

▼ 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

Trodely 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 200 mg de sacituzumab govitecano.
Após a reconstituição, um mililitro de solução contém 10 mg de sacituzumab govitecano.

Sacituzumab govitecano é um conjugado anticorpo-fármaco (*antibody-drug conjugate*, ADC) direcionado para o Trop-2. Sacituzumab é um anticorpo monoclonal humanizado (hRS7 IgG1κ) que reconhece o Trop-2. A pequena molécula SN-38 é um inibidor da topoisomerase I, estando covalentemente ligada ao anticorpo através de um ligante hidrolisável. Estão ligadas a cada molécula de anticorpo aproximadamente 7–8 moléculas de SN-38.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão
Pó esbranquiçado a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Trodely em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo-negativo irressecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, incluindo, pelo menos, uma delas para doença avançada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Trodely tem de ser prescrito e administrado aos doentes apenas por profissionais de saúde com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas e administrado num local onde estejam disponíveis instalações completas de reanimação.

Posologia

A dose recomendada de sacituzumab govitecano é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, no Dia 1 e no Dia 8 de ciclos de tratamento de 21 dias. O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tratamento de prevenção

Antes de cada dose de sacituzumab govitecano, é recomendado tratamento para a prevenção de reações relacionadas com a perfusão e para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) (ver secção 4.4).

Modificações de dose devido a reações relacionadas com a perfusão

A taxa de perfusão de sacituzumab govitecano deve ser reduzida ou a perfusão deve ser interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão. Sacituzumab govitecano deve ser descontinuado permanentemente se ocorrerem reações relacionadas com a perfusão potencialmente fatais (ver secção 4.4).

Modificações de dose devido a reações adversas

As modificações de dose para gerir as reações adversas de sacituzumab govitecano encontram-se descritas na Tabela 1. A dose de sacituzumab govitecano não deve ser aumentada após ter sido realizada uma redução de dose devido a reações adversas.

Tabela 1: Modificações de dose recomendadas devido a reações adversas

Reação adversa	Ocorrência	Modificação de dose
Neutropenia grave		
Neutropenia de Grau 4 \geq 7 dias, OU Neutropenia febril de Grau 3 (contagem absoluta de neutrófilos $<$ 1000/mm ³ e febre \geq 38,5 °C), OU No momento do tratamento agendado, neutropenia de Grau 3–4 que adia a administração da dose durante 2 ou 3 semanas até recuperação para Grau \leq 1	Primeira	Administrar fator de estimulação de colónias de granulócitos (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , GCSF)
	Segunda	Redução de dose em 25%
	Terceira	Redução de dose em 50%
	Quarta	Descontinuar o tratamento
No momento do tratamento agendado, neutropenia de Grau 3–4 que adia a administração da dose mais de 3 semanas até recuperação para Grau \leq 1	Primeira	Descontinuar o tratamento
Toxicidade não-neutropénica grave		
Toxicidade não-hematológica de Grau 4 de qualquer duração, OU Quaisquer náuseas, vômitos ou diarreia de Grau 3–4 devido ao tratamento que não sejam controlados com agentes antidiarreicos e antieméticos, OU Outra toxicidade não-hematológica de Grau 3–4 que persista por um período $>$ 48 horas, apesar de tratamento médico adequado, OU No momento do tratamento agendado, toxicidade hematológica não-neutropénica de Grau 3–4 ou toxicidade não-hematológica de Grau 3–4 que adia a dose durante 2 ou 3 semanas até à recuperação para Grau \leq 1	Primeira	Redução de dose em 25%
	Segunda	Redução de dose em 50%
	Terceira	Descontinuar o tratamento
No caso de toxicidade hematológica não-neutropénica de Grau 3–4 ou toxicidade não-hematológica de Grau 3–4, náuseas de Grau 3 ou vômitos de Grau 3–4, que não recuperam para Grau \leq 1 no prazo de 3 semanas	Primeira	Descontinuar o tratamento

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade \geq 65 anos. Os dados de sacituzumab govitecano em doentes com idade \geq 75 anos são limitados.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose inicial ao administrar sacituzumab govitecano em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina \leq 1,5 vezes o limite superior normal [LSN] e aspartato aminotransferase [AST]/alanina aminotransferase [ALT] $<$ 3 LSN).

A segurança de sacituzumab govitecano em doentes com compromisso hepático moderado ou grave não foi estabelecida. Sacituzumab govitecano não foi estudado em doentes com bilirrubina sérica > 1,5 LSN, ou AST ou ALT > 3 LSN em doentes sem metástases hepáticas, ou AST ou ALT > 5 LSN em doentes com metástases hepáticas. A utilização de sacituzumab govitecano deve ser evitada nestes doentes.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial ao administrar sacituzumab govitecano em doentes com compromisso renal ligeiro.

Sacituzumab govitecano não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado, compromisso renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina [ClCr] ≤ 15 ml/min).

População pediátrica

A segurança e eficácia de sacituzumab govitecano em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Sacituzumab govitecano destina-se a ser administrado apenas por via intravenosa. Tem de ser administrado na forma de perfusão intravenosa, não como injeção intravenosa rápida ou bólus.

Primeira perfusão: a perfusão deve ser administrada ao longo de um período de 3 horas.

Perfusões subsequentes: a perfusão deve ser administrada ao longo de um período de 1 a 2 horas, caso as perfusões anteriores tenham sido toleradas.

