

Trodelvy® (sacituzumabe govitecana)
Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda
Pó liofilizado para solução injetável 200 mg

BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trodelvy®

sacituzumabe govitecana

APRESENTAÇÕES

Trodelvy® 200 mg – Embalagens contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável para infusão intravenosa. Após a reconstituição, a concentração é de 10 mg/mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 200 mg de sacituzumabe govitecana. Após a reconstituição, 1 mL de solução contém 10 mg de sacituzumabe govitecana.

Excipientes: ácido morfolinoetanossulfônico monoidratado, polissorbato 80, trealose di-hidratada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Trodelvy como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo-negativo irressecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapias sistêmicas anteriores, incluindo pelo menos uma para doença avançada (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança do sacituzumabe govitecana foi avaliada no ASCENT (IMMU-132-05), um estudo internacional de Fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado, conduzido em 529 pacientes com câncer de mama triplo-negativo irressecável, localmente avançado ou metastático (CMTNm) que tiveram recidiva após pelo menos duas quimioterapias anteriores (sem limite superior) para câncer de mama. Terapia adjuvante ou neoadjuvante anterior para doença mais limitada qualificada como um dos tratamentos prévios necessários se o desenvolvimento de doença irressecável, localmente avançada ou metastática ocorreu dentro de um período de 12 meses após a conclusão da quimioterapia. Todos os pacientes receberam tratamento prévio com taxano em estágio adjuvante, neoadjuvante ou avançado, a menos que tivessem uma contra-indicação ou fossem intolerantes aos taxanos. Permitiram-se inibidores da poli-ADP-ribose-polimerase (PARP) como uma das duas quimioterapias anteriores para pacientes com uma mutação nos genes BRCA1/BRCA2 documentada.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 10 mg/kg de sacituzumabe govitecana como uma infusão intravenosa no Dia 1 e no Dia 8 de um ciclo de tratamento de 21 dias ou o tratamento de escolha do médico (TEM) que foi dosado com base na área de superfície corporal e de acordo com a bula aprovada. O TEM foi determinado pelo investigador antes da randomização de um dos seguintes regimes de agente único: eribulina (n = 139), capecitabina (n = 33), gencitabina (n = 38) ou vinorelbina (exceto se o paciente tivesse neuropatia \geq Grau 2, n = 52). Pacientes com metástases cerebrais estáveis

(com tratamento prévio, não progressiva, sem medicamentos anticonvulsivantes e em dose estável de corticoide por pelo menos 2 semanas) foram elegíveis. A ressonância magnética por imagem (RMI) para determinar as metástases cerebrais foi necessária apenas para pacientes com metástases cerebrais conhecidas ou suspeitas. Pacientes com doença de Gilbert conhecida, com doença óssea metastática exclusiva, história conhecida de angina instável, infarto do miocárdio, ou insuficiência cardíaca congestiva, doença intestinal inflamatória crônica ativa ou perfuração gastrointestinal (GI), doença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), infecção ativa de hepatite B ou C, vacina de vírus vivo dentro de 30 dias, ou que receberam irinotecano previamente foram excluídos.

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes sem metástases cerebrais no início (ou seja, BMNeg), conforme medido por um grupo de revisão cego, independente e centralizado (*blinded, independent, centralised review* - BICR) de especialistas em radiologia usando os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) v1.1. Os desfechos secundários de eficácia incluíram SLP por BICR para a população global, incluindo todos os pacientes com e sem metástases cerebrais, sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO) e duração de resposta (DR).

A análise primária incluiu 235 pacientes BMNeg no grupo de sacituzumabe govitecana e 233 pacientes BMNeg no grupo do TEM. A análise da população global incluiu 267 pacientes no grupo de sacituzumabe govitecana e 262 pacientes no grupo do TEM.

Os dados demográficos e as características basais da população global (n=529) foram: idade mediana de 54 anos (variação: 27–82 anos) e 81% < 65 anos; 99,6% feminino; 79% branco; 12% negro; o número médio de terapias sistêmicas anteriores foi 4; 69% já haviam recebido 2 a 3 quimioterapias anteriores; 31% haviam recebido anteriormente > 3 quimioterapias anteriores; 42% apresentavam metástases hepáticas; 12% apresentavam ou tinham histórico de metástases cerebrais; 8% tinham status mutacional BRCA1/BRCA2 positivo; o status de BRCA estava disponível para 339 pacientes. No início do estudo, todos os pacientes tinham um status de desempenho ECOG de 0 (43%) ou 1 (57%). O tempo médio desde o diagnóstico do Estágio 4 até a entrada no estudo foi de 16,2 meses (intervalo: -0,4 a 202,9 meses). As quimioterapias anteriores mais frequentes foram ciclofosfamida (83%), antraciclina (83%), incluindo doxorubicina (53%), paclitaxel (78%), carboplatina (65%), capecitabina (67%), gencitabina (36%), docetaxel (35%) e eribulina (33%). No geral, 29% dos pacientes haviam recebido terapia PD-1/PD-L1 anterior. Treze por cento dos pacientes no grupo de sacituzumabe govitecana na população global receberam somente uma linha prévia de terapia sistêmica no contexto de doença metastática.

Os resultados de eficácia na população BMNeg demonstraram melhora estatisticamente significativa de sacituzumabe govitecana em relação ao TEM em SLP e SG com razão de risco (RR) de 0,41 (n=468; IC de 95%: 0,32, 0,52; valor de p: <0.0001) e 0,48 (n=468; IC de 95%: 0,38, 0,59; valor de p: <0.0001), respectivamente. A mediana de SLP foi 5,6 meses versus 1,7 meses; a mediana de SG foi 12,1 meses versus 6,7 meses, em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana e TEM, respectivamente.

