

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).

Trodelvy como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama irressecável, localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo, receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) que receberam terapia de base endócrina e pelo menos duas terapias sistêmicas adicionais no cenário metastático (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

CMTN irressecável ou metastático (ASCENT)

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 contraindicação 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 cenário metastático.

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

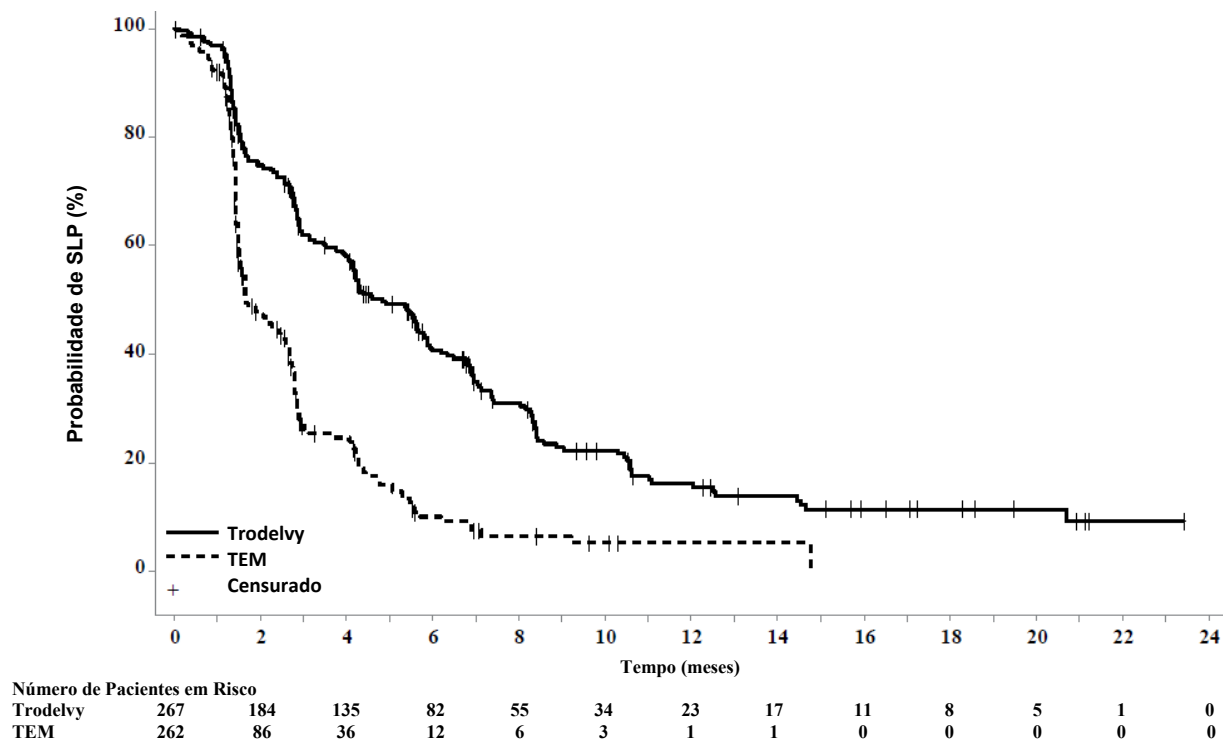
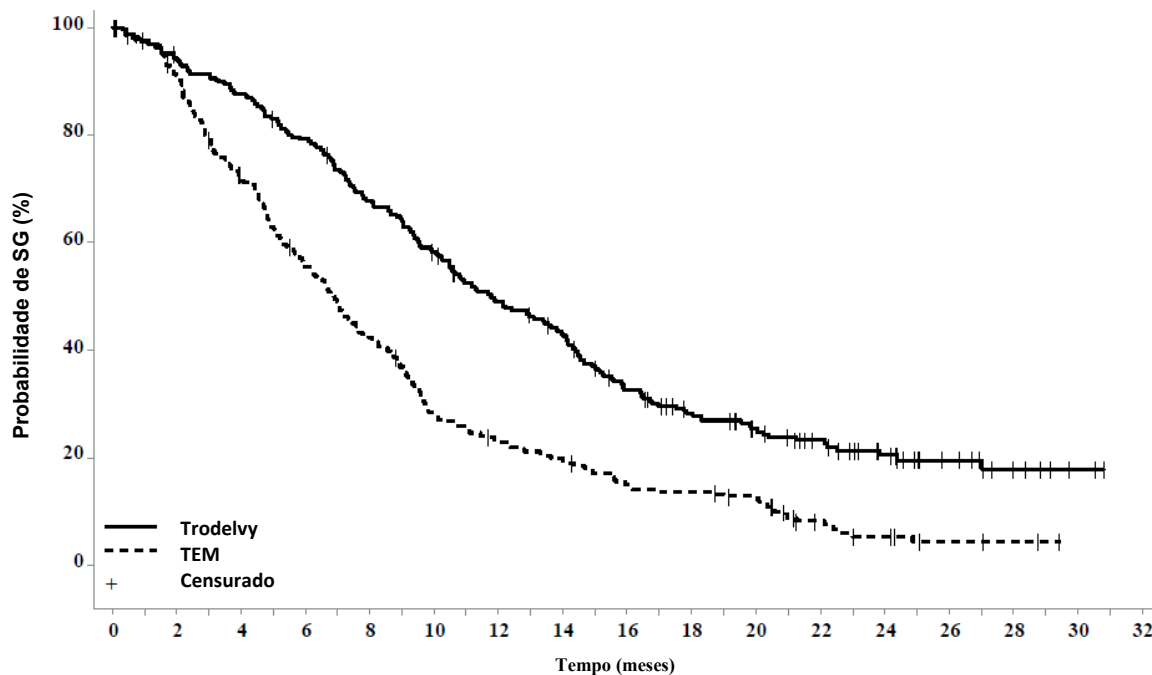


