito do glofitamab.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento em animais para avaliar o efeito do glofitamab. Com base na baixa transferência placentária de anticorpos durante o primeiro trimestre, no mecanismo de ação do glofitamab (depleção de células B, ativação de células T dependente do alvo e libertação de citocinas), nos dados de segurança disponíveis para o glofitamab e nos dados relativos a outros anticorpos anti-CD20, o risco de teratogenicidade é baixo. A depleção prolongada de células B pode conduzir a um risco aumentado de infeção oportunista, o que pode provocar perda do feto. A SLC transitória associada à administração de Columvi pode também ser prejudicial ao feto (ver secção 4.6).

Toxicidade sistémica

Num estudo em macacos cynomolgus, os animais com SLC grave após uma dose intravenosa única de glofitamab (0,1 mg/kg) sem pré-tratamento com obinutuzumab apresentaram erosões no trato gastrointestinal e infiltrados de células inflamatórias no baço e nos sinusoides do fígado e, esporadicamente, noutros órgãos. É provável que estes infiltrados de células inflamatórias tenham sido secundários à ativação de células imunitárias induzida pelas citocinas. O pré-tratamento com obinutuzumab levou à atenuação da libertação de citocinas induzida pelo glofitamab e efeitos adversos relacionados, através da depleção de células B no sangue periférico e no tecido linfoide. Isto permitiu a administração de doses de glofitamab pelo menos 10 vezes superiores (1 mg/kg) em macacos cynomolgus, produzindo uma $C_{máx}$ até 3,74 vezes superior à $C_{máx}$ humana na dose recomendada de 30 mg.

Todos os resultados obtidos com glofitamab foram considerados efeitos farmacologicamente mediados e reversíveis. Não foram conduzidos estudos com duração superior a 4 semanas, uma vez que o glofitamab foi altamente imunogénico em macacos cynomolgus, o que conduziu à perda de exposição e do efeito farmacológico.

Uma vez que todos os doentes com LDGCB recidivante ou refratário a tratar foram anteriormente expostos a tratamento anti-CD20, a maioria provavelmente apresentará níveis baixos de células B circulantes devido aos efeitos residuais da terapêutica anti-CD20 prévia, anterior ao tratamento com obinutuzumab. Consequentemente, o modelo animal sem tratamento prévio com rituximab (ou outro fármaco anti-CD20) pode não refletir totalmente o contexto clínico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratada
L-metionina
Sacarose
Polissorbato 20 (E432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

30 meses.

Solução diluída para perfusão intravenosa

A estabilidade física e química após diluição foi demonstrada durante até 72 horas a 2 °C a 8 °C e até 24 horas a 30 °C, seguidas de um tempo de perfusão máximo de 8 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e, em princípio, não deveriam ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Columvi 2,5 mg concentrado para solução para perfusão

2,5 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de 6 ml (vidro tipo I incolor) com rolha (borracha butílica).
Embalagem de um frasco para injetáveis.

Columvi 10 mg concentrado para solução para perfusão

10 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de 15 ml (vidro tipo I incolor) com rolha (borracha butílica).
Embalagem de um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e de manuseamento

A solução diluída de Columvi pode ser administrada por saco para perfusão intravenosa ou seringa para perfusão intravenosa.

Instruções de diluição

- Columvi não contém conservantes e destina-se apenas a uma utilização única.
- Columvi tem de ser diluído por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica, antes da administração intravenosa.
- Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis de Columvi quanto à presença de partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. Columvi é uma solução incolor e límpida. Eliminar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, com alteração da cor ou com partículas visíveis.
- Retirar o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), conforme descrito na Tabela 7, do saco de perfusão, usando uma agulha e uma seringa estéril, e eliminar.
- Retirar o volume necessário de concentrado de Columvi do frasco para injetáveis para perfazer a dose pretendida, usando uma agulha e uma seringa estéril, e diluir no saco para perfusão (ver Tabela 7). Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.
- A concentração final de glofitamab após a diluição tem de estar entre 0,1 mg/ml e 0,6 mg/ml.
- Inverter suavemente o saco para perfusão para misturar a solução, de forma a evitar a formação excessiva de espuma. Não agitar.
- Inspeccionar o saco para perfusão quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso existam.
- Antes de se iniciar a perfusão intravenosa, o conteúdo do saco para perfusão deverá estar à temperatura ambiente (25 °C).
- Quando Columvi for administrado usando uma seringa para perfusão, retirar todo o conteúdo do saco para perfusão para uma seringa. Em alternativa, pode usar-se um método de duas seringas usando um conector para preparar a dose para a seringa da bomba para perfusão.