Os resultados de eficácia na população global foram consistentes com a população BMNeg na análise final pré-especificada (data de corte 11 de março de 2020) e estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Desfechos de Eficácia (População global) – Análise final pré-especificada

	Análise final pré-especificada (data de corte 11 de março de 2020)	
	sacituzumabe govitecana n=267	Tratamento da escolha do médico (TEM) n=262
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)¹		
Número de eventos (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
SLP mediana em meses (IC de 95%)	4,8 (4,1,5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,43 (0,35, 0,54)	
Valor de p ²	<0,0001	
Sobrevida Global (SG)		
Número de mortes (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
SG mediana em meses (IC de 95%)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,51 (0,41, 0,62)	
Valor de p ²	<0,0001	
Taxa de Resposta Global (TRG)		
Número de respondedores (%)	83 (31)	11 (4)
Razão de Risco (IC de 95%)	10,99 (5,66, 21,36)	
Valor de p ³	<0,0001	
Resposta completa, n (%)	10 (4)	2 (1)
Resposta parcial, n (%)	73 (27)	9 (3)
Duração de Resposta (DR)		
DR mediana em meses (IC de 95%)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, NE)

¹ SLP é definida como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira progressão radiológica da doença ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

² Teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação: número de quimioterapias prévias, presença de metástases cerebrais conhecidas no início do estudo e região.

³ Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

IC = Intervalo de confiança

Em uma análise de eficácia atualizada (fechamento final do banco de dados em 25 de fevereiro de 2021), os resultados foram consistentes com a análise final pré-especificada. A mediana de SLP por BICR foi 4,8 meses versus 1,7 meses, em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana e TEM, respectivamente (RR de 0,41; IC de 95%: 0,33, 0,52). A mediana da SG foi 11,8 meses versus 6,9 meses, respectivamente (RR de 0,51; IC de 95%: 0,42, 0,63). As curvas de Kaplan-Meier para a SLP por BICR e SG atualizadas estão apresentadas nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Sobrevida Livre de Progressão (população global; fechamento final do banco de dados em 25 de fevereiro de 2021) por BICR

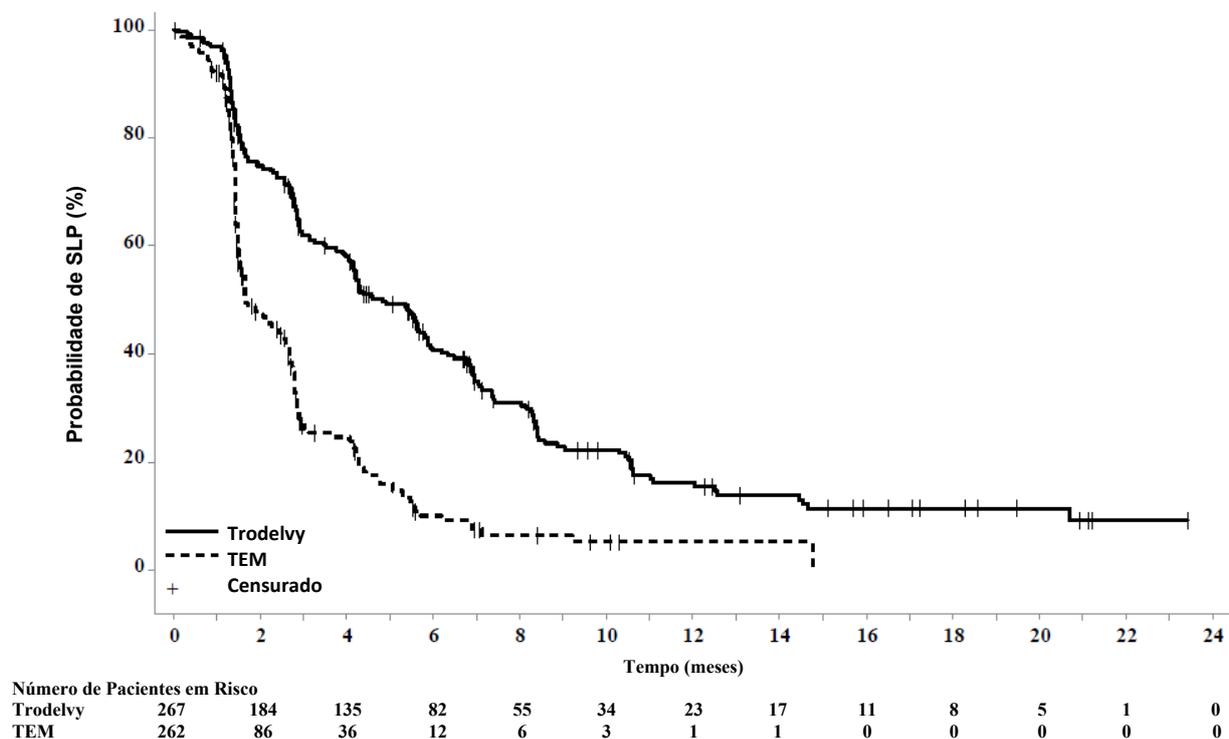
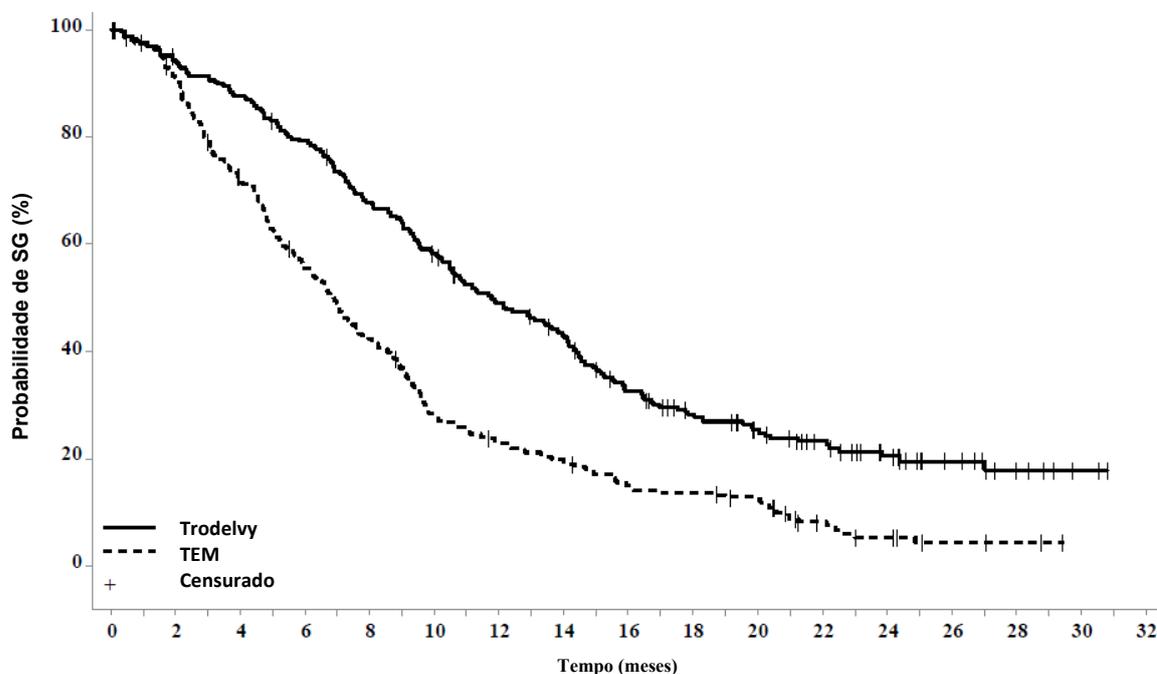