Figura 2: Sobrevida Global (população global; fechamento final do banco de dados em 25 de fevereiro de 2021)



Número de Pacientes em Risco	
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 cenário metastático (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 score 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).

Câncer de mama irressecável ou metastático RH+/HER2- (TROPiCS-02)

A eficácia do sacituzumabe govitecana foi avaliada no estudo TROPiCS-02 (IMMU-132-09), multicêntrico, aberto, randomizado, conduzido em 543 pacientes com câncer de mama irressecável, localmente avançado ou metastático RH positivo, HER2 negativo (IHC 0, IHC 1+, ou IHC 2+/ISH-), cuja doença progrediu após o seguinte em qualquer cenário: um inibidor de CDK 4/6, terapia endócrina, e um taxano; pacientes que receberam pelo menos duas quimioterapias anteriores no cenário metastático (que poderia ser no cenário neoadjuvante ou adjuvante se a progressão ou recorrência ocorreu dentro de 12 meses após o término da quimioterapia).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber sacituzumabe govitecana 10 mg/kg como uma infusão intravenosa nos Dias 1 e 8 do ciclo de 21 dias (n=272) ou TEM (n=271). O TEM foi determinado pelo investigador antes da randomização para um dos seguintes regimes de agente único: eribulina (n=130), vinorelbina (n=63), gencitabina (n=56) ou capecitabina (n=22). A randomização foi estratificada com base nos regimes de quimioterapia anteriores para doença metastática (2 vs. 3-4), metástase visceral (sim vs. não) e terapia endócrina no cenário metastático por pelo menos 6 meses (sim vs. não).

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração do sacituzumabe govitecana foi permitida além da progressão da doença definida por RECIST se o paciente estivesse clinicamente estável e considerado pelo investigador como tendo benefício clínico. A medida do desfecho primário de eficácia foi SLP conforme determinado pelo BICR por RECIST v1.1. Medidas adicionais do desfecho de eficácia foram SG, TRG por BICR e DR por BICR.