Os doentes têm de ser monitorizados durante cada perfusão e durante, pelo menos, 30 minutos após cada perfusão quanto a sinais ou sintomas de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

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

4.3 Contraindicações

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

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.

Neutropenia

Sacituzumab govitecano pode provocar neutropenia grave ou potencialmente fatal (ver secção 4.8). Sacituzumab govitecano não deve ser administrado se a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de 1500/mm³ no Dia 1 de qualquer ciclo ou se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 1000/mm³ no Dia 8 de qualquer ciclo. Assim, é recomendado que as contagens sanguíneas dos doentes sejam monitorizadas conforme clinicamente indicado durante o tratamento. Sacituzumab govitecano não deve ser administrado em caso de febre neutropénica. Poderá ser necessário tratamento com fator de estimulação de colónias de granulócitos e modificações de dose devido a neutropenia grave (ver secções 4.2 e 4.8).

Diarreia

Sacituzumab govitecano pode provocar diarreia grave (ver secção 4.8). Sacituzumab govitecano não deve ser administrado em caso de diarreia de Grau 3–4 no momento do tratamento agendado, devendo

o tratamento ser continuado apenas quando esta estiver resolvida para Grau ≤ 1 (ver secções 4.2 e 4.8). No início da diarreia, e se nenhuma causa infecciosa puder ser identificada, deve ser iniciado tratamento com loperamida. Também poderão ser utilizadas medidas de suporte adicionais (p. ex. reposição de fluidos e eletrólitos) conforme clinicamente indicado.

Os doentes que exibam uma resposta colinérgica excessiva ao tratamento com sacituzumab govitecano (p. ex. espasmos abdominais, diarreia, salivação, etc.) podem receber tratamento apropriado (p. ex. atropina) para os tratamentos subsequentes com sacituzumab govitecano.

Hipersensibilidade

Sacituzumab govitecano pode provocar hipersensibilidade grave e potencialmente fatal (ver secção 4.8). Foram observadas reações anafiláticas em ensaios clínicos com sacituzumab govitecano e a utilização de sacituzumab govitecano é contraindicada em doentes com uma hipersensibilidade conhecida a sacituzumab govitecano (ver secção 4.3).

É recomendado tratamento pré-perfusão, incluindo antipiréticos, antagonistas H1 e H2 ou corticosteroides (p. ex. 50 mg de hidrocortisona ou equivalente, por via oral ou intravenosa), para os doentes que recebam sacituzumab govitecano. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações relacionadas com a perfusão durante cada perfusão com sacituzumab govitecano e durante, pelo menos, 30 minutos após a conclusão de cada perfusão. A taxa de perfusão de sacituzumab govitecano deve ser reduzida ou a perfusão deve ser interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão. Sacituzumab govitecano deve ser descontinuado permanentemente se ocorrerem reações relacionadas com a perfusão potencialmente fatais (ver secção 4.2).

Náuseas e vômitos

Sacituzumab govitecano é emetogénico (ver secção 4.8). É recomendado tratamento preventivo antiemético com dois ou três medicamentos (p. ex. dexametasona com um antagonista dos recetores da 5-hidroxitriptamina 3 [5-HT₃] ou um antagonista dos recetores da neurocinina-1 [NK-1], bem como outros medicamentos conforme indicado) para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ).

Sacituzumab govitecano não deve ser administrado em caso de náuseas de Grau 3 ou vômitos de Grau 3–4 no momento do tratamento agendado, devendo o tratamento ser continuado apenas com medidas de suporte adicionais quando estes estiverem resolvidos para Grau ≤ 1 (ver secção 4.2). Também poderão ser utilizados antieméticos adicionais e outras medidas de suporte conforme clinicamente indicado. Todos os doentes devem receber medicamentos para administrar em casa com instruções claras para prevenção e tratamento de náuseas e vômitos.

Utilização em doentes com atividade da UGT1A1 reduzida

SN-38 (a pequena molécula parte constituinte de sacituzumab govitecano) é metabolizada através da uridina difosfato-glucuronosiltransferase (UGT1A1). As variantes genéticas do gene UGT1A1, tais como o alelo UGT1A1*28, originam uma atividade enzimática da UGT1A1 reduzida. Os indivíduos que são homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 apresentam potencialmente um risco aumentado de neutropenia, neutropenia febril e anemia e poderão apresentar um risco aumentado de outras reações adversas após o início do tratamento com sacituzumab govitecano (ver secção 4.8). Aproximadamente 20% da população negra, 10% da população caucasiana e 2% da população do leste asiático é homocigótica para o alelo UGT1A1*28. Poderão estar presentes alelos de função reduzida para além do UGT1A1*28 em certas populações. Os doentes com conhecida atividade da UGT1A1 reduzida devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas. Quando desconhecido, não é necessário testar o estado do UGT1A1, uma vez que a gestão das reações adversas, incluindo as modificações de dose recomendadas, será a mesma para todos os doentes.

Toxicidade embriofetal

Com base no seu mecanismo de ação, sacituzumab govitecano pode provocar teratogenicidade e/ou letalidade embriofetal quando administrado a mulheres grávidas. Sacituzumab govitecano contém um componente genotóxico, o SN-38, e que tem como alvo as células que se dividem rapidamente. As mulheres grávidas e as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto. A existência ou não de gravidez em mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes do início de sacituzumab govitecano (ver secção 4.6).