Figura 2: Sobrevida Global (população global; fechamento final do banco de dados em 25 de fevereiro de 2021)



Número de Pacientes em Risco																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Trodelvy	267	250	232	209	178	152	125	108	79	62	49	37	25	14	7	2	0
TEM	262	222	174	132	101	66	54	45	34	31	26	12	7	3	2	0	0

Análise de subgrupo

Nas análises de subgrupo, a melhora na SLP e SG em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana em comparação ao TEM foi consistente em todos os subgrupos de pacientes independentemente da idade, raça, *status* de BRCA, número de terapias sistêmicas prévias em geral (2 e >2, 2-3 e >3) e no contexto de doença metastática (1 e >1), terapia prévia com antraciclina ou PDL1, e metástases hepáticas.

Metástases cerebrais

Uma análise exploratória de SLP e SG em pacientes previamente tratados, com metástases cerebrais estáveis apresentou uma RR estratificado de 0,65 (n=61, IC de 95%; 0,35, 1,22) e 0,87 (n=61; IC de 95%; 0,47, 1,63), respectivamente. A mediana de SLP foi 2,8 meses versus 1,6 meses; a mediana de SG foi 6,8 meses versus 7,5 meses, em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana e TEM, respectivamente.

Expressão Trop-2

Análises de subgrupo adicionais foram conduzidas para avaliar a eficácia pelos níveis de expressão tumoral de Trop-2 e os resultados foram consistentes entre os diferentes métodos de pontuação usados. Em pacientes com baixo nível de Trop-2 usando o escore H de membrana por quartis, o benefício de sacituzumabe govitecana em relação ao TEM foi demonstrado tanto para SLP (RR de 0,64; IC de 95%: 0,37, 1,11) quanto para SG (RR de 0,71; IC de 95%: 0,42, 1,21).

Referências bibliográficas

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2021;384:1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados de anticorpo-medicamento, outros anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX17.

Mecanismo de ação

O sacituzumabe govitecana é um conjugado de anticorpo-medicamento (CAM) direcionado para Trop-2. O sacituzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (hRS7 IgG1κ) que reconhece Trop-2. A molécula sintética, SN-38, é um inibidor da topoisomerase I, que é covalentemente ligada ao anticorpo por um ligante hidrolisável. Aproximadamente 7-8 moléculas de SN-38 são ligadas a cada molécula de anticorpo.

O sacituzumabe govitecana liga-se às células cancerígenas que expressam Trop-2 e é internalizado com a liberação subsequente de SN-38 por meio da hidrólise do ligante. O SN-38 interage com a topoisomerase I e impede a religação das quebras de fitas simples induzidas por topoisomerase I. O dano resultante ao DNA leva à apoptose e morte celular.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética sérica do sacituzumabe govitecana e do SN-38 foram avaliadas no estudo IMMUI32-05 em uma população de pacientes com CMTNm que receberam sacituzumabe govitecana como agente único na dose de 10 mg/kg de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos do sacituzumabe govitecana e do SN-38 livre são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resumo dos parâmetros médios de PK (CV%) do sacituzumabe govitecana e do SN-38 livre

	sacituzumabe govitecana	SN-38 livre
C_{max} [ng/mL]	240.000 (22,2%)	90,6 (65,0%)
AUC_{0-168} [ng*h/mL]	5.340.000 (23,7%)	2.730 (41,1%)

C_{max} : concentração plasmática máxima

AUC_{0-168} : área sob a curva de concentração plasmática até 168 horas

Distribuição

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, o volume de distribuição central de sacituzumabe govitecana foi de 2,96 L.