A idade mediana da população do estudo foi 56 anos (variação: 27-86 anos), e 26% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Quase todos os pacientes eram do sexo feminino (99%). A maioria dos pacientes eram brancos (67%); 4% eram negros, 3% eram asiáticos, e 26% eram de raça desconhecida. Os pacientes receberam uma mediana de 7 (variação: 3 a 17) regimes sistêmicos anteriores em qualquer cenário e 3 (variação: 0 a 8) regimes quimioterápicos anteriores no cenário metastático. Aproximadamente 42% dos pacientes tinham 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática em comparação a 58% dos pacientes que tinham 3 a 4 regimes quimioterápicos anteriores. Os pacientes apresentavam status de desempenho ECOG de 0 (45%) ou 1 (55%). Noventa e cinco por cento dos pacientes tinham metástase visceral. A maioria dos pacientes receberam terapia endócrina no cenário metastático por ≥ 6 meses (86%).

O sacituzumabe govitecana demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLP por BICR e SG versus TEM. A melhora na SLP por BICR e SG de forma geral foi consistente através dos subgrupos pré-especificados. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 2 e Figuras 3 e 4.

Tabela 2. Desfechos de eficácia – Análise final

	Sacituzumabe govitecana N=272	TEM N=271
Sobrevida Livre de Progressão por BICR¹		
SLP mediana em meses (IC de 95%)	5,5 (4,2, 7,0)	4,0 (3,1, 4,4)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,661 (0,529, 0,826)	
Valor de p ²	0,0003	
Taxa de SLP aos 12 meses, % (IC de 95%)	21,3 (15,2, 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)

Sobrevida Global³		
SG mediana em meses (IC de 95%)	14,4 (13,0, 15,7)	11,2 (10,1, 12,7)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,789 (0,646, 0,964)	
Valor de p ²	0,0200	
Taxa de Resposta Objetiva por BICR³		
Número de respondedores (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	1,625 (1,034, 2,555)	
Valor de p	0,0348	
Duração de Resposta (DR) por BICR³		
DR mediana em meses (IC de 95%)	8,1 (6,7, 9,1)	5,6 (3,8, 7,9)

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 (data de corte 3 de Janeiro de 2022).

² Teste de log-rank estratificado ajustado para fatores de estratificação: regime de quimioterapias prévias para doença metastática (2 vs. 3-4), metástases viscerais (sim vs.não) e terapia endócrina no cenário metastático por pelo menos 6 meses (sim vs. não).

³ Baseado na segunda análise interina de SG (data de corte 1 de Julho de 2022).

BICR = *Blinded Independent Centralised Review* (Grupo de revisão cego, independente e centralizado); IC = Intervalo de confiança.