Sódio

Este medicamento será preparado para administração com solução contendo sódio (ver secção 6.6). Tal deve ser considerado no que diz respeito à ingestão total de sódio do doente por dia com base em todas as fontes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Inibidores da UGT1A1

A administração concomitante de sacituzumab govitecano com inibidores da UGT1A1 poderá aumentar a incidência de reações adversas devido ao potencial aumento da exposição sistémica a SN-38. Sacituzumab govitecano deve ser utilizado com precaução em doentes que recebam inibidores da UGT1A1 (p. ex. propofol, cetoconazol, inibidores da tirosina cinase do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR)).

Indutores da UGT1A1

A exposição a SN-38 poderá ser reduzida em doentes que recebam concomitantemente indutores da enzima UGT1A1. Sacituzumab govitecano deve ser utilizado com precaução em doentes que recebam indutores da UGT1A1 (p. ex. carbamazepina, fenitoína, rifampicina, ritonavir, tipranavir).

Com base nos dados limitados disponíveis provenientes de doentes que receberam inibidores (n = 16) ou indutores (n = 5) da UGT1A1 enquanto estavam a ser tratados com sacituzumab govitecano, as exposições de SN-38 livre nestes doentes foram comparáveis às de doentes que não receberam um inibidor ou indutor da UGT1A1.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 6 meses após a última dose.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com sacituzumab govitecano e até 3 meses após a última dose.

Gravidez

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de sacituzumab govitecano em mulheres grávidas é inexistente. No entanto, com base no seu mecanismo de ação, sacituzumab govitecano pode provocar teratogenicidade e/ou letalidade embriofetal quando administrado durante a gravidez. Sacituzumab govitecano contém um componente genotóxico, o SN-38, e que tem como alvo as células que se dividem rapidamente.

Sacituzumab govitecano não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com sacituzumab govitecano.

A existência ou não de gravidez em mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início de sacituzumab govitecano.

As mulheres que engravidarem têm de contactar imediatamente o seu médico.

Amamentação

Desconhece-se se sacituzumab govitecano ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com sacituzumab govitecano e até 1 mês após a última dose.

Fertilidade

Com base em resultados obtidos em animais, sacituzumab govitecano poderá afetar a fertilidade em mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 5.3). Não há dados disponíveis em seres humanos sobre o efeito de sacituzumab govitecano na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de sacituzumab govitecano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos, p. ex., tonturas, fadiga (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente em doentes tratados com sacituzumab govitecano foram: diarreia (64,5%), náuseas (64,2%), neutropenia (64,2%), fadiga (52,5%), alopecia (44,3%), anemia (43,2%), vômitos (38,0%), obstipação (36,3%), diminuição do apetite (28,1%), tosse (22,7%) e dor abdominal (20,8%).

As reações adversas graves notificadas mais frequentemente em doentes tratados com sacituzumab govitecano foram a neutropenia febril (4,5%) e diarreia (3,6%).

As reações adversas de grau 3 ou superior mais frequentes foram a neutropenia (49,5%), leucopenia (12,0%), diarreia (10,7%), anemia (10,1%), neutropenia febril (6,6%), fadiga (5,2%), hipofosfatemia (5,2%), náuseas (4,1%) e vômitos (3,0%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de sacituzumab govitecano deriva de dados agrupados provenientes de dois estudos clínicos que envolvem 366 doentes que receberam 10 mg/kg de peso corporal de sacituzumab govitecano para o tratamento de CMTN. A exposição mediana a sacituzumab govitecano neste conjunto de dados foi de 4,9 meses.

A Tabela 2 apresenta as reações adversas notificadas com sacituzumab govitecano. As frequências de reações adversas são baseadas nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas, onde uma proporção dos acontecimentos referentes a uma reação adversa poderá ter outras causas além de sacituzumab govitecano, tais como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas. A gravidade das reações adversas medicamentosas foi avaliada com base nos critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), que definem grau 1 = ligeiro, grau 2 = moderado, grau 3 = grave, grau 4 = potencialmente fatal, e grau 5 = morte.

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência de todos os graus de gravidade.

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Frequência de todos os graus de gravidade	Todos os graus de gravidade (%) n = 366	Grau de gravidade ≥ 3 (%) n = 366
Infeções e infestações			
Infeção do trato urinário	Muito frequente	15,3	1,1
Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequente	13,1	0,3
Pneumonia	Frequente	5,2	3,3
Nasofaringite	Frequente	5,2	0,0
Sinusite	Frequente	4,4	0,0
Bronquite	Frequente	3,8	0,3
Gripe	Frequente	2,5	0,5
Herpes oral	Frequente	2,5	0,0
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia	Muito frequente	64,2	49,5
Anemia	Muito frequente	43,2	10,1
Leucopenia	Muito frequente	19,4	12,0
Linfopenia	Muito frequente	10,9	2,5
Neutropenia febril	Frequente	6,6	6,6
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade ¹	Muito frequente	36,6	1,9
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição do apetite	Muito frequente	28,1	1,4
Hipocaliemia	Muito frequente	16,7	2,5
Hipomagnesemia	Muito frequente	15,0	0,3
Hiperglicemia	Muito frequente	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Frequente	8,7	5,2
Hipocalcemia	Frequente	7,1	0,8
Perturbações do foro psiquiátrico			
Insónia	Muito frequente	11,7	0,0
Ansiedade	Frequente	6,3	0,3
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	Muito frequente	19,4	0,8
Tonturas	Muito frequente	13,7	0,0
Disgeusia	Frequente	9,0	0,0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Tosse	Muito frequente	22,7	0,0
Rinorreia	Frequente	6,6	0,0
Congestão nasal	Frequente	6,0	0,0
Epístaxe	Frequente	5,2	0,0
Dispneia de esforço	Frequente	4,1	0,0
Tosse produtiva	Frequente	3,8	0,0
Síndrome da tosse das vias respiratórias superiores	Frequente	2,7	0,0