Eliminação

A meia-vida média do sacituzumabe govitecana e do SN-38 livre foi de 15,3 e 19,7 horas, respectivamente. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, a depuração do sacituzumabe govitecana é de 0,14L/h.

Metabolismo

Não foram realizados estudos de metabolismo com sacituzumabe govitecana. O SN-38 (a molécula sintética do sacituzumabe govitecana) é metabolizado via UGT1A1.

Populações Especiais

As análises farmacocinéticas em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana (n=527) não identificaram um efeito da idade, raça ou insuficiência renal leve na farmacocinética do sacituzumabe govitecana.

Insuficiência Renal

A eliminação renal é conhecida por contribuir minimamente para a excreção do SN-38, a molécula sintética do sacituzumabe govitecana. Não existem dados sobre a farmacocinética do sacituzumabe govitecana em pacientes com insuficiência renal moderada, insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final ($CrCl \leq 15$ mL/min).

Insuficiência Hepática

A exposição do sacituzumabe govitecana é semelhante em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina $> 1,0$ a $< 1,5$ LSN e AST de qualquer nível; n = 59) a pacientes com função hepática normal (bilirrubina ou AST $<$ ULN; n = 191).

A exposição ao sacituzumabe govitecana é desconhecida em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave. A exposição ao SN-38 pode ser elevada nesses pacientes devido à diminuição da atividade hepática de UGT1A1.

Dados de segurança pré-clínica

O SN-38 foi clastogênico em um teste de micronúcleo de células de mamíferos *in vitro* em células de ovário de hamster chinês e não foi mutagênico em um ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames).

Em um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos cynomolgus, a administração intravenosa do sacituzumabe govitecana resultou em atrofia endometrial, hemorragia uterina, atresia folicular aumentada do ovário e atrofia das células epiteliais vaginais em doses ≥ 60 mg/kg (1,9 vezes a dose recomendada para humanos de 10 mg/kg com base na escala alométrica de peso corporal).

Dados não clínicos para o novo excipiente ácido morfolinoetanossulfônico monoidratado não revelam riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item Composição.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registrados de forma clara.

Neutropenia

O sacituzumabe govitecana pode causar neutropenia grave ou com risco de vida (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Infecções fatais no cenário de neutropenia foram observadas em estudos clínicos com sacituzumabe govitecana. O sacituzumabe govitecana não deve ser administrado se a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ no Dia 1 de qualquer ciclo ou se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ no Dia 8 de qualquer ciclo. Portanto, é recomendado que o hemograma dos pacientes seja monitorado conforme clinicamente indicado durante o tratamento. O sacituzumabe govitecana não deve ser administrado em caso de febre causada por leucopenia. O tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos e modificações de dose podem ser necessários devido à neutropenia grave (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Diarreia

O sacituzumabe govitecana pode causar diarreia grave (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Em alguns casos, observou-se que a diarreia levou à desidratação e subsequente lesão renal aguda. O sacituzumabe govitecana não deve ser administrado em caso de diarreia de Grau 3-4 no momento programado para o tratamento e o tratamento só deve continuar quando estiver resolvido para \leq Grau 1 (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS). No início da diarreia e, se nenhuma causa infecciosa for identificada, o tratamento com loperamida deve ser iniciado. Medidas de suporte adicionais (por exemplo, reposição hídrica e eletrolítica) também podem ser empregadas conforme clinicamente indicado.

Os pacientes que apresentam uma resposta colinérgica excessiva ao tratamento com sacituzumabe govitecana (por exemplo, cólicas abdominais, diarreia, salivação, etc.) podem receber tratamento adequado (por exemplo, atropina) para tratamentos subsequentes com sacituzumabe govitecana.

Hipersensibilidade

O sacituzumabe govitecana pode causar hipersensibilidade grave e com risco de vida (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Foram observadas reações anafiláticas em estudos clínicos com sacituzumabe govitecana e o uso do sacituzumabe govitecana é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sacituzumabe govitecana (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Recomenda-se tratamento prévio à infusão, incluindo antipiréticos, bloqueadores de H1 e H2, ou corticosteroides (por exemplo, hidrocortisona 50 mg ou equivalente, por via oral ou intravenosa) para pacientes recebendo sacituzumabe govitecana. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados quanto a reações relacionadas à infusão durante cada infusão de sacituzumabe govitecana e por pelo menos 30 minutos após a conclusão de cada infusão. A taxa de infusão do sacituzumabe govitecana deve ser diminuída ou a infusão interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. O sacituzumabe govitecana deve ser permanentemente descontinuado se ocorrerem reações relacionadas à infusão com risco de vida (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Náusea e vômito

O sacituzumabe govitecana é emetogênico (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Recomenda-se tratamento antiemético preventivo com dois ou três medicamentos (por exemplo, dexametasona com um antagonista do receptor 5-hidroxitriptamina 3 [5-HT₃] ou um antagonista do receptor Neurokinin-1 [NK-1], bem como outros medicamentos, conforme indicado) para a prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ).