Figura 3: Sobrevida Livre de Progressão por BICR

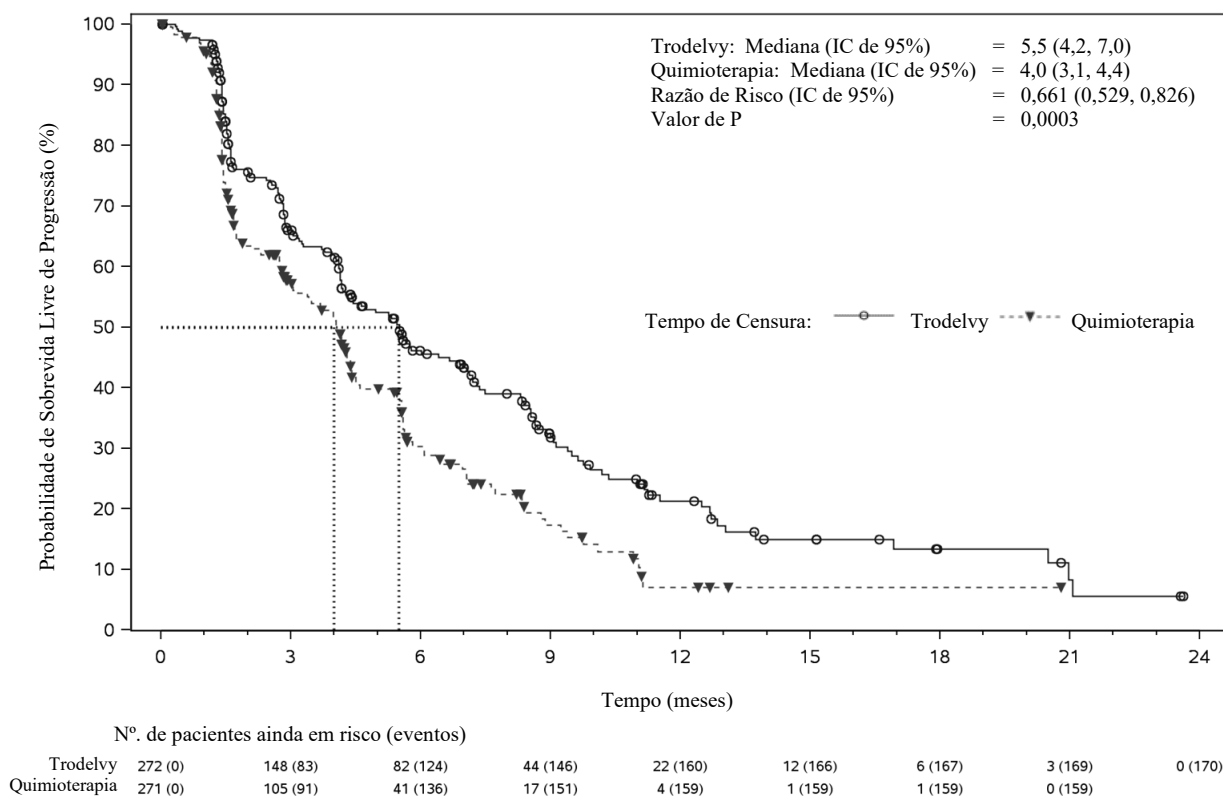
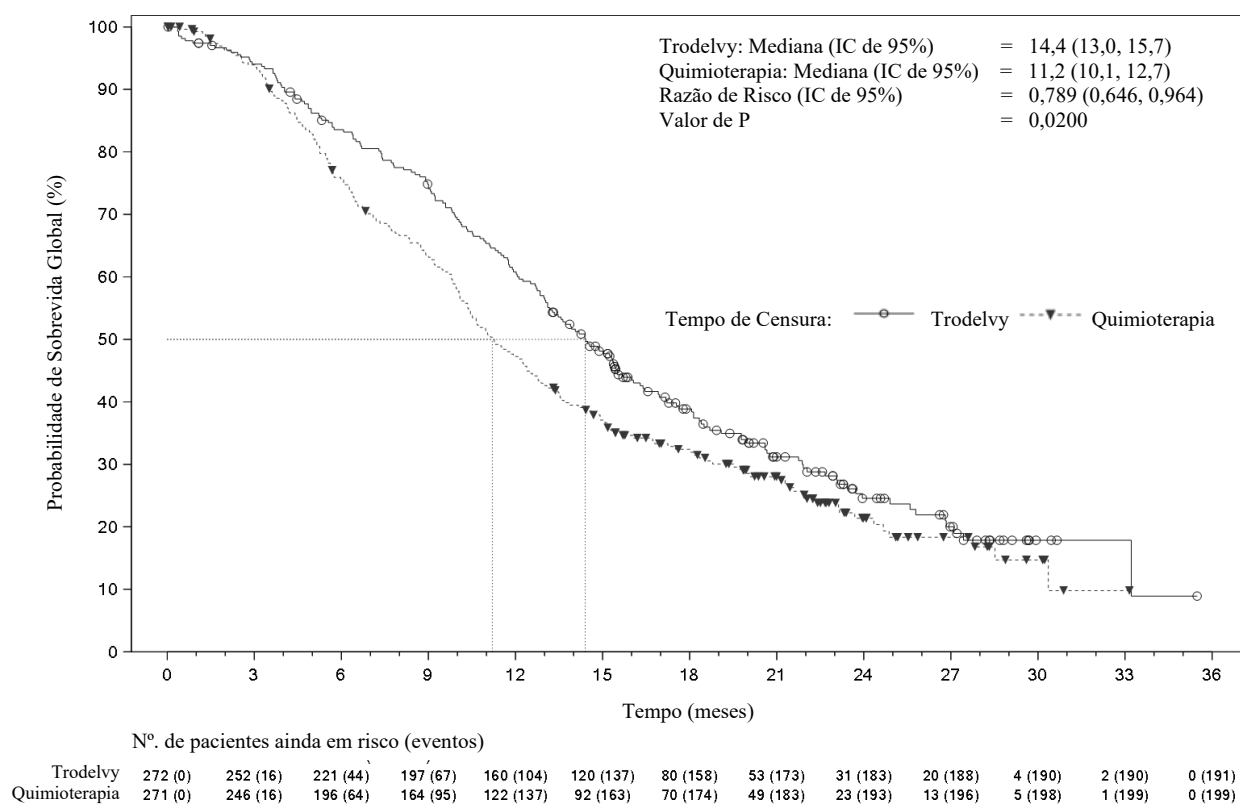