Classes de sistemas de órgãos segundo MedDRA	Frequência de todos os graus de gravidade	Todos os graus de gravidade (%) n = 366	Grau de gravidade ≥ 3 (%) n = 366
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequente	64,5	10,7
Náuseas	Muito frequente	64,2	4,1
Vômitos	Muito frequente	38,0	3,0
Obstipação	Muito frequente	36,3	0,5
Dor abdominal	Muito frequente	20,8	2,2
Estomatite	Frequente	9,6	0,8
Dor no abdômen superior	Frequente	6,8	0,3
Afeção de refluxo gastroesofágico	Frequente	5,7	0,0
Distensão abdominal	Frequente	5,5	0,0
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Alopecia	Muito frequente	44,3	0,0
Erupção cutânea	Muito frequente	15,8	1,1
Prurido	Muito frequente	12,0	0,0
Xerose cutânea	Frequente	9,0	0,0
Erupção cutânea maculopapular	Frequente	6,8	0,0
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Dorsalgia	Muito frequente	18,3	0,8
Artralgia	Muito frequente	13,7	0,3
Dor torácica musculoesquelética	Frequente	6,3	0,0
Espasmos musculares	Frequente	5,2	0,0
Doenças renais e urinárias			
Disúria	Frequente	4,4	0,3
Hematúria	Frequente	2,7	0,3
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga	Muito frequente	52,5	5,2
Dor	Frequente	7,1	0,8
Arrepios	Frequente	5,5	0,0
Exames complementares de diagnóstico			
Peso diminuído	Muito frequente	10,1	0,0
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequente	8,5	1,4
Tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado	Frequente	4,1	0,5

1: Acontecimentos de hipersensibilidade notificados, até ao final do dia, após o tratamento ser administrado. Inclui acontecimentos codificados para os seguintes termos preferenciais: dispneia; hipotensão; afrontamento; eritema; mal-estar torácico; sibilos; edema; urticária; reação anafilática; ulceração da boca; exfoliação cutânea; tumefação da língua; aperto da garganta.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O tempo mediano até ao aparecimento de neutropenia após o início do primeiro ciclo de tratamento foi de 15 dias. A duração mediana da neutropenia foi de 8 dias.

Ocorreu neutropenia em 64,2% (235/366) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano, incluindo neutropenia de Grau 3–4 em 49,5% dos doentes. A neutropenia foi o motivo para redução de dose em 6,3% (23/366) dos doentes.

Ocorreu neutropenia febril em 6,6% (24/366) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. A neutropenia febril foi o motivo para redução de dose em 1,9% (7/366) dos doentes.

Utilização em doentes com atividade da UGT1A1 reduzida

A incidência de neutropenia de Grau 3–4 foi de 57% (40/70) em doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28, 47% (115/246) em doentes heterocigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 45% (117/261)

em doentes homozigóticos para o alelo sem variantes genéticas. A incidência de neutropenia febril de Grau 3–4 foi de 19% (13/70) em doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28, 4% (10/246) em doentes heterozigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 4% (10/261) em doentes homozigóticos para o alelo sem variantes genéticas. A incidência de anemia de Grau 3–4 foi de 24% (17/70) em doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28, 8% (20/246) em doentes heterozigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 10% (26/261) em doentes homozigóticos para o alelo sem variantes genéticas.

Diarreia

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

Ocorreu diarreia em 64,5% (236/366) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 10,7% (39/366) dos doentes. Um dos 366 doentes (< 1%) descontinuou o tratamento devido a diarreia. Foi observada colite neutropénica em < 1% (1/366) dos doentes.

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade notificadas até ao final do dia, após a administração da dose em 36,6% (134/366) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. Ocorreu hipersensibilidade de Grau 3 e superior em 1,9% (7/366) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. A incidência de reações de hipersensibilidade que provocaram a descontinuação permanente de sacituzumab govitecano foi de 0,3% (1/366).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos em doentes tratados com sacituzumab govitecano, 9 (1,1%) de 785 doentes desenvolveram anticorpos contra sacituzumab govitecano; 6 destes doentes (0,8% de todos os doentes tratados com sacituzumab govitecano) tinham anticorpos neutralizantes contra sacituzumab govitecano.

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:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, em particular neutropenia grave, devendo ser instituído o tratamento apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, outros anticorpos monoclonais, código ATC: L01FX17.

Mecanismo de ação

Sacituzumab govitecano liga-se às células tumorais que expressam o Trop-2 e é internalizado com a subsequente libertação de SN-38 proveniente de um ligante hidrolisável. O SN-38 interage com a topoisomerase I e impede a re-ligação das cadeias simples, após a quebra induzida pela topoisomerase I. Os danos resultantes no ADN provocam a apoptose e a morte celular.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de sacituzumab govitecano foram avaliadas no ASCENT (IMMU-132-05), um estudo de Fase 3 internacional, multicêntrico, em regime aberto e aleatorizado realizado em 529 doentes com cancro da mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático (CMTNm) que recidivaram após, pelo menos, duas quimioterapias anteriores (sem limite superior) para o cancro da mama. A terapêutica adjuvante ou neoadjuvante prévia para doença mais limitada foi considerada como um dos regimes de tratamento prévios necessários caso ocorresse evolução para doença irressecável, localmente avançada ou metastática num período de 12 meses após a conclusão da quimioterapia. Todos os doentes receberam tratamento prévio com taxanos no estágio adjuvante, neoadjuvante ou avançado, a menos que apresentassem uma contra-indicação ou intolerância aos taxanos. Foram permitidos inibidores da poli-ADP ribose polimerase (*poly-ADP ribose polymerase*, PARP) como uma das duas quimioterapias anteriores para doentes com uma mutação documentada BRCA1/BRCA2 na linha germinativa.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber sacituzumab govitecano 10 mg/kg por perfusão intravenosa no Dia 1 e no Dia 8 de um ciclo de tratamento de 21 dias ou tratamento à escolha do médico (*Treatment of Physician's Choice*, TPC), que foi administrado com base na área de superfície corporal e de acordo com a informação do medicamento aprovada. O TPC foi determinado pelo investigador antes da aleatorização a partir de um dos seguintes regimes em monoterapia: eribulina (n = 139), capecitabina (n = 33), gemcitabina (n = 38) ou vinorelbina (exceto se o doente apresentava neuropatia de Grau ≥ 2 , n = 52). Eram elegíveis os doentes com metástases cerebrais estáveis (previamente tratados, sem evidência de progressão, sem administração de medicamentos anticonvulsivantes e com uma dose de corticosteroides estável durante, pelo menos, 2 semanas). Era necessária ressonância magnética (RM) para determinar as metástases cerebrais apenas para os doentes com conhecimento ou suspeita de metástases cerebrais. Foram excluídos os doentes com diagnóstico de doença de Gilbert, doença exclusivamente óssea, história conhecida de angina instável, enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva, doença intestinal inflamatória crónica ativa ou perfuração gastrointestinal (GI), vírus da imunodeficiência humana (VIH), infeção por hepatite B ou C ativa, administração de vacina viva nos últimos 30 dias ou com tratamento prévio com irinotecano.

Os doentes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O critério de avaliação primário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*, PFS) em doentes sem metástases cerebrais no início do estudo (ou seja, BMNeg) segundo a avaliação de um comité de revisão centralizado, independente e em ocultação (BICR) composto por especialistas em radiologia utilizando a versão 1.1 dos critérios de avaliação da resposta em tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST). Os critérios de avaliação secundários de eficácia incluíram a PFS segundo o BICR para a população global, incluindo todos os doentes com e sem metástases cerebrais, a sobrevivência global (*overall survival*, OS), a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR) e a duração da resposta (*duration of response*, DOR).

A análise primária incluiu 235 doentes BMNeg no grupo de sacituzumab govitecano e 233 doentes BMNeg no grupo de TPC. A análise da população global incluiu 267 doentes no grupo de sacituzumab govitecano e 262 doentes no grupo de TPC.

Os dados demográficos e as características iniciais da população global (n = 529) eram: idade mediana de 54 anos (intervalo: 27–82 anos) e 81% com idade < 65 anos; 99,6% de mulheres; 79% de doentes caucasianos; 12% de doentes negros; o número mediano de terapêuticas sistêmicas anteriores era 4; 69% tinha recebido previamente 2 a 3 quimioterapias anteriores; 31% tinha recebido previamente > 3 quimioterapias anteriores; 42% tinha metástases hepáticas; 12% tinha atualmente ou história de metástases cerebrais. 8 % apresentava mutações BRCA1/BRCA2; o estado de BRCA encontrava-se disponível para 339 doentes. No momento da entrada no estudo, todos os doentes apresentavam um *performance status* ECOG de 0 (43%) ou 1 (57%). O tempo mediano desde o diagnóstico de estágio 4 até à 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%), gemcitabina (36%), docetaxel (35%) e eribulina (33%). No global, 29% dos doentes tinha recebido anteriormente terapêutica PD-1/PD-L1. Treze por cento dos doentes no grupo de sacituzumab govitecano da população global recebeu apenas 1 linha anterior de terapêutica sistêmica no contexto metastático.

Os resultados de eficácia na população BMNeg demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa de sacituzumab govitecano em comparação com TPC na PFS e na OS com razão de risco (HR) 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), respetivamente. A PFS mediana foi 5,6 meses vs. 1,7 meses; a OS mediana foi 12,1 meses vs. 6,7 meses, em doentes tratados com sacituzumab govitecano e TPC, respetivamente.