O sacituzumabe govitecana não deve ser administrado em caso de náuseas Grau 3 ou vômitos Grau 3-4 no momento programado para a administração do tratamento e o tratamento só deve continuar com

medidas de suporte adicionais quando estes forem resolvidos até \leq Grau 1 (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antieméticos adicionais e outras medidas de suporte também podem ser empregados conforme indicação clínica. Todos os pacientes devem receber claras instruções para prevenção e tratamento de náusea e vômito.

Uso em pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida

O SN-38 (molécula sintética do sacituzumabe govitecana) é metabolizado via difosfato de uridina-glucuronosil transferase (UGT1A1). As variantes genéticas do gene UGT1A1, tais como o alelo UGT1A1*28 levam à redução da atividade da enzima UGT1A1. Os indivíduos que são homozigotos para o alelo UGT1A1*28 estão potencialmente em risco aumentado para neutropenia, neutropenia febril e anemia e podem estar em risco aumentado para outras reações adversas após o início do tratamento com sacituzumabe govitecana (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Aproximadamente 20% da população negra, 10% da população branca, e 2% da população do leste asiático são homozigotas para o alelo UGT1A1*28. Alelos com função reduzida além do UGT1A1*28 pode estar presentes em certas populações. Pacientes com atividade reduzida de UGT1A1 conhecida devem ser monitorados de perto para reações adversas. Quando desconhecido, nenhum teste do status de UGT1A1 é necessário, pois o manejo de reações adversas, incluindo modificações da dose recomendada, será o mesmo para todos os pacientes.

Toxicidade embriofetal

Com base no mecanismo de ação, o sacituzumabe pode causar teratogenicidade e/ou letalidade embriofetal quando administrado a mulheres grávidas. O sacituzumabe govitecana contém um componente genotóxico, SN-38, que tem como alvo células que se dividem rapidamente. Mulheres grávidas e mulheres com potencial de engravidar devem ser informadas quanto ao potencial risco para o feto. Deve-se confirmar que a mulher não está grávida em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com sacituzumabe govitecana (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Sódio

Este medicamento será posteriormente preparado para administração com solução contendo sódio (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR) e isso deve ser considerado em relação à ingestão total de sódio para o paciente de todas as fontes por dia.

Uso em Populações Especiais

Mulheres com potencial de engravidar/Contracepção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de engravidar devem usar contracepção eficaz durante o tratamento e por 6 meses após a última dose.

Pacientes do sexo masculino com parceiras com potencial de engravidar devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com sacituzumabe govitecana e por 3 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de sacituzumabe govitecana em mulheres grávidas. No entanto, com base no seu mecanismo de ação, o sacituzumabe govitecana pode causar teratogenicidade e/ou letalidade embriofetal quando administrado durante a gravidez. O sacituzumabe govitecana contém um componente genotóxico, SN-38, e tem como alvo células que se dividem rapidamente.

O sacituzumabe govitecana não deve ser usado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher requeira tratamento com sacituzumabe govitecana.

Deve-se confirmar que a mulher não está grávida em mulheres com potencial para engravidar antes do início do sacituzumabe govitecana.

As mulheres que engravidarem devem contatar o seu médico imediatamente.

Categoria D de risco na gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não se sabe se o sacituzumabe govitecana ou seus metabólitos são excretados no leite humano. O risco para recém-nascidos e bebês em amamentação não pode ser excluído. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com o sacituzumabe govitecana e por 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Com base nos resultados em animais, o sacituzumabe govitecana pode prejudicar a fertilidade em mulheres com potencial reprodutivo (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Não existem dados em humanos sobre o efeito de sacituzumabe govitecana na fertilidade.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O sacituzumabe govitecana tem pouca influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por exemplo, tontura, fadiga (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Espera-se que os inibidores ou indutores de UGT1A1 aumentem ou diminuam a exposição ao SN-38, respectivamente.

Inibidores de UGT1A1

A administração concomitante do sacituzumabe govitecana com inibidores de UGT1A1 pode aumentar a incidência de reações adversas devido ao potencial aumento da exposição sistêmica ao SN-38. O sacituzumabe govitecana deve ser usado com cautela em pacientes recebendo inibidores de UGT1A1 (por exemplo, propofol, cetoconazol, inibidores de tirosina quinase - EGFR).

Indutores de UGT1A1

A exposição ao SN-38 pode ser substancialmente reduzida em pacientes recebendo concomitantemente indutores da enzima UGT1A1. O sacituzumabe govitecana deve ser usado com cautela em pacientes recebendo indutores de UGT1A1 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, ritonavir, tipranavir).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Prazo de validade: 36 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Após a reconstituição

A solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada para preparar a solução diluída para infusão. Se não for utilizada imediatamente, a bolsa de infusão contendo a solução diluída pode ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 4 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Trodelvy 200 mg é um pó esbranquiçado a amarelado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Trodelvy só deve ser prescrito e administrado a pacientes por profissionais de saúde com experiência no uso de terapias anticâncer e administrado em um hospital ou clínica onde instalações completas para reanimação estejam disponíveis.

Posologia

A dose recomendada de sacituzumabe govitecana é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa, uma vez por semana, nos Dias 1 e 8 dos ciclos de tratamento de 21 dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tratamento de prevenção

Antes de cada dose de sacituzumabe govitecana, é recomendado o tratamento para prevenção de reações relacionadas à infusão e prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Modificações de dose para reações relacionadas à infusão

A taxa de infusão do sacituzumabe govitecana deve ser diminuída ou a infusão interrompida se o paciente desenvolver reação relacionada à infusão. O sacituzumabe govitecana deve ser definitivamente descontinuado se ocorrerem reações relacionadas à infusão com risco de vida (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Modificações de dose para reações adversas

As modificações da dose para controlar as reações adversas ao sacituzumabe de govitecana estão descritas na Tabela 3. A dose do sacituzumabe govitecana não deve ser aumentada novamente após ter sido efetuada uma redução da dose por reações adversas.