Figura 4: Sobrevida Global



Resultados relatados pelos pacientes (RRP)

Sintomas relatados pelos pacientes e qualidade de vida relacionada à saúde foram avaliados usando o questionário de qualidade de vida (QLQ - *quality of life questionnaire* - C30) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Um tempo mais longo estatisticamente significativo até a primeira deterioração nas escalas de estado de saúde global/QOL [RR = 0,751 (IC de 95%: 0,612-0,922; p = 0,0059)] e fadiga [RR = 0,732 (IC de 95%: 0,598-0,894; p = 0,0021)] do EORTC QLQ-C30 foi demonstrada em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana em comparação ao TEM. Uma análise exploratória *ad hoc* foi conduzida para avaliar a mudança da linha de base nos domínios de função física do EORTC QLQ-C30 usando um modelo misto para medidas repetidas (MMRM). Esta análise demonstrou uma diferença na mudança global dos mínimos quadrados (LSM) da linha de base para função física em favor do grupo do sacituzumabe govitecana versus o grupo TEM (IC de 95%: 0,87-6,86; p nominal = 0,012).

Referências bibliográficas

Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.

Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 10;40(29):3365-3376. doi: 10.1200/JCO.22.01002.

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 ASCENT 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 3.

Tabela 3: Resumo dos parâmetros médios de PK (CV%) do sacituzumabe govitecana e do SN-38 livre

	sacituzumabe govitecana	SN-38 livre
C _{max} [ng/mL]	242.000 (22%)	91 (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 de concentração plasmática até 168 horas

Distribuição

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, o volume de distribuição em estado estacionário de sacituzumabe govitecana foi de 3,58 L.

Eliminação

A meia-vida de eliminação (t_{1/2}) mediana do sacituzumabe govitecana e do SN-38 livre em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático foi de 23,4 e 17,6 horas, respectivamente. Com base em análises farmacocinéticas populacionais, a depuração do sacituzumabe govitecana é de 0,128 L/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=789) não identificaram um efeito da idade, raça e insuficiência renal leve ou moderada 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 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 $\leq 1,5$ LSN e AST de qualquer nível; n = 257) a pacientes com função hepática normal (bilirrubina ou AST \leq ULN; n = 526).

A exposição ao sacituzumabe govitecana e ao SN-38 livre é desconhecida em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

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, principalmente nos dois primeiros ciclos de tratamento.

A profilaxia primária com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é recomendada a partir do primeiro ciclo de tratamento em pacientes com risco aumentado de neutropenia febril, por exemplo, pacientes idosos (em particular com 65 anos de idade ou mais), pacientes com neutropenia prévia, capacidade funcional debilitada, disfunção em órgão (incluindo disfunção renal, hepática ou cardiovascular) ou múltiplas comorbidades clínicas. Monitorar a contagem absoluta de neutrófilos durante o tratamento.

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. O sacituzumabe govitecana não deve ser administrado em caso de febre causada por leucopenia. Modificações de dose podem ser necessárias devido à neutropenia ou neutropenia febril. Trate a neutropenia com G-CSF e considere a profilaxia em ciclos subsequentes.