Os resultados de eficácia na população global foram consistentes com os da população BMNeg na análise final pré-especificada (data *cut-off* de 11 de março de 2020) e estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Critérios de avaliação de eficácia (população global) – análise final pré-especificada

	Análise final pré-especificada (data <i>cut-off</i> de 11 de março de 2020)	
	Sacituzumab govitecano n = 267	Tratamento à escolha do médico (TPC) n = 262
Sobrevivência livre de progressão¹		
Número de acontecimentos (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
PFS 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 <i>p</i> ²	< 0,0001	
Sobrevivência global		
Número de mortes (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
OS 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 <i>p</i> ²	< 0,0001	
Taxa de resposta global (ORR)		
Número de respondedores (%)	83 (31)	11 (4)
Razão de probabilidades (IC de 95%)	10,99 (5,66–21,36)	
Valor de <i>p</i> ³	< 0,0001	
Resposta completa, n (%)	10 (4)	2 (1)
Resposta parcial, n (%)	73 (27)	9 (3)

Análise final pré-especificada (data <i>cut-off</i> de 11 de março de 2020)		
	Sacituzumab govitecano n = 267	Tratamento à escolha do médico (TPC) n = 262
Duração da resposta (DOR)		
DOR mediana em meses (IC de 95%)	6,3 (5,5–9,0)	3,6 (2,8–NA)

- 1 A PFS é definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data da primeira progressão de doença radiológica ou morte devido a qualquer causa, o que ocorrer primeiro.
 - 2 Teste *log-rank* estratificado ajustado quanto aos fatores de estratificação: número de quimioterapias anteriores, presença de metástases cerebrais conhecidas no momento da entrada no estudo e região geográfica.
 - 3 Com base no teste de *Cochran-Mantel-Haenszel*.
- IC = Intervalo de confiança

Numa análise de eficácia atualizada (bloqueio final da base de dados a 25 de fevereiro de 2021), os resultados foram consistentes com os da análise final pré-especificada. A PFS mediana segundo o BICR foi de 4,8 meses vs. 1,7 meses, em doentes tratados com sacituzumab govitecano e TPC, respetivamente (HR de 0,41; IC de 95%: 0,33–0,52). A OS mediana foi de 11,8 meses vs. 6,9 meses, respetivamente (HR de 0,51; IC de 95%: 0,42–0,63). As curvas *Kaplan-Meier* para a PFS segundo o BICR e OS atualizadas são apresentadas nas Figuras 1 e 2.

Figura 1: Sobrevivência livre de progressão (população global; bloqueio final da base de dados a 25 de fevereiro de 2021) segundo o BICR

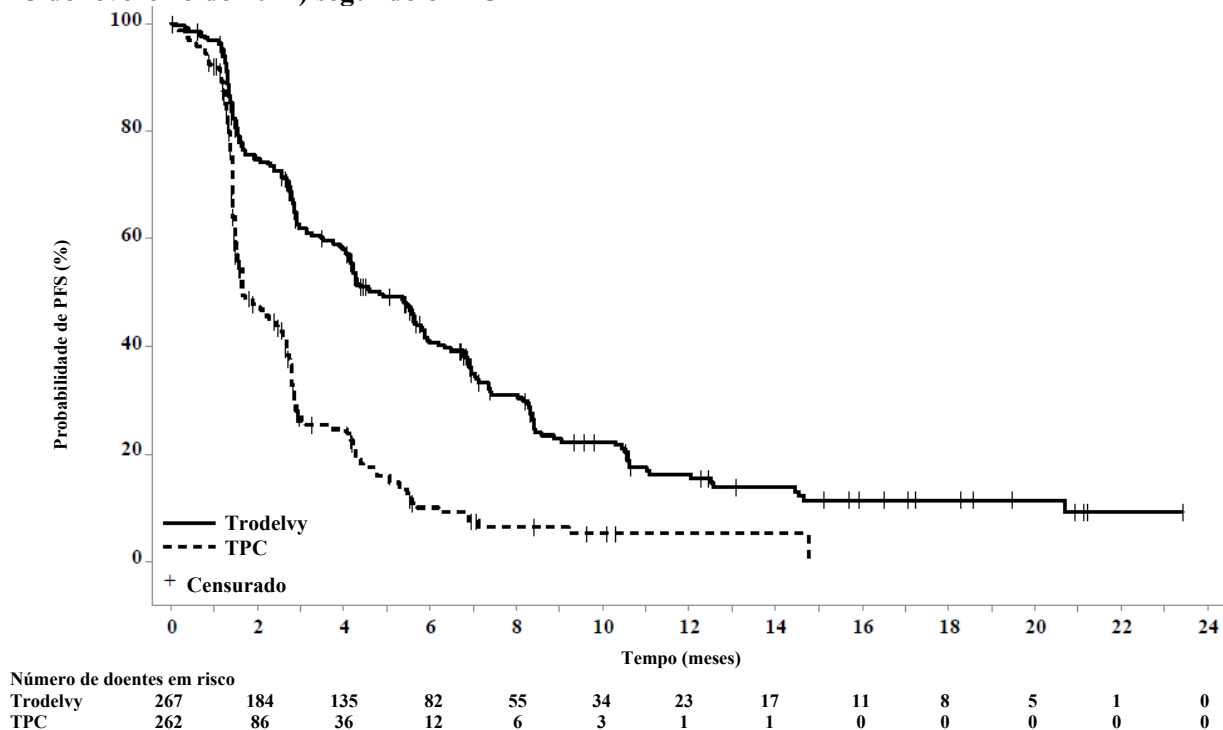
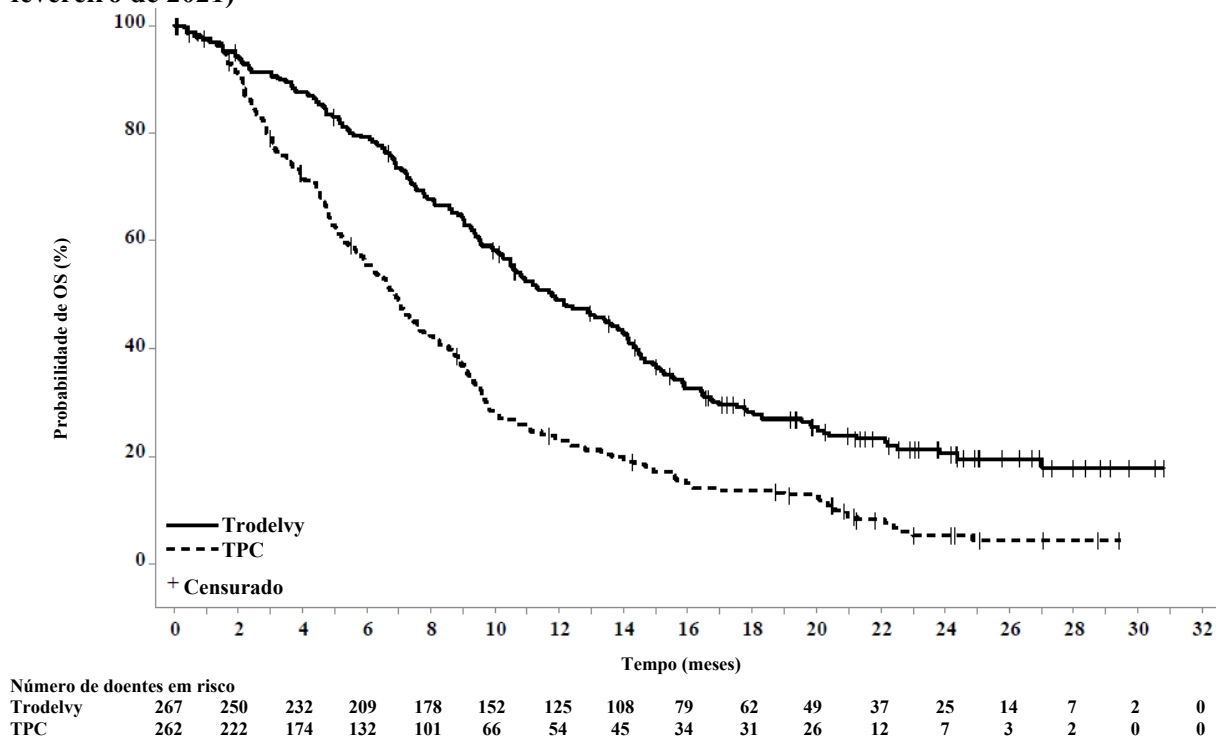


Figura 2: Sobrevivência global (população global; bloqueio final da base de dados a 25 de fevereiro de 2021)



Análise de subgrupos

Em análises de subgrupos, as melhorias na PFS e na OS em doentes tratados com sacituzumab govitecano em comparação com TPC foram consistentes em todos os subgrupos de doentes, independentemente da idade, raça, estado de BRCA, número global de terapêuticas sistêmicas anteriores (2 e >2; 2-3 e >3) e no contexto metastático (1 e >1), terapêutica anterior com antraciclina ou PDL1, e metástases hepáticas.

Metástases cerebrais

Uma análise exploratória da PFS e da OS em doentes com metástases cerebrais estáveis, tratadas anteriormente, demonstrou um HR 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), respetivamente. A PFS mediana foi de 2,8 meses vs. 1,6 meses; a OS mediana foi de 6,8 meses vs. 7,5 meses em doentes tratados com sacituzumab govitecano e TPC, respetivamente.

Expressão de Trop-2

Foram realizadas análises de subgrupos adicionais para avaliar a eficácia por níveis de expressão tumoral de Trop-2 e os resultados foram consistentes em todos os diferentes métodos de *scoring* utilizados. Em doentes com níveis de Trop-2 baixos utilizando o *H-score* de membrana por quartis, o benefício de sacituzumab govitecano em comparação com TPC foi demonstrado tanto ao nível da PFS (HR de 0,64; IC de 95%: 0,37–1,11), como ao nível da OS (HR de 0,71; IC de 95%: 0,42–1,21).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com sacituzumab govitecano em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento do cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética serológica de sacituzumab govitecano e SN-38 foi avaliada no estudo IMMU-132-05 numa população de doentes com CMTNm que receberam sacituzumab

govitecano em monoterapia numa dose de 10 mg/kg de peso corporal. Os parâmetros farmacocinéticos de sacituzumab govitecano e de SN-38 livre são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos médios (% de coeficiente de variação) de sacituzumab govitecano e SN-38 livre

	Sacituzumab govitecano	SN-38 livre
C _{max} [ng/ml]	242.000 (22%)	90,6 (65%)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/ml]	5.560.000 (24%)	2.730 (41%)

C_{max}: concentração plasmática máxima

AUC₀₋₁₆₈: área sob a curva da concentração plasmática ao longo de 168 horas

Distribuição

Com base em análises farmacocinéticas na população, o volume de distribuição em estado de equilíbrio estimado de sacituzumab govitecano foi de 3,68 l.

Eliminação

A semivida de eliminação mediana (t_{1/2}) de sacituzumab govitecano e SN-38 livre em doentes com cancro da mama triplo negativo metastático foi de 23,4 e 17,6 horas, respetivamente. Com base em análises farmacocinéticas na população, a depuração de sacituzumab govitecano é de 0,133 l/h.

Metabolismo

Não foram realizados estudos do metabolismo com sacituzumab govitecano.

SN-38 (a pequena molécula parte constituinte de sacituzumab govitecano) é metabolizada através da UGT1A1.