Tabela 3: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Reação Adversa	Ocorrência	Modificação de Dose
Neutropenia Grave		
Neutropenia Grau 4 por ≥ 7 dias ou menos se clinicamente indicado, OU Neutropenia febril Grau 3-4, OU No momento do tratamento programado, neutropenia Grau 3-4, que atrasa o regime de dose em 2 ou 3 semanas para recuperação até \leq Grau 1	Primeira	Administre um fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) assim que clinicamente indicado
	Segunda	Redução de 25% da dose: administrar G-CSF assim que clinicamente indicado
	Terceira	Redução de 50% da dose: administrar G-CSF assim que clinicamente indicado
	Quarta	Descontinuação do tratamento: administrar G-CSF assim que clinicamente indicado
No momento do tratamento programado, neutropenia Grau 3-4, que atrasa o regime de dose em mais de 3 semanas para recuperação até \leq Grau 1	Primeira	Descontinuação do tratamento: administrar G-CSF assim que clinicamente indicado
Toxicidade Não Neutropênica Grave		
Toxicidade não hematológica Grau 4 de qualquer duração, OU Qualquer náusea, vômito ou diarreia Grau 3-4 devido ao tratamento não estar controlado com antieméticos e agentes antidiarreicos, OU Outra toxicidade não hematológica Grau 3-4 que persiste por > 48 horas, apesar de um gerenciamento médico ideal, OU No momento do tratamento programado, toxicidade hematológica ou não hematológica não neutropênica Grau 3-4, que atrasa o regime de dose em 2 ou 3 semanas para recuperação até \leq Grau 1	Primeira	Redução de 25% da dose
	Segunda	Redução de 50% da dose
	Terceira	Descontinuação do tratamento
No caso de uma toxicidade hematológica ou não hematológica não neutropênica Grau 3-4, náusea Grau 3 ou vômito Grau 3-4, que não se recupera até \leq Grau 1 dentro de 3 semanas	Primeira	Descontinuação do tratamento

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com ≥ 65 anos de idade. Dados de sacituzumabe govitecana em pacientes com ≥ 75 anos de idade são limitados.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial quando se administra o sacituzumabe govitecana em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina $\leq 1,5$ limite superior da normalidade [LSN] e aspartato aminotransferase [AST]/ alanina aminotransferase [ALT] < 3 LSN).

A segurança do sacituzumabe govitecana em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não foi estabelecida. O sacituzumabe govitecana não foi estudado em pacientes com bilirrubina sérica $> 1,5$ LSN, ou AST ou ALT > 3 LSN em pacientes sem metástases hepáticas, ou AST ou ALT > 5 LSN, e em pacientes com metástases hepáticas. Deve-se evitar o uso de sacituzumabe govitecana nesses pacientes.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste da dose inicial quando se administra o sacituzumabe govitecana em pacientes com insuficiência renal leve.

O sacituzumabe govitecana não foi estudado em pacientes com insuficiência renal moderada, insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final (*clearance* de creatinina [CrCl] ≤ 15 mL/min).

População pediátrica

A segurança e a eficácia do sacituzumabe govitecana não foi estabelecida em crianças com idade de 0 a 18 anos. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

O sacituzumabe govitecana é para uso intravenoso somente. Dever ser administrado como uma infusão intravenosa, e não como infusão intravenosa rápida ou *bolus*.

Primeira infusão: a infusão deve ser administrada durante um período de 3 horas.

Infusões subsequentes: a infusão deve ser administrada durante um período de 1 a 2 horas se as infusões anteriores foram toleradas.

Os pacientes devem ser observados durante cada infusão e por pelo menos 30 minutos após cada infusão para sinais ou sintomas de reações relacionadas à infusão (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Trodelvy é um medicamento citotóxico. Os procedimentos especiais aplicáveis de manuseio e descarte devem ser seguidos.

Reconstituição

- Calcule a dose necessária (mg) de Trodelvy com base no peso corporal do paciente no início de cada ciclo de tratamento (ou mais frequentemente se o peso corporal do paciente tiver mudado em mais de 10% desde a administração anterior).
- Deixe o número necessário de frascos-ampola atingirem a temperatura ambiente (20°C a 25°C).
- Usando uma seringa estéril, injete lentamente 20 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) em cada frasco-ampola. A concentração resultante será de 10 mg/mL.
- Gire suavemente os frascos-ampola e deixe dissolver por até 15 minutos. Não agite. O produto deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.

A solução deve estar livre de partículas visíveis, ser límpida e amarela. Não use a solução reconstituída se estiver turva ou descolorida.

- Use imediatamente para preparar uma solução diluída para infusão.