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 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 24 horas, protegida da luz.

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).

Profilaxia para neutropenia

A profilaxia primária com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é recomendada começando no primeiro ciclo em pacientes com risco aumentado de neutropenia febril (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Modificações de dose para reações adversas

O manejo de reações adversas pode exigir interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento com Trodelvy como descrito nas Tabelas 4 e 5. A dose do sacituzumabe govitecana não deve ser aumentada novamente após ter sido efetuada uma redução da dose por reações adversas.

Tabela 4: Esquema de redução de dose

Cronograma de Redução de Dose	Nível de Dose
Dose inicial recomendada	10 mg/kg
Primeira redução de dose	Reduzir para 7,5 mg/kg
Segunda redução de dose	Reduzir para 5 mg/kg
Necessidade de redução adicional de dose	Interromper o tratamento

As modificações de dose recomendadas para reações adversas são fornecidas na Tabela 5.

Tabela 5: Modificações de dose recomendadas para reações adversas

Reações adversas	Gravidade	Modificação da dose
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia de Grau 3-4 (ANC <1000/mm³) • Neutropenia febril de Grau 3-4 (ANC <1000/mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento até resolução para ≤ Grau 1 (ANC ≥1500/mm³) para a dose do Dia 1 ou Grau 2 (ANC ≥1000/mm³) para a dose do Dia 8 [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. • Administrar G-CSF durante o tratamento conforme clinicamente indicado. • Para eventos subsequentes de neutropenia febril de Grau 3-4 ou eventos subsequentes de neutropenia prolongada de Grau 3-4, reduzir um nível de dose com cada recorrência ou descontinuar de acordo com a Tabela 4.
Náusea/Vômito/Diarreia	<ul style="list-style-type: none"> • Náusea, vômito ou diarreia de grau 3-4 devido ao tratamento que não é controlado com antieméticos e agentes antidiarreicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento até resolução para ≤ Grau 1 [ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES]. • Reduzir um nível de dose a cada ocorrência ou descontinuar de acordo com a Tabela 4.
Reação Relacionadas à Infusão	<ul style="list-style-type: none"> • Reações relacionadas à infusão Grau 1-3 • Reações relacionadas à infusão Grau 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuir ou interromper a taxa de infusão de Trodelvy. • Interromper o tratamento.
Outras toxicidades	<ul style="list-style-type: none"> • Outras toxicidades de grau 3-4 de qualquer duração, apesar do tratamento médico ideal 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento até resolução para ≤ Grau 1. • Reduzir um nível de dose em cada ocorrência ou descontinuar de acordo com a Tabela 4.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças globais na eficácia do sacituzumabe govitecana em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos de idade. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com ≥ 65 anos de idade. Dados do 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 qualquer uma das seguintes condições: bilirrubina sérica $>$ 1,5 LSN, ou AST ou ALT $>$ 3 LSN em pacientes sem metástases hepáticas, ou AST ou ALT $>$ 5 LSN em pacientes com metástases hepáticas. Deve-se evitar o uso do 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 ou moderada.

O sacituzumabe govitecana não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio final (*clearance* de creatinina [CrCl] \leq 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.
- 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 cloreto de polivinila, poliolefina (polipropileno e/ou polietileno) ou etileno acetato de vinila. 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. 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.
- 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 24 horas, protegida da luz. Não congelar. Após a refrigeração, administrar a solução diluída à temperatura ambiente até 25°C dentro de 8 horas (incluindo o tempo de infusão).

Administração

- Administrar Trodelvy como uma infusão intravenosa. Proteger a bolsa de infusão da luz. 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.
- 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 comuns relatadas em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana foram: neutropenia (67,6%), náusea (62,6%), diarreia (62,5%); fadiga (61,5%); alopecia (45,6%); anemia (40,7%); constipação (36,2%); vômito (33,6%); diminuição do apetite (25,7%); dispneia (22,1%) e dor abdominal (20,2%).