Populações especiais

As análises farmacocinéticas em doentes tratados com sacituzumab govitecano (n = 527) não identificaram um efeito da idade, raça ou compromisso renal ligeiro na farmacocinética de sacituzumab govitecano.

Compromisso renal

Sabe-se que a eliminação renal contribui de forma mínima para a excreção de SN-38, a pequena molécula parte constituinte de sacituzumab govitecano. Não existem dados sobre a farmacocinética de sacituzumab govitecano em doentes com compromisso renal moderado, compromisso renal grave ou doença renal terminal (CICr ≤ 15 ml/min).

Compromisso hepático

A exposição de sacituzumab govitecano é similar em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN, ou bilirrubina > 1,0 a < 1,5 LSN e AST a qualquer nível; n = 59) e em doentes com função hepática normal (bilirrubina ou AST < LSN; n = 191).

A exposição a sacituzumab govitecano é desconhecida em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. A exposição a SN-38 poderá ser elevada nestes doentes devido à redução da atividade da UGT1A1 hepática.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

SN-38 foi clastogénico num teste de micronúcleos de células de mamífero *in vitro* em células de ovário de hamster chinês e foi não mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriano (teste de Ames) *in vitro*.

Num estudo de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, a administração intravenosa de sacituzumab govitecano resultou em atrofia endometrial, hemorragia uterina, aumento da atresia folicular 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 numa escala alométrica do peso corporal).

Os dados não clínicos relativos ao novo excipiente MES não revelam nenhum perigo especial para os seres humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido 2-(*N*-morfolino)etanossulfônico (MES)

Polissorbato 80 (E433)

Trealose di-hidratada

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 não aberto

3 anos.

Após reconstituição

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente para preparar a solução para perfusão diluída. Se não for utilizado imediatamente, o saco de perfusão que contém a solução diluída pode ser conservado no frigorífico (2 °C a 8 °C) até 24 horas protegido da luz.

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 reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 50 ml de vidro do tipo I, incolor e transparente, com uma rolha butílica elastomérica e selado com uma cápsula externa de alumínio destacável contendo 200 mg de sacituzumab govitecano.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Trodelvy é um medicamento citotóxico. Têm de ser seguidos os procedimentos de manuseamento e eliminação especiais aplicáveis.

Reconstituição

- Calcule a dose necessária (mg) de Trodelvy com base no peso corporal do doente no início de cada ciclo de tratamento (ou mais frequentemente se o peso corporal do doente tiver sofrido uma alteração superior a 10% desde a administração anterior).
- Deixe o número necessário de frascos para injetáveis aquecerem até à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).

- Utilizando uma seringa estéril, injete devagar 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) em cada frasco para injetáveis. A concentração resultante será de 10 mg/ml.
- Homogeneizar suavemente os frascos para injetáveis e deixe a dissolver até 15 minutos. Não agite. O produto deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas em suspensão e alteração de cor antes da administração. A solução deve estar isenta de partículas visíveis, transparente e amarela. Não utilize a solução reconstituída se a mesma estiver turva ou apresentar alteração de cor.
- Utilize imediatamente para preparar uma solução para perfusão diluída.

Diluição

- Calcule o volume necessário da solução reconstituída para obter a dose apropriada de acordo com o peso corporal do doente.
- Determine o volume final da solução para perfusão para administrar a dose apropriada num intervalo de concentrações de sacituzumab govitecano entre 1,1 mg/ml e 3,4 mg/ml.
- Retire e descarte do saco de perfusão final o volume da solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) equivalente ao volume necessário da solução reconstituída.
- Retire a quantidade calculada da solução reconstituída do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa. Descarte qualquer porção não utilizada restante no(s) frasco(s) para injetáveis.
- Para minimizar a formação de espuma, injete devagar o volume necessário da solução reconstituída num saco de perfusão de cloreto de polivinilo, polipropileno ou copolímero etileno/propileno. Não agite o conteúdo.
- Se necessário, ajuste o volume no saco de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para obter uma concentração entre 1,1 mg/ml e 3,4 mg/ml (o volume total não deve exceder 500 ml). Apenas deve ser utilizada solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), uma vez que a estabilidade do produto reconstituído não foi determinada com outras soluções para perfusão.
- Para doentes cujo peso corporal excede 170 kg, divida a dose total de Trodelvy igualmente entre dois sacos de perfusão de 500 ml e realize a perfusão sequencialmente ao longo de 3 horas para a primeira perfusão e ao longo de 1–2 horas para as perfusões subsequentes.
- Se não for utilizado imediatamente, o saco de perfusão que contém a solução diluída pode ser conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas protegido da luz. Não congelar. Após a refrigeração, administre a solução diluída à temperatura ambiente até 25 °C no prazo de um período de 8 horas (incluindo o tempo da perfusão).

Administração

- O saco de perfusão deve ser coberto durante a administração ao indivíduo até à conclusão da administração da dose. Não é necessário cobrir a tubagem de perfusão ou utilizar tubagem protetora contra a luz durante a perfusão.
- Administre Trodelvy na forma de perfusão intravenosa. Proteja o saco de perfusão da luz.
- Pode ser utilizada uma bomba de perfusão.
- Não misture Trodelvy, nem o administre na forma de perfusão, com outros medicamentos.
- Uma vez terminada a perfusão, lave a linha intravenosa com 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/21/1592/001

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2023

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