Diluição

- Calcule o volume necessário da solução reconstituída necessária para obter a dose adequada de acordo com o peso corporal do paciente.
- Determine o volume final da solução de infusão para obter a dose adequada de sacituzumabe govitecana na concentração de 1,1 mg/mL a 3,4 mg/mL.
- Retire e descarte um volume da solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) da bolsa de infusão final que é equivalente ao volume necessário da solução reconstituída.
- Retire a quantidade calculada da solução reconstituída do(s) frasco(s)-ampola usando uma seringa. Descarte qualquer porção não utilizada que permaneça no(s) frasco(s)-ampola.
- Para minimizar a formação de espuma, injete lentamente o volume necessário da solução reconstituída na bolsa de infusão de copolímero de cloreto de polivinila, polipropileno ou polipropileno. Não agite o conteúdo.
- Se necessário, ajuste o volume na bolsa de infusão conforme necessário com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para obter uma concentração de 1,1 mg/mL a 3,4 mg/mL (o volume total não deve exceder 500 mL). Apenas a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) deve ser usada, uma vez que a estabilidade do produto reconstituído não foi determinada com outras soluções para infusão.
- Para pacientes cujo peso corporal excede 170 kg, divida a dose total de Trodelvy igualmente entre duas bolsas de infusão de 500 mL e faça a infusão sequencialmente durante 3 horas para a primeira infusão e durante 1 a 2 horas para as infusões subsequentes.
- Se não for usada imediatamente, a bolsa de infusão contendo a solução diluída pode ser armazenada sob refrigeração de 2°C a 8°C por até 4 horas, protegida da luz. Não congelar. Após a refrigeração, administrar a solução diluída dentro de 6 horas (incluindo o tempo de infusão).

Administração

- A bolsa de infusão deve ser coberta durante a administração ao paciente até completar a dose. Não é necessário cobrir o tubo de infusão ou usar um tubo de infusão com proteção da luz durante a infusão.
- Administrar Trodelvy como uma infusão intravenosa. Proteger a bolsa de infusão da luz.
- Uma bomba de infusão pode ser usada.
- Não misture Trodelvy ou administre por infusão com outros medicamentos.
- Após a conclusão da infusão, lave a linha intravenosa com 20 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana foram: diarreia (64,5%); náusea (64,2%); neutropenia (64,2%); fadiga (52,5%); alopecia (44,3%); anemia (43,2%); vômito (38,0%); constipação (36,3%); diminuição do apetite (28,1%); tosse (22,7%); e dor abdominal (20,8%).

As reações adversas graves mais frequentemente relatadas em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana foram neutropenia febril (4,5%) e diarreia (3,6%).

As reações adversas de Grau 3 ou superior mais comuns foram neutropenia (49,5%); leucopenia (12,0%); diarreia (10,7%); anemia (10,1%); neutropenia febril (6,6%); fadiga (5,2%); hipofosfatemia (5,2%); náusea (4,1%); e vômito (3,0%).

Lista tabulada de reações adversas

O perfil de segurança para o sacituzumabe govitecana é derivado de dados agrupados de dois estudos clínicos envolvendo 366 pacientes que receberam sacituzumabe govitecana 10 mg/kg de peso corporal para o tratamento de CMTN. A exposição mediana ao sacituzumabe govitecana neste conjunto de dados foi de 4,9 meses.

A Tabela 4 apresenta as reações adversas relatadas com sacituzumabe govitecana. As frequências das reações adversas são baseadas nas frequências de eventos adversos de todas as causas, em que uma proporção de eventos para uma reação adversa pode ter outras causas além do sacituzumabe govitecana, tais como, a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas. A gravidade das reações adversas foi avaliada com base nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*) definindo grau 1 = leve, grau 2 = moderado, grau 3 = grave, grau 4 = risco à vida, grau 5 = morte.

As reações adversas são listadas por Classe de Sistema de Órgãos e categoria de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muito rara ($<1 / 10.000$) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de todas as frequências de grau de gravidade.

Tabela 4: Lista de reações adversas

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Todos os graus Frequência	Todos os graus de gravidade (%) n = 366	Grau de gravidade ≥ 3 (%) n = 366
Infecções e infestações			
Infecção do trato urinário	Muito comum	15,3	1,1
Infecção do trato respiratório superior	Muito comum	13,1	0,3
Pneumonia	Comum	5,2	3,3
Nasofaringite	Comum	5,2	0,0
Sinusite	Comum	4,4	0,0
Bronquite	Comum	3,8	0,3
Gripe	Comum	2,5	0,5
Herpes oral	Comum	2,5	0,0
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático			
Neutropenia	Muito comum	64,2	49,5
Anemia	Muito comum	43,2	10,1
Leucopenia	Muito comum	19,4	12,0
Linfopenia	Muito comum	10,9	2,5
Neutropenia febril	Comum	6,6	6,6
Distúrbios do sistema imune			
Hipersensibilidade ¹	Muito comum	36,6	1,9

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Todos os graus Frequência	Todos os graus de gravidade (%) n = 366	Grau de gravidade ≥ 3 (%) n = 366
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Redução do apetite	Muito comum	28,1	1,4
Hipocalemia	Muito comum	16,7	2,5
Hipomagnesemia	Muito comum	15,0	0,3
Hiperglicemia	Muito comum	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Comum	8,7	5,2
Hipocalcemia	Comum	7,1	0,8
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	Muito comum	11,7	0,0
Ansiedade	Comum	6,3	0,3
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia	Muito comum	19,4	0,8
Tontura	Muito comum	13,7	0,0
Disgeusia	Comum	9,0	0,0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Tosse	Muito comum	22,7	0,0
Rinorreia	Comum	6,6	0,0
Congestão nasal	Comum	6,0	0,0
Epistaxe	Comum	5,2	0,0
Dispneia por esforço	Comum	4,1	0,0
Tosse produtiva	Comum	3,8	0,0
Síndrome da tosse das vias aéreas superiores	Comum	2,7	0,0
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	Muito comum	64,5	10,7
Náusea	Muito comum	64,2	4,1
Vômito	Muito comum	38,0	3,0
Constipação	Muito comum	36,3	0,5
Dor abdominal	Muito comum	20,8	2,2
Estomatite	Comum	9,6	0,8
Dor abdominal superior	Comum	6,8	0,3
Doença por refluxo gastroesofágico	Comum	5,7	0,0
Distensão abdominal	Comum	5,5	0,0
Enterite	Incomum	0,5	0,5
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo			
Alopecia	Muito comum	44,3	0,0
Erupção cutânea	Muito comum	15,8	1,1
Prurido	Muito comum	12,0	0,0
Pele seca	Comum	9,0	0,0
Erupção maculopapular	Comum	6,8	0,0

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Todos os graus Frequência	Todos os graus de gravidade (%) n = 366	Grau de gravidade ≥ 3 (%) n = 366
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	Muito comum	18,3	0,8
Artralgia	Muito comum	13,7	0,3
Dor no peito musculoesquelética	Comum	6,3	0,0
Espasmos musculares	Comum	5,2	0,0
Distúrbios renais e urinários			
Disúria	Comum	4,4	0,3
Hematúria	Comum	2,7	0,3
Distúrbios gerais e afecções no local da administração			
Fadiga ²	Muito comum	62,8	6,6
Dor	Comum	7,1	0,8
Calafrios	Comum	5,5	0,0
Investigações			
Redução de peso	Muito comum	10,1	0,0
Aumento da fosfatase alcalina sanguínea	Comum	8,5	1,4
Prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	Comum	4,1	0,5

1: Os eventos de hipersensibilidade foram relatados até o final do dia após a administração do tratamento. Estes incluem eventos codificados para os seguintes termos preferenciais: dispneia; hipotensão; rubor; eritema; desconforto no peito; respiração ofegante; edema; urticária; reação anafilática; ulceração bucal; descamação cutânea; inchaço lingual; aperto na garganta.

2: Inclui os seguintes termos preferenciais: fadiga, astenia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O tempo mediano para o início da neutropenia (incluindo neutropenia febril) após o início do primeiro ciclo de tratamento foi de 16 dias e ocorreu precocemente em algumas populações de pacientes (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A duração mediana da neutropenia foi de 8 dias.

A neutropenia ocorreu em 64,2% (235/366) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana, incluindo neutropenia de Grau 3-4 em 49,5% dos pacientes. A neutropenia foi o motivo da redução da dose em 6,3% (23/366) dos pacientes.

Neutropenia febril ocorreu em 6,6% (24/366) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. A neutropenia febril foi o motivo da redução da dose em 1,9% (7/366) dos pacientes.

Uso em pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida

A incidência de neutropenia de Grau 3-4 foi de 57% (40/70) em pacientes homocigotos para o alelo UGT1A1*28, 47% (115/246) em pacientes heterocigotos para o alelo UGT1A1*28, e 45% (117/261) em pacientes homocigotos para o alelo do tipo selvagem. A incidência de neutropenia febril de Grau 3-4 foi de 19% (13/70) em pacientes homocigotos para o alelo UGT1A1*28, 4% (10/246) em pacientes heterocigotos para o alelo UGT1A1*28, e 4% (10/261) em pacientes homocigotos para o alelo do tipo

selvagem. A incidência de anemia de Grau 3-4 foi de 24% (17/70) em pacientes homozigotos para o alelo UGT1A1*28, 8% (20/246) em pacientes heterozigotos para o alelo UGT1A1*28, e 10% (26/261) em pacientes homozigotos para o alelo do tipo selvagem.

Em comparação aos pacientes homozigotos para o alelo do tipo selvagem, foi observado início mediano mais precoce de neutropenia e anemia em pacientes homozigotos para o alelo UGT1A1*28 e em pacientes heterozigotos para o alelo UGT1A1*28.

Diarreia

O tempo mediano para o início da diarreia após o início do primeiro ciclo de tratamento foi de 13 dias. A duração mediana da diarreia foi de 8 dias.

Diarreia ocorreu em 64,5% (236/366) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. Eventos de Grau 3 ocorreram em 10,7% (39/366) dos pacientes. Um dos 366 pacientes (<1%) interrompeu o tratamento por causa da diarreia. A colite neutropênica foi observada em <1% (1/366) dos pacientes.

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade relatadas até ao final do dia seguinte à administração ocorreram em 36,6% (134/366) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. Hipersensibilidade de Grau 3 e superior ocorreu em 1,9% (7/366) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. A incidência de reações de hipersensibilidade que levaram à descontinuação permanente do sacituzumabe govitecana foi de 0,3% (1/366).

Imunogenicidade

Os dados disponíveis são limitados. Assim, nenhuma conclusão pode ser extraída sobre o impacto dos anticorpos antimedicação (ADAs) emergentes do tratamento na eficácia e segurança do sacituzumabe govitecana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, doses de até 18 mg/kg (aproximadamente 1,8 vezes a dose máxima recomendada de 10 mg/kg de peso corporal) levaram a uma incidência mais elevada de neutropenia grave.

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, em particular neutropenia grave, e tratamento adequado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.0929.0012

Farmacêutico responsável: Denise Sunagawa

CRF-DF 7129

Fabricado e embalado (embalagem primária) por:

BSP Pharmaceuticals S.p.A., Latina Scalo, Itália

Embalado (embalagem secundária) por:

Gilead Sciences, Inc., La Verne, EUA

Importado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 15º andar, Vila São Francisco

São Paulo - SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 7710744

sac@gilead.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 28/02/2023.

BR-FEV23-EU-NOV21-CCDS v4.0