As reações adversas de Grau 3 ou superior mais comuns foram neutropenia (50,7%); leucopenia (10,5%); diarreia (10,3%); anemia (9,3%); fadiga (6,8%); neutropenia febril (6,1%); hipofosfatemia (4,2%); dispneia (3,1%); linfopenia (2,9%); dor abdominal (2,8%); náusea (2,8%); vômito (2,5%); hipocalcemia (2,5%); pneumonia (2,3%) e aumento da aspartato aminotransferase (2,2%).

As reações adversas graves mais frequentemente relatadas em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana foram neutropenia febril (4,8%); diarreia (3,9%), neutropenia (2,6%) e pneumonia (2%).

Lista tabulada de reações adversas

As frequências das reações adversas estão baseadas nos dados agrupados de três estudos clínicos envolvendo 688 pacientes que receberam sacituzumabe govitecana 10 mg/kg de peso corporal para o

tratamento de CMTN metastático e câncer de mama RH+/HER2-. A exposição mediana ao sacituzumabe govitecana neste conjunto de dados foi de 4,63 meses.

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 gravidade.

Tabela 6: Lista de reações adversas

Classe de Sistema de Órgãos (CSO)	Frequência	Reações Adversas
Infecções e infestações		
	Muito comum	Infecção do trato urinário Infecção do trato urinário superior
	Comum	Sepse Pneumonia Gripe Bronquite Nasofaringite Sinusite Herpes oral
Distúrbios do sistemas sanguíneo e linfático		
	Muito comum	Neutropenia ¹ Anemia ² Leucopenia ³ Linfopenia ⁴
	Comum	Neutropenia febril Trombocitopenia ⁵
Distúrbios do sistema imune		
	Muito comum	Hipersensibilidade ⁶
Distúrbios do metabolismo e nutricionais		
	Muito comum	Diminuição do apetite Hipocalemia Hipomagnesemia
	Comum	Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia
Distúrbios psiquiátricos		
	Muito comum	Insônia

	Comum	Ansiedade
Distúrbios do sistema nervoso		
	Muito comum	Dor de cabeça Tontura
	Comum	Disgeusia
Distúrbios vasculares		
	Comum	Hipotensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
	Muito comum	Dispneia ⁷ Tosse
	Comum	Epistaxe Tosse produtiva Rinorreia Congestão nasal Síndrome da tosse das vias aéreas superiores
Distúrbios gastrointestinais		
	Muito comum	Diarreia Vômito Náusea Constipação Dor abdominal
	Comum	Colite neutropênica ⁸ Colite Estomatite Dor abdominal superior Dispepsia Doença por refluxo gastroesofágico Distensão abdominal
	Incomum	Enterite
Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo		
	Muito comum	Alopecia Erupção cutânea Prurido
	Comum	Erupção maculopapular Hiperpigmentação da pele Dermatite acneiforme Pele seca
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
	Muito comum	Dor nas costas Artralgia
	Comum	Dor no peito musculoesquelética Espasmos musculares
Distúrbios renais e urinários		
	Comum	Hematúria Proteinúria Disúria
Distúrbios gerias e afecções no local da administração		

	Muito comum	Fadiga ⁹
	Comum	Dor Calafrios
Investigações		
	Comum	Redução de peso Aumento da fosfatase alcalina sanguínea Prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada Aumento da lactato desidrogenase sanguínea
Lesão, intoxicação e complicação relacionada ao processo		
	Incomum	Reações relacionadas a infusão

1: Inclui os seguintes termos preferenciais: neutropenia; redução da contagem de neutrófilos.

2: Inclui os seguintes termos preferenciais: anemia; redução de hemoglobina; redução da contagem de glóbulos vermelhos.

3: Inclui os seguintes termos preferenciais: leucopenia; redução da contagem de glóbulos brancos.

4: Inclui os seguintes termos preferenciais: linfopenia; redução da contagem de linfócitos.

5: Inclui os seguintes termos preferenciais: trombocitopenia; redução da contagem de plaquetas.

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

7: Inclui os seguintes termos preferenciais: dispneia; dispneia de esforço.