Tabela 7. Diluição de Columvi para perfusão

Dose de Columvi a administrar	Volume do saco de perfusão	Volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%) a retirar e eliminar	Volume de concentrado de Columvi a adicionar
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

Administração

Administrar apenas por perfusão intravenosa.

Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Administrar na forma de uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado, por saco para perfusão intravenosa ou seringa para perfusão intravenosa, em ambos usando uma bomba, ao longo de um máximo de 8 horas.

O saco ou seringa para perfusão de Columvi podem estar vazios antes de se atingir a duração da perfusão recomendada. Para garantir que a dose completa de Columvi é administrada, limpar o sistema de perfusão substituindo o saco ou seringa para perfusão de Columvi vazios por um saco ou seringa para perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) conectados ao mesmo sistema de perfusão. Continuar a perfusão à mesma velocidade até que a duração da perfusão recomendada seja atingida de acordo com a Tabela 2.

Incompatibilidades

Deve usar-se apenas uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%) para diluir Columvi, dado que não foram estudados outros solventes.

Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), Columvi é compatível com sacos para perfusão intravenosa compostos por cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) ou poliolefina não-PVC. Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi é compatível com sacos para perfusão intravenosa compostos por PVC. Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi é compatível com seringas compostas por PP.

Não se observaram incompatibilidades com sistemas de perfusão com superfícies de contacto com o produto em poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadieno (PBD), poliéteruretano (PEU), policarbonato (PC), silicone, politetrafluoroetileno (PTFE) ou acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) e filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona (PES) ou polisulfona. A utilização de filtros em linha com membranas é opcional.

Eliminação

O frasco para injetáveis de Columvi destina-se apenas a uma utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 7 de julho de 2023
Data da última renovação: 27 de maio de 2024

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Roche Registration GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de Columvi em cada Estado Membro, o Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo o plano de comunicação, modo de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O programa educativo destina-se a:

- Informar os médicos de que devem fornecer o cartão do doente a todos os doentes e educá-los sobre o seu conteúdo, que inclui uma lista de sintomas de SLC e SNACI com o intuito de os incentivar a tomar determinadas medidas, como procurar assistência médica imediata caso ocorram.
- Incentivar os doentes a tomar determinadas medidas, como procurar assistência médica imediata em caso de ocorrência de sintomas de SLC e/ou SNACI.
- Informar os médicos sobre o risco de exacerbação tumoral e sobre as suas manifestações.

O Titular da AIM deve garantir que, em todos os Estados Membros em que Columvi é comercializado, todos os profissionais de saúde que venham a prescrever, dispensar ou utilizar Columvi tenham acesso a/recebam uma brochura para os profissionais de saúde, a qual incluirá:

- Uma descrição da exacerbação tumoral e informação sobre a sua identificação atempada, diagnóstico apropriado e monitorização.
- Um lembrete para fornecer a todos os doentes o cartão do doente, que inclui uma lista de sintomas de SLC e SNACI com o intuito de os incentivar a procurar assistência médica imediata caso ocorram.

Todos os doentes que recebam Columvi receberão um cartão do doente com os seguintes elementos fundamentais:

- Contactos do prescritor de Columvi.
- Lista de sintomas de SLC e SNACI para incentivar os doentes a tomar determinadas medidas, como procurar assistência médica imediata caso ocorram.
- Instruções para o doente trazer sempre consigo o cartão do doente e apresentá-lo aos profissionais de saúde envolvidos nos seus cuidados de saúde (i.e., profissionais de saúde do serviço de urgência, etc.).
- Informações para os profissionais de saúde que cuidam do doente sobre o facto de o tratamento com Columvi estar associado ao risco de SLC e SNACI.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM apresentará o relatório do estudo clínico atualizado com um mínimo de 2 anos de seguimento após o fim do tratamento do último doente incluído na população primária de segurança do estudo NP30179, no âmbito do procedimento EMEA/H/C/005751/0000.	Q4 2024
De forma a fornecer mais evidência sobre a eficácia e segurança do glofitamab no LDGCB, o Titular da AIM apresentará os resultados do estudo GO41944, um estudo de fase III aberto, multicêntrico e aleatorizado para avaliar a eficácia e a segurança de glofitamab em associação com gemcitabina + oxaliplatina <i>versus</i> rituximab em associação com gemcitabina e oxaliplatina em doentes com LDGCB recidivante ou refratário.	Q3 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Columvi 2,5 mg concentrado para solução para perfusão
glofitamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 2,5 mg de glofitamab na concentração de 1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratada, L-metionina, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
2,5 mg/2,5 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização intravenosa após diluição
Utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1742/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Columvi 2,5 mg concentrado estéril para solução para perfusão
glofitamab
Utilização intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IV após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 mg/2,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Columvi 10 mg concentrado para solução para perfusão
glofitamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 10 mg de glofitamab na concentração de 1 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratada, L-metionina, sacarose, polissorbato 20, água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
10 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização intravenosa após diluição
Utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não agitar

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1742/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Columvi 10 mg concentrado estéril para solução para perfusão
glofitamab
Utilização intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

IV após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Columvi 2,5 mg concentrado para solução para perfusão **Columvi 10 mg concentrado para solução para perfusão** glofitamab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
 - O seu médico irá dar-lhe um Cartão do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções nele contidas. Traga este cartão sempre consigo.
 - Apresente o Cartão do Doente ao médico ou enfermeiro quando tiver uma consulta ou for ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Columvi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Columvi
3. Como Columvi é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Columvi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Columvi e para que é utilizado

O que é Columvi

Columvi é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa glofitamab.

Para que é que Columvi é utilizado

Columvi é utilizado para tratar adultos com um cancro chamado “linfoma difuso de grandes células B” (LDGCB). É utilizado quando o cancro:

- reapareceu (recidivou) ou
- não respondeu aos tratamentos anteriores.

O linfoma difuso de grandes células B é um cancro de uma parte do sistema imunitário (as defesas do organismo).

- Afeta um tipo de glóbulos brancos chamados “células B”.
- No LDGCB, as células B multiplicam-se de forma descontrolada e acumulam-se nos tecidos.

Como funciona Columvi

- A substância ativa de Columvi, glofitamab, é um anticorpo monoclonal biespecífico, um tipo de proteína que se liga a dois alvos específicos no organismo. Liga-se a uma proteína específica na superfície das células B, incluindo as células B cancerígenas, e também a outra proteína na superfície das células T (outro tipo de glóbulo branco). Isto ativa as células T e faz com que estas se multipliquem. Por sua vez, isto resulta na destruição das células B, incluindo as células cancerígenas.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Columvi

Não pode receber Columvi

- se tem alergia ao glofitamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem alergia ao obinutuzumab, que é um outro medicamento administrado antes do início do tratamento com Columvi (ver também a secção 3 “Como Columvi é administrado”), ou a qualquer outro componente deste medicamento

Se não tiver a certeza se alguma das situações anteriores se aplica a si, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Columvi.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Columvi

- se tem uma infeção
- se teve uma infeção que durou muito tempo (crónica) ou uma infeção que tem continuado a aparecer (recorrente)
- se tem ou teve quaisquer problemas de rins, fígado ou coração
- se estiver planeado levar uma vacina num futuro próximo

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Columvi.

Esteja atento aos efeitos indesejáveis graves.

Alguns efeitos indesejáveis de Columvi são graves e podem colocar a vida em risco. Estes efeitos indesejáveis podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento com Columvi.

Informe imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis enquanto estiver a receber Columvi. Os sintomas de cada efeito indesejável são apresentados na secção 4.

- **Síndrome de libertação de citocinas:** uma condição inflamatória exagerada associada a medicamentos que estimulam as células T, caracterizada por febre e disfunção de múltiplos órgãos no corpo. É mais provável que ocorra síndrome de libertação de citocinas durante o Ciclo 1 após a administração de Columvi (ver secção 3 "Como é administrado Columvi"). É necessária uma monitorização atenta. Antes de cada perfusão, poderão ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de libertação de citocinas.
- **Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias:** Efeitos no sistema nervoso. Os sintomas incluem sentir-se confuso, desorientado, menos alerta, ter convulsões ou ter dificuldades em escrever e/ou falar. É necessária uma monitorização atenta.
- **Síndrome de lise tumoral:** algumas pessoas podem desenvolver valores pouco habituais de alguns sais no sangue (como o potássio e o ácido úrico), provocados pela degradação rápida de células cancerígenas durante o tratamento. O seu médico ou enfermeiro irá verificar se tem esta síndrome através de análises ao sangue. Antes de cada perfusão, deverá estar bem hidratado e poderão ser-lhe administrados medicamentos que podem ajudar a reduzir valores elevados de ácido úrico. Estes poderão ajudar a reduzir possíveis efeitos indesejáveis da síndrome de lise tumoral.
- **Exacerbação tumoral:** uma reação a determinados medicamentos que atuam no sistema imunitário, que é/parece ser semelhante a um agravamento do cancro.
- **Infeções:** pode ter sinais de infeção, os quais podem variar dependendo do local do organismo onde se localiza a infeção.

Se tem ou pensa que poderá ter qualquer um dos sintomas anteriores, informe imediatamente o seu médico.

O seu médico poderá:

- dar-lhe outros medicamentos para reduzir os sintomas e prevenir complicações,
- parar o tratamento durante um curto período de tempo ou
- parar permanentemente o tratamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque Columvi não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Columvi

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez e contraceção

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não deve receber Columvi se estiver grávida. Isto porque existe a possibilidade de Columvi ser prejudicial ao feto.
- Se tiver possibilidade de engravidar, terá de utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Columvi e durante 2 meses após a última dose.
- Se engravidar durante o tratamento com Columvi, informe imediatamente o seu médico.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a receber Columvi e durante, pelo menos, 2 meses após a última dose. Isto porque não se sabe se este medicamento poderá passar para o leite materno e ser prejudicial ao bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Columvi pode influenciar a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar ferramentas ou máquinas.

Não conduza, nem utilize ferramentas ou máquinas durante, pelo menos, 48 horas após cada uma das suas duas primeiras doses de Columvi ou se desenvolver sintomas de síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (tais como sentir-se confuso, desorientado, menos alerta, ter convulsões ou ter dificuldades em escrever e/ou falar) e/ou sintomas de síndrome de libertação de citocinas (como febre, batimento cardíaco rápido, tonturas ou vertigens, arrepios ou falta de ar). Se tem atualmente estes sintomas, evite estas atividades e contacte o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver a secção 4 para mais informação sobre efeitos indesejáveis.

Columvi contém polissorbatos

Este medicamento contém 1,25 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 2,5 ml e 5 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 10 ml, que é equivalente a 0,5 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como é administrado Columvi

Columvi será administrado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento do cancro, num hospital ou numa clínica.

Medicamentos administrados antes do tratamento com Columvi

- **Sete dias antes de iniciar o tratamento com Columvi**, receberá outro medicamento, obinutuzumab, para reduzir o número de células B no sangue.
- **30 a 60 minutos antes de receber Columvi**, poderão dar-lhe outros medicamentos (pré-medicação) para ajudar a reduzir as reações associadas à síndrome de libertação de citocinas. Estes medicamentos podem incluir:
 - Um corticosteroide, como a dexametasona
 - Um medicamento para reduzir a febre, como o paracetamol
 - Um anti-histamínico, como a difenidramina

Que quantidade e com que frequência lhe será administrado Columvi

Poderá receber até 12 ciclos de tratamento com Columvi. Cada ciclo dura 21 dias. Durante os dois primeiros ciclos, o seu médico iniciará o tratamento com Columvi numa dose baixa, aumentando-a gradualmente até à dose completa.

Em seguida, apresenta-se um calendário habitual.

Ciclo 1: Este inclui um pré-tratamento e duas doses baixas de Columvi ao longo dos 21 dias:

- Dia 1 – Pré-tratamento com obinutuzumab
- Dia 8 – Dose inicial de 2,5 mg de Columvi
- Dia 15 – Dose intermédia de 10 mg de Columvi

Ciclo 2 ao Ciclo 12: Será administrada apenas uma dose nos 21 dias:

- Dia 1 – Dose completa de 30 mg de Columvi

Como é administrado Columvi e monitorização

Columvi é administrado, gota a gota, numa veia (perfusão intravenosa). O seu médico irá ajustar o tempo necessário à perfusão conforme a sua resposta ao tratamento.

- A primeira perfusão será administrada durante 4 horas. O seu médico irá monitorizá-lo atentamente durante a primeira perfusão e durante 10 horas após a conclusão da perfusão. O objetivo é identificar possíveis sinais ou sintomas de síndrome de libertação de citocinas.
- Nas perfusões seguintes, o seu médico poderá ter de monitorizá-lo após a conclusão da perfusão. Isto será necessário se tiver tido síndrome de libertação de citocinas moderada ou grave com a dose anterior.
- Se não tiver qualquer síndrome de libertação de citocinas após 3 doses, o seu médico poderá administrar as perfusões seguintes em 2 horas.

Se falhar uma dose de Columvi

Se faltar a uma marcação para administração do medicamento, marque outra consulta imediatamente. Para que o tratamento seja completamente eficaz, é muito importante que não falte a uma administração.

Antes de parar o tratamento com Columvi

Fale com o seu médico antes de parar o tratamento. Isto porque parar o tratamento pode fazer com que a sua doença piore.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis graves a seguir descritos, pois poderá necessitar de tratamento médico urgente.

- **Síndrome de libertação de citocinas (muito frequente):** os sintomas podem incluir, mas não são limitados a, febre, batimento cardíaco rápido, tonturas ou vertigens, náusea, dor de cabeça, erupção da pele, confusão, arrepios, falta de ar
- **Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (frequentes):** os sintomas podem incluir, entre outros, confusão, desorientação, sensação de estar menos alerta, convulsões ou dificuldades em escrever e/ou falar
- **Infeções (muito frequente):** os sintomas podem incluir, mas não são limitados a, febre, arrepios, dificuldade em respirar, ardor ao urinar
- **Exacerbação tumoral (muito frequente):** os sintomas podem incluir, mas não são limitados a, gânglios linfáticos inchados e dolorosos, dor no peito, dificuldade em respirar, dor no local do tumor
- **Síndrome de lise tumoral (frequente):** os sintomas podem incluir, mas não são limitados a, fraqueza, falta de ar, confusão, batimento cardíaco irregular, câibras musculares

Outros efeitos indesejáveis

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis ou se estes se agravarem:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- valores baixos, nas análises ao sangue, de:
 - neutrófilos (um tipo de glóbulo branco; neutropenia), o que pode provocar febre ou sintomas de infeção
 - glóbulos vermelhos (anemia), o que pode provocar cansaço, mal-estar e palidez
 - plaquetas (um tipo de célula do sangue; trombocitopenia), o que pode provocar nódos negros ou hemorragias
- febre
- valores baixos de fósforo, magnésio, cálcio ou potássio, medidos em análises ao sangue
- erupção cutânea
- obstipação
- diarreia
- enjoos (náuseas)
- infeções virais, como infeção pulmonar, zona
- dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- valores baixos de sódio, medidos em análises ao sangue, o que pode provocar cansaço, espasmos musculares ou câibras
- valores aumentados de enzimas do fígado e bilirrubina (substância amarela no sangue), medidos em análises ao sangue, o que pode provocar amarelecimento da pele ou dos olhos, e urina escura
- infeções bacterianas, como infeção do trato urinário, infeção no estômago ou em torno do mesmo

- infecção fúngica
- infecções do nariz e da garganta (infecções das vias respiratórias superiores)
- infecções dos pulmões, como bronquite ou pneumonia (infecções das vias respiratórias inferiores), o que pode provocar febre, tosse e dificuldade em respirar
- infecção do sangue (sépsis), o que pode provocar febre, arrepios e confusão
- valores baixos de linfócitos (um tipo de glóbulo branco; linfopenia), medidos em análises ao sangue
- febre com valores baixos de neutrófilos (neutropenia febril)
- vômitos
- hemorragia no estômago ou nos intestinos (hemorragia gastrointestinal), o que pode provocar fezes negras ou sangue no vômito
- confusão
- tremores
- sonolência

Pouco frequentes (podem afetar menos de 1 em 100 pessoas)

- inchaço da medula espinal (mielite), o que pode provocar fraqueza muscular ou falta de sensibilidade

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis anteriores ou se estes se agravarem.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Columvi

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro são responsáveis por conservar este medicamento e eliminar corretamente qualquer medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C)
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize este medicamento se aparentar estar turvo, com alteração da cor ou com partículas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Columvi

- A substância ativa é o glofitamab.
- Columvi 2,5 mg: Cada frasco para injetáveis contém 2,5 miligramas de glofitamab (em 2,5 ml de concentrado) na concentração de 1 mg/ml

- Columvi 10 mg: Cada frasco para injetáveis contém 10 miligramas de glofitamab (em 10 ml de concentrado) na concentração de 1 mg/ml
- Os outros componentes são: L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratada, L-metionina, sacarose, polissorbato 20 (E 432) e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Columvi contém polissorbatos”).

Qual o aspeto de Columvi e conteúdo da embalagem

Columvi concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução incolor e límpida fornecida num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem de Columvi contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A solução diluída de Columvi pode ser administrada por saco para perfusão intravenosa ou seringa para perfusão intravenosa.

Columvi tem de ser administrado na forma de uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado. Não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição de Columvi antes da administração, ver a secção seguinte.

Instruções de diluição

- Columvi não contém conservantes e destina-se apenas a uma utilização única.
- Columvi tem de ser diluído por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica, antes da administração intravenosa.
- Não agitar o frasco para injetáveis. Inspeccionar visualmente o frasco para injetáveis de Columvi quanto à presença de partículas em suspensão ou descoloração antes da administração. Columvi é uma solução incolor e límpida. Eliminar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, com alteração da cor ou com partículas visíveis.
- Retirar o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), conforme descrito na Tabela 1, do saco de perfusão, usando uma agulha e uma seringa estéril, e eliminar.
- Retirar o volume necessário de concentrado de Columvi do frasco para injetáveis para perfazer a dose pretendida, usando uma agulha e uma seringa estéril, e diluir no saco para perfusão (ver Tabela 1, abaixo). Eliminar qualquer porção remanescente no frasco para injetáveis.
- A concentração final de glofitamab após a diluição tem de estar entre 0,1 mg/ml e 0,6 mg/ml.
- Inverter suavemente o saco para perfusão para misturar a solução, de forma a evitar a formação excessiva de espuma. Não agitar.
- Inspeccionar o saco para perfusão quanto à presença de partículas e eliminá-lo caso existam.
- Antes de se iniciar a perfusão intravenosa, o conteúdo do saco para perfusão deverá estar à temperatura ambiente (25 °C).
- Quando Columvi for administrado usando uma seringa para perfusão, retirar todo o conteúdo do saco para perfusão para uma seringa. Em alternativa, pode usar-se um método de duas seringas usando um conector para preparar a dose para a seringa da bomba para perfusão.

Tabela 1. Diluição de Columvi para perfusão

Dose de Columvi a administrar	Volume do saco de perfusão	Volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%) a retirar e eliminar	Volume de concentrado de Columvi a adicionar
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

Administração

Administrar apenas por perfusão intravenosa.

Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Administrar na forma de uma perfusão intravenosa através de um sistema de perfusão individualizado, por saco para perfusão intravenosa ou seringa para perfusão intravenosa, em ambos usando uma bomba, ao longo de um máximo de 8 horas.

O saco ou seringa para perfusão de Columvi podem estar vazios antes de se atingir a duração da perfusão recomendada. Para garantir que a dose completa de Columvi é administrada, limpar o sistema de perfusão substituindo o saco ou seringa para perfusão de Columvi vazios por um saco ou seringa para perfusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) conectados ao mesmo sistema de perfusão. Continuar a perfusão à mesma velocidade até que a duração da perfusão recomendada seja atingida.

Incompatibilidades

Deve usar-se apenas uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%) para diluir Columvi, dado que não foram estudados outros solventes.

Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), Columvi é compatível com sacos para perfusão intravenosa compostos por cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP) ou poliolefina não-PVC. Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi é compatível com sacos para perfusão intravenosa compostos por PVC.

Quando diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%), Columvi é compatível com seringas compostas por PP.

Não se observaram incompatibilidades com sistemas de perfusão com superfícies de contacto com o produto em poliuretano (PUR), PVC, PE, polibutadieno (PBD), poliéteruretano (PEU), policarbonato (PC), silicone, politetrafluoroetileno (PTFE) ou acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) e filtros em linha com membranas compostas por polietersulfona (PES) ou polisulfona. A utilização de filtros em linha com membranas é opcional.

Solução diluída para perfusão intravenosa

A estabilidade física e química após diluição foi demonstrada durante até 72 horas a 2 °C a 8 °C e até 24 horas a 30 °C, seguidas de um tempo de perfusão máximo de 8 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação após a abertura, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e, em princípio, não deveriam ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

Eliminação

O frasco para injetáveis de Columvi destina-se apenas a uma utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.