8: Inclui o termo preferencial de colite neutropênica e eventos relatados como tífite.

9: 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 67,6% (465/688) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana, incluindo neutropenia de Grau 3-4 em 50,7% dos pacientes. A neutropenia foi o motivo da redução da dose em 12,4% dos pacientes. Colite neutropênica foi observada em 1% (7/688) dos pacientes.

Neutropenia febril ocorreu em 6,1% (42/688) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. A neutropenia febril foi o motivo da redução da dose em 2,9% dos pacientes.

Uso em pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida

A incidência de neutropenia de Grau 3-4 foi de 60,6% (43/71) em pacientes homocigotos para o alelo UGT1A1*28, 52,9% (144/272) em pacientes heterocigotos para o alelo UGT1A1*28, e 49,1% (140/285) em pacientes homocigotos para o alelo do tipo selvagem. A incidência de neutropenia febril de Grau 3-4 foi de 14,1% (10/71) em pacientes homocigotos para o alelo UGT1A1*28, 5,9% (16/272) em pacientes heterocigotos para o alelo UGT1A1*28, e 4,6% (13/285) em pacientes homocigotos para o alelo do tipo selvagem. A incidência de anemia de Grau 3-4 foi de 15,5% (11/71) em pacientes homocigotos para o alelo UGT1A1*28, 7,4% (20/272) em pacientes heterocigotos para o alelo UGT1A1*28, e 8,1% (23/285) em pacientes homocigotos 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 62,5% (430/688) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. Eventos de Grau 3 ocorreram em 10,3% (71/688) dos pacientes. Três dos 688 pacientes (<1%) interrompeu o tratamento por causa da diarreia.

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade relatadas até ao final do dia seguinte à administração ocorreram em 33,0% (227/688) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. Hipersensibilidade de Grau 3 e superior ocorreu em 1,7% (12/688) dos pacientes tratados com sacituzumabe govitecana. A incidência de reações de hipersensibilidade que levaram à descontinuação permanente do sacituzumabe govitecana foi de 0,1% (1/688).

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos em pacientes tratados com sacituzumabe govitecana, 9 (1,1%) dos 785 pacientes desenvolveram anticorpos para sacituzumabe govitecana; 6 desses pacientes (0,8% de todos os pacientes tratados com sacituzumabe govitecana) apresentaram anticorpos neutralizantes contra o sacituzumabe govitecana. Os dados disponíveis sugerem que não há impacto perceptível da imunogenicidade na eficácia, segurança ou farmacocinética do sacituzumabe govitecana.

Populações especiais

Não houve diferença na taxa de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com 65 anos de idade ou mais em comparação com pacientes mais jovens com CMTNm. Houve uma maior taxa de descontinuação devido a reações adversas em pacientes com 65 anos de idade ou mais (14%) em comparação com pacientes mais jovens (3%) com câncer de mama RH+/HER2-.

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: 1.0929.0012

Produzido por:

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

Importado e Registrado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 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

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO - VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/07/2025.

BR- JUL25-EU-NOV22-CCDS v 6.0

Histórico de Alterações da Bula – Bula do Profissional de Saúde

TRODELVY®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/02/2023	0136132/23-5	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2021	4726110/21-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	17/10/2022	NA	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
28/02/2023	0197962/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2023	0197962/23-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2023	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
21/06/2023	0634463/23-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2023	0202189/23-7	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	19/06/2023	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							9. REAÇÕES ADVERSAS		
13/09/2024	1264651/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/09/2024	1264651/24-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/09/2024	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
01/11/2024	1507085/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2024	1507085/24-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/11/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
17/01/2025	0076022/25-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	0782142/24-5	12271 - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	17/12/2024	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
12/02/2025	0201390/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação	22/04/2024	0535083/24-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de	13/01/2025	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		no Bulário RDC 60/12			validade do produto terminado - Moderada		8. POSOLOGIA E MODO DE USAR		
15/08/2025	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/04/2024	0534989/24-3	11975 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 82. Alteração de instruções de uso, preparo e administração	21/07/2025	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	200 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS