

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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).

Trodely em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama com recetor hormonal (HR) positivo, HER2 negativo irressecável ou metastático que receberam anteriormente terapêutica endócrina e, pelo menos, duas terapêuticas sistémicas adicionais em contexto avançado (ver a 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 menos, se clinicamente indicado, OU Neutropenia febril de Grau 3-4, 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> , G-CSF) assim que for clinicamente indicado
	Segunda	Redução de dose em 25%; administrar G-CSF assim que for clinicamente indicado
	Terceira	Redução de dose em 50%; administrar G-CSF assim que for clinicamente indicado
	Quarta	Descontinuar o tratamento; administrar G-CSF assim que for clinicamente indicado
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; administrar G-CSF assim que for clinicamente indicado
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

Reação adversa	Ocorrência	Modificação de dose
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 ≤ 1 no prazo de 3 semanas	Primeira	Descontinuar o tratamento

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos. Os dados de sacituzumab govitecano em doentes com idade ≥ 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 qualquer uma das seguintes alterações: 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 ou moderado.

Sacituzumab govitecano não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina [CICr] < 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 reconstituído e diluído por um profissional de saúde com experiência no manuseamento de terapêuticas antineoplásicas. 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 e diluição 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). Foram observadas infeções fatais no contexto de neutropenia em estudos clínicos com sacituzumab govitecano. Sacituzumab govitecano não deve ser administrado se a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de $1500/\text{mm}^3$ no Dia 1 de qualquer ciclo ou se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de $1000/\text{mm}^3$ 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). Foi observada diarreia que, em alguns casos, provocou desidratação e subsequente lesão renal aguda. 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 estudos 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 homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 apresentam um risco aumentado de neutropenia, neutropenia febril e anemia e têm 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 homozigótica 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 mais frequentes notificadas em doentes tratados com sacituzumab govitecano foram: neutropenia (67,6%), náuseas (62,6%), diarreia (62,5%), fadiga (61,5%), alopecia (45,6%), anemia (40,7%), obstipação (36,2%), vômitos (33,6%), diminuição do apetite (25,7%), dispneia (22,1%) e dor abdominal (20,2%).

As reações adversas de grau 3 ou superior mais frequentes 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%), náuseas (2,8%), vômitos (2,5%), hipocalcemia (2,5%), pneumonia (2,3%) e aumento de aspartato aminotransferase (2,2%).

As reações adversas graves notificadas mais frequentemente em doentes tratados com sacituzumab govitecano foram neutropenia febril (4,8%), diarreia (3,9%), neutropenia (2,6%) e pneumonia (2%).

Lista tabelada de reações adversas

As frequências de reações adversas baseiam-se em dados agrupados provenientes de três estudos clínicos que envolvem 688 doentes que receberam 10 mg/kg de peso corporal de sacituzumab govitecano para o tratamento de CMTN e cancro da mama HR+/HER2- metastáticos. A exposição mediana a sacituzumab govitecano neste conjunto de dados foi de 4,63 meses.

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 gravidade.

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Muito frequentes	Infecção do trato urinário Infecção das vias respiratórias superiores
	Frequentes	Sépsis Pneumonia Gripe Bronquite Nasofaringite Sinusite Herpes oral
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Neutropenia ¹ Anemia ² Leucopenia ³ Linfopenia ⁴
	Frequentes	Neutropenia febril Trombocitopenia ⁵
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Hipersensibilidade ⁶
Doenças do metabolismo e nutrição		
	Muito frequentes	Apetite diminuído Hipocalcemia Hipomagnesemia
	Frequentes	Desidratação Hiperglicemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Frequência	Reações adversas
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Insónia
	Frequentes	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Cefaleia Tonturas
	Frequentes	Disgeusia
Vasculopatias		
	Frequentes	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Dispneia ⁷ Tosse
	Frequentes	Epistaxe Tosse produtiva Rinorreia Congestão nasal Síndrome da tosse das vias respiratórias superiores
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Diarreia Vómitos Náuseas Obstipação Dor abdominal
	Frequentes	Colite neutropénica ⁸ Colite Estomatite Dor no abdómen superior Dispepsia Afeção de refluxo gastroesofágico Distensão abdominal
	Raros	Enterite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Alopecia Erupção cutânea Prurido
	Frequentes	Erupção cutânea maculopapular Hiperpigmentação cutânea Dermatite acneiforme Xerose cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Dorsalgia Artralgia
	Frequentes	Dor torácica musculoesquelética Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias		
	Frequentes	Hematúria Proteinúria Disúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Fadiga ⁹
	Frequentes	Dor Arrepios

Classe de sistema de órgãos (SOC)	Frequência	Reações adversas
Exames complementares de diagnóstico		
	Frequentes	Peso diminuído Fosfatase alcalina no sangue aumentada Tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado Lactato desidrogenase no sangue aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
	Raros	Reação associada a infusão intravenosa

- 1: Inclui os seguintes termos preferenciais: neutropenia; número de neutrófilos diminuído.
- 2: Inclui os seguintes termos preferenciais: anemia; hemoglobina diminuída; número de eritrócitos diminuído.
- 3: Inclui os seguintes termos preferenciais: leucopenia; número de leucócitos diminuído.
- 4: Inclui os seguintes termos preferenciais: linfopenia; número de linfócitos diminuído.
- 5: Inclui os seguintes termos preferenciais: trombocitopenia; número de plaquetas diminuído.
- 6: 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; rinite alérgica; sibilos; edema; urticária; reação anafilática; ulceração da boca; exfoliação cutânea; tumefação da língua; aperto da garganta.
- 7: Inclui os seguintes termos preferenciais: dispneia; dispneia de esforço
- 8: Inclui o termo preferencial de colite neutropénica e acontecimentos reportados como tífite
- 9: Inclui os seguintes termos preferenciais: fadiga, astenia

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O tempo mediano até ao aparecimento de neutropenia (incluindo neutropenia febril) após o início do primeiro ciclo de tratamento foi de 16 dias. A duração mediana da neutropenia foi de 8 dias.

Ocorreu neutropenia em 67,6% (465/688) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano, incluindo neutropenia de Grau 3–4 em 50,7% dos doentes. A neutropenia foi o motivo para redução de dose em 12,4% dos doentes. Foi observada colite neutropénica em 1% (7/688) dos doentes.

Ocorreu neutropenia febril em 6,1% (42/688) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. A neutropenia febril foi o motivo para redução de dose em 2,9% dos doentes.

Utilização em doentes com atividade da UGT1A1 reduzida

A incidência de neutropenia de Grau 3–4 foi de 60,6% (43/71) em doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28, 52,9% (144/272) em doentes heterocigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 49,1% (140/285) em doentes homocigóticos para o alelo sem variantes genéticas. A incidência de neutropenia febril de Grau 3–4 foi de 14,1% (10/71) em doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28, 5,9% (16/272) em doentes heterocigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 4,6% (13/285) em doentes homocigóticos para o alelo sem variantes genéticas. A incidência de anemia de Grau 3–4 foi de 15,5% (11/71) em doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28, 7,4% (20/272) em doentes heterocigóticos para o alelo UGT1A1*28 e 8,1% (23/285) em doentes homocigóticos para o alelo sem variantes genéticas.

Foi observado o aparecimento mediano mais precoce de neutropenia e anemia em doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 e em doentes heterocigóticos para o alelo UGT1A1*28 comparativamente aos doentes homocigóticos para o alelo sem variantes genética.

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 62,5% (430/688) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 10,3% (71/688) dos doentes. Três dos 688 doentes (< 1%) descontinuaram o tratamento devido a diarreia.

Hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade notificadas até ao final do dia após a administração da dose em 33,0% (227/688) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. Ocorreu hipersensibilidade de Grau 3 e superior em 1,7% (12/688) dos doentes tratados com sacituzumab govitecano. A incidência de reações de hipersensibilidade que provocaram a descontinuação permanente de sacituzumab govitecano foi de 0,1% (1/688).

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.

Populações especiais

Não houve diferença na taxa de descontinuação devido a acontecimentos adversos em doentes com CMTNm e idade igual ou superior a 65 anos em comparação com os doentes mais novos. Verificou-se uma taxa de descontinuação mais elevada devido a reações adversas em doentes com cancro da mama metastático HR+/HER2- e idade igual ou superior a 65 anos (14%) em comparação com os doentes mais novos (3%). Verificou-se uma taxa de incidência de acontecimentos adversos graves mais elevada em doentes com cancro da mama metastático HR+/HER2- e idade igual ou superior a 75 anos (67%) comparativamente aos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (43%) e doentes com menos de 65 anos (24%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

Cancro da mama triplo negativo metastático ou irressecável (ASCENT)

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 contraindicação 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 sistémicas 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 doxorrubicina (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 sistémica 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)
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

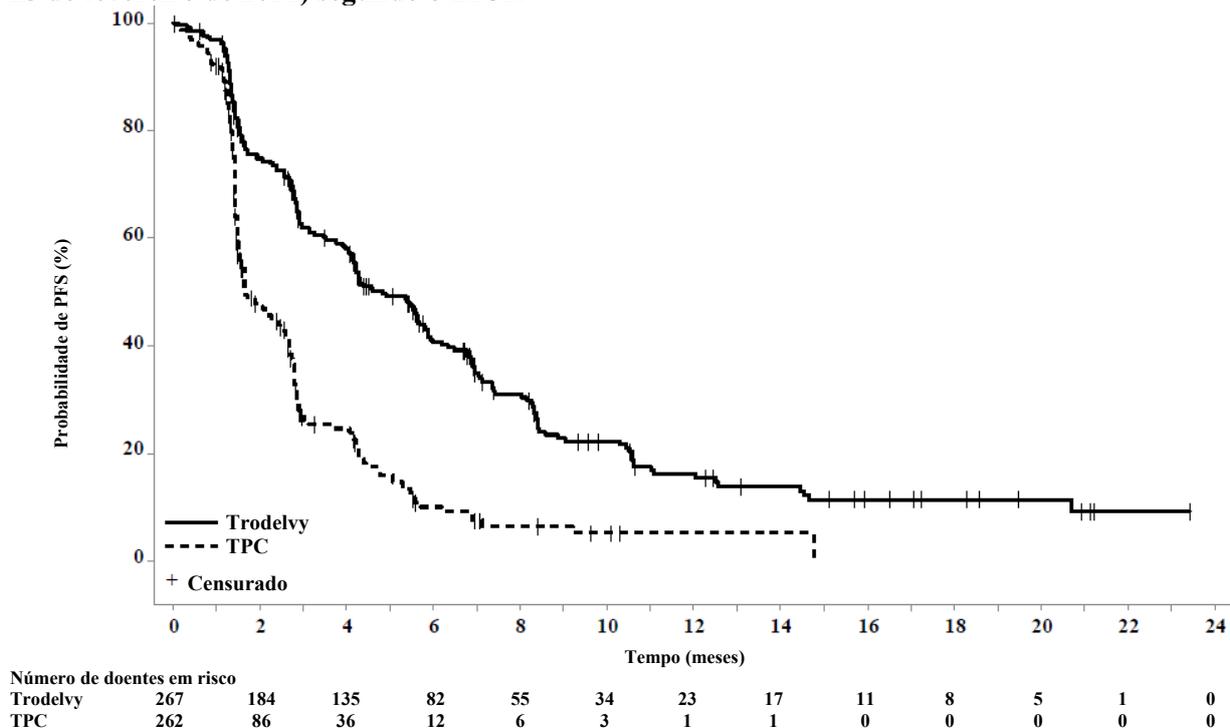
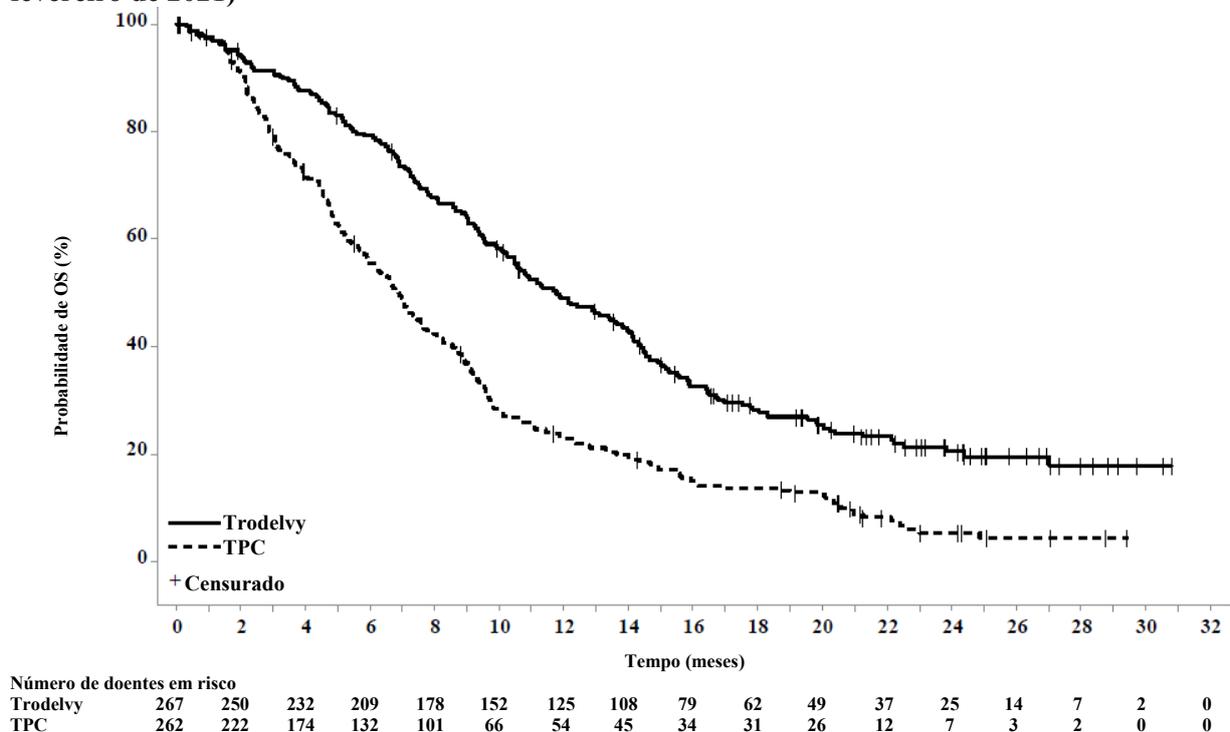


Figura 2: Sobrevivência global (população global; bloqueio final da base de dados a 25 de fevereiro de 2021)



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).

Cancro da mama recetor hormonal (HR) positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo irressecável ou metastático (TROPiCS-02)

A eficácia de sacituzumab govitecano foi avaliada no TROPiCS-02 (IMMU-132-09), um estudo multicêntrico, em regime aberto e aleatorizado realizado em 543 doentes com cancro da mama HR positivo, HER2 negativo (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) localmente avançado irressecável ou metastático, cuja doença tenha progredido após o seguinte em qualquer contexto: inibidor de CDK 4/6, terapêutica endócrina e um taxano; doentes que receberam, pelo menos, duas quimioterapias anteriores no contexto metastático (uma das quais poderia ser no contexto neoadjuvante ou adjuvante em caso de progressão ou recorrência no prazo de 12 meses após a conclusão da quimioterapia). Foram excluídos do estudo os doentes apenas com doença óssea, doença intestinal inflamatória crónica ativa e história conhecida de obstrução intestinal, história conhecida de angina instável ou enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva ou infeção ativa por hepatite B ou C.

Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber sacituzumab govitecano 10 mg/kg como perfusão intravenosa nos Dias 1 e 8 de um ciclo de 21 dias (n=272) ou TPC (n=271). O TPC foi determinado pelo investigador antes da aleatorização a partir de um dos seguintes regimes em monoterapia: eribulina (n=130), vinorelbina (n=63), gemcitabina (n=56) ou capecitabina (n=22). A aleatorização foi estratificada com base nos regimes de quimioterapia anteriores para doença metastática (2 vs. 3-4), metástase visceral (sim vs. não) e terapêutica endócrina no contexto metastático durante, pelo menos, 6 meses (sim vs. não).

Os doentes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A medida do resultado primário da eficácia foi a PFS determinada por BICR de acordo com a versão 1.1 do RECIST. As medidas dos resultados da eficácia adicionais foram a OS, ORR por BICR e DOR por BICR.

A idade mediana da população do estudo foi 56 anos (intervalo: 27-86 anos), tendo 26% dos doentes idade igual ou superior a 65 anos. Quase todos os doentes eram mulheres (99%). A maioria dos doentes era caucasiana (67%); 4% eram negros, 3% eram asiáticos e 26% eram de raça desconhecida. Os doentes receberam uma mediana de 7 (intervalo: 3 a 17) regimes sistémicos anteriores em qualquer contexto e 3 (intervalo: 0 a 8) regimes de quimioterapia sistémica anteriores no contexto metastático. Aproximadamente 42% dos doentes tinham 2 regimes de quimioterapia anteriores para doença metastática em comparação com 58% dos doentes que tiveram 3 a 4 regimes de quimioterapia anteriores. A maioria dos doentes recebeu terapêutica endócrina no contexto metastático durante \geq 6 meses (86%). Os doentes tinham um estado de desempenho ECOG de 0 (44%) ou 1 (56%). Noventa e cinco por cento dos doentes tinham metástases viscerais; 4,6% dos doentes apresentavam metástases cerebrais estáveis previamente tratadas.

Sacituzumab govitecano demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS por BICR e OS *versus* TPC. A melhoria da PFS por BICR e OS foi, em geral, consistente em subgrupos pré-especificados. Os resultados da eficácia estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Critérios de avaliação da eficácia – análise final pré-especificada

	Sacituzumab govitecano n = 272	TPC n = 271
Sobrevivência livre de progressão por BICR¹		
Número de acontecimentos (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
PFS 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 PFS aos 12 meses, % (IC de 95%)	21,3 (15,2–28,1)	7,1 (2,8–13,9)
Sobrevivência global³		
Número de acontecimentos (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
OS 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 p^2	0,0200	
Taxa de resposta objetiva por BICR³		
Número respondedores (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Razão de probabilidades (IC de 95%)	1,625 (1,034–2,555)	
Valor de p	0,0348	

¹ PFS é definida como o tempo desde a data de aleatorização até à data da primeira progressão da doença radiológica ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro (data *cut-off* de 3 de janeiro de 2022).

² Teste de *log-rank* estratificado ajustado quanto aos fatores de estratificação: regimes de quimioterapia anteriores para doença metastática (2 vs. 3-4), metástase visceral (sim vs. não) e terapêutica endócrina em contexto metastático durante, pelo menos, 6 meses (sim vs. não).

³ Baseado na segunda análise interina da OS (data *cut-off* de 1 de julho de 2022).

BICR = Comité de revisão centralizado, independente e em ocultação; IC = Intervalo de confiança

Numa análise atualizada de eficácia com uma duração de seguimento mediana de 12,8 meses (data *cut-off* de 1 de dezembro de 2022), os resultados foram consistentes com a análise final pré-especificada. A PFS mediana por BICR foi de 5,5 meses vs. 4,0 meses em doentes tratados com sacituzumab govitecano e TPC, respetivamente (HR de 0,65; IC de 95%: 0,53–0,81). A OS mediana foi de 14,5 meses vs. 11,2 meses, respetivamente (HR de 0,79; IC de 95%: 0,65–0,95). As curvas *Kaplan-Meier* para a PFS por BICR e OS atualizadas são apresentadas nas Figuras 3 e 4.

Figura 3: Sobrevivência livre de progressão segundo o BICR (data *cut-off* de 1 de dezembro de 2022)

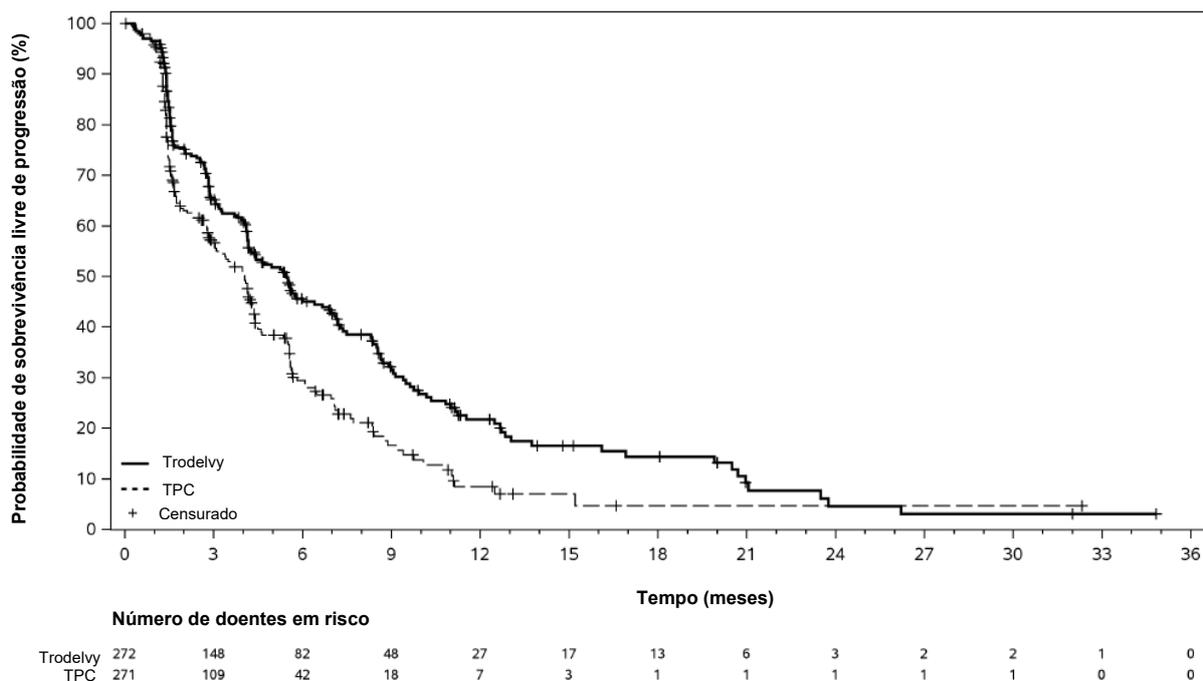
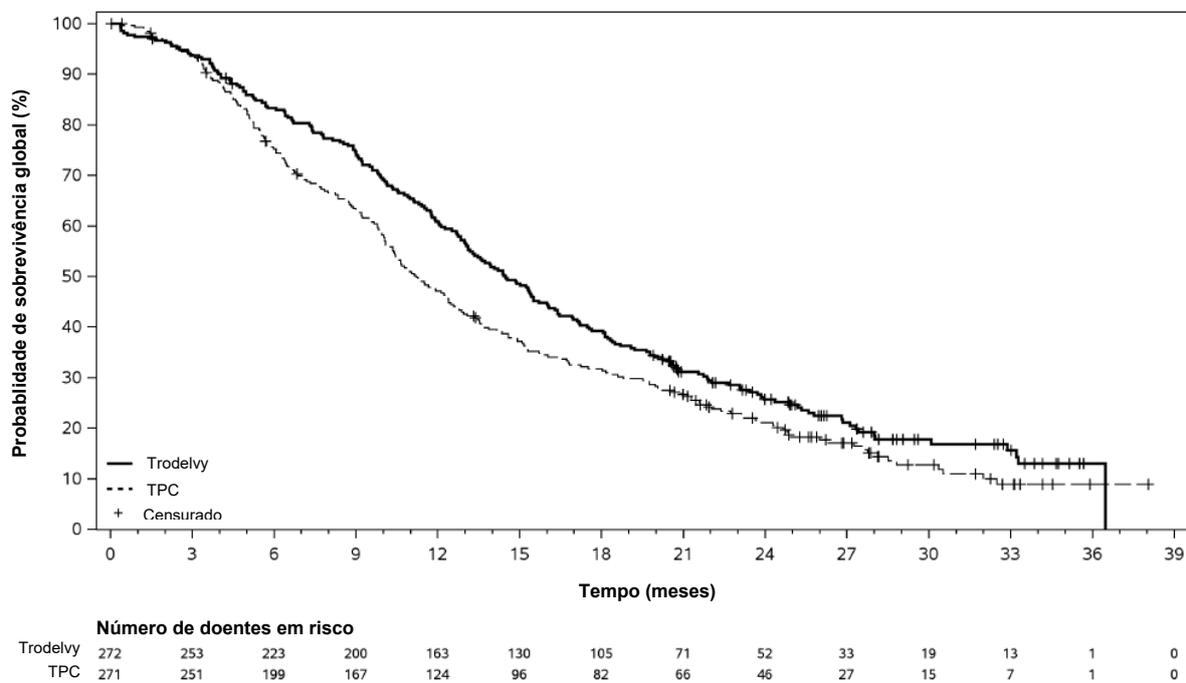


Figura 4: Sobrevivência global (data *cut-off* de 1 de dezembro de 2022)



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 ASCENT 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 5.

Tabela 5: 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]	242000 (22%)	91 (65%)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/ml]	5560000 (24%)	2730 (41%)

C_{max}: concentração serológica máxima

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

Distribuição

Com base em análises farmacocinéticas na população, o volume de distribuição em estado estacionário de sacituzumab govitecano foi de 3,58 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 0,128 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 = 789) não identificaram um efeito da idade, raça e compromisso renal ligeiro ou moderado 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 grave ou doença renal terminal (ClCr < 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 = 257) e em doentes com função hepática normal (bilirrubina e AST ≤ LSN; n = 526).

A exposição a sacituzumab govitecano e SN-38 livre é desconhecida em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

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, poliolefina (polipropileno e/ou polietileno) ou acetato-vinilo de etileno. 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. 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.
- 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

- Administre Trodelvy na forma de perfusão intravenosa. Proteja o saco de perfusão da luz.
- 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.
- 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

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia km 65,561
04013 Latina Scalo (LT)
Itália

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
Co. Cork, T45 DP77
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Trodely 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão
sacituzumab govitecano

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

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.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido 2-(*N*-morfolino)etanossulfônico (MES), polissorbato 80, trealose di-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/21/1592/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Trodely 200 mg pó para concentrado
sacituzumab govitecano
Via IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg

10 mg/ml após reconstituição

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Trodely 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão sacituzumab govitecano

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Trodely e para que é utilizado

Trodely é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa sacituzumab govitecano. Uma parte do medicamento é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente a uma proteína existente na superfície das células do cancro da mama chamada Trop-2. A outra parte ativa de Trodely é a SN-38, uma substância que pode matar células cancerosas. Depois de o medicamento se ligar às células cancerosas, a SN-38 entra nas células cancerosas e elimina-as, ajudando assim a combater o seu cancro.

Trodely é usado para tratar um tipo de cancro da mama em adultos chamado cancro da mama triplo negativo (CMTN). Trodely só deve ser usado depois dos doentes terem sido tratados com, pelo menos, dois outros tratamentos para o seu cancro, incluindo, pelo menos, um tratamento para o cancro localmente avançado ou metastizado.

Trodely é usado para tratar um tipo de cancro da mama em adultos chamado cancro da mama com recetor hormonal positivo (HR+), recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-). Trodely só deve ser usado depois dos doentes terem sido tratados com um tratamento que inclua um tratamento hormonal para o cancro e, pelo menos, dois outros tratamentos adicionais para o cancro localmente avançado ou metastizado.

O medicamento é usado quando não é possível remover o cancro com cirurgia porque o cancro alastrou para áreas fora da mama (localmente avançado) ou para outros sítios no corpo (metastizado).

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver questões sobre como Trodely atua ou porque é que este medicamento lhe foi prescrito.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser dado Trodelvy

Não lhe pode ser dado Trodelvy se tem **alergia a sacituzumab govitecano** ou a qualquer outro **componente** deste medicamento (indicados na secção 6). Se acha que pode ter alergia, consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Reações relacionadas com a perfusão

Trodelvy é dado gota a gota numa veia. Algumas pessoas poderão desenvolver reações relacionadas com a perfusão que podem ser graves ou potencialmente fatais. **Procure assistência médica urgente** se tiver algum dos seguintes sinais e sintomas de **reações relacionadas com a perfusão**:

- prurido
- surto repentino de placas ou saliências vermelho-pálido inchadas (pápulas) na pele
- febre
- calafrios intensos repentinos acompanhados de uma sensação de frio
- sudorese excessiva
- dificuldades da respiração e sibilos
- dor no peito, palpitações no coração

O seu médico poderá dar-lhe medicamentos antes de Trodelvy para ajudar a aliviar os sintomas. Durante cada perfusão e 30 minutos após a mesma, será cuidadosamente monitorizado/a quanto a estes sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão. O seu médico irá reduzir a taxa de perfusão ou pará-la se desenvolver uma reação relacionada com a perfusão grave.

Neutropenia

Este medicamento pode causar neutropenia, uma condição em que há um número muito baixo de neutrófilos no seu sangue, o que aumenta o risco de infeções. Estas infeções podem ser graves, potencialmente fatais e podem levar à morte. **Procure assistência médica urgente** se tiver os seguintes sinais e sintomas de **neutropenia ou infeções**:

- febre (uma temperatura de 38,5 °C ou superior)
- arrepios ou suores
- dor de garganta, feridas na boca ou dor de dentes
- dor de estômago
- dor perto do ânus
- dor ou ardor ao urinar, ou urinar mais vezes
- diarreia ou feridas à volta do ânus
- uma tosse ou dificuldade em respirar

O seu médico irá colher amostras de sangue para monitorizar os níveis de neutrófilos no seu sangue. Não lhe será dado Trodelvy se os neutrófilos estiverem abaixo de um certo nível no Dia 1 ou no Dia 8 de qualquer ciclo do tratamento.

O seu médico irá ajustar a quantidade de medicamento que lhe é dado se tiver neutropenia grave.

Diarreia

Procure assistência médica urgente se sofrer de **diarreia grave** enquanto está a receber Trodelvy. O seu tratamento com Trodelvy será adiado até a sua diarreia melhorar. Ser-lhe-á dada loperamida para tratar a sua diarreia, desde que não tenha uma infeção. Se for apropriado, também ser-lhe-ão dados fluidos.

O seu médico também poderá dar-lhe um medicamento, tal como a atropina, para ajudar com as câibras do estômago, diarreia e saliva excessiva na boca antes da sua próxima perfusão de tratamento. A sua diarreia pode levar a desidratação e lesão renal súbita. Fale com o seu médico se apresentar urina de cor escura ou diminuição do volume de urina.

Náuseas e vômitos

Este medicamento pode causar náuseas e vômitos. **Procure assistência médica urgente** se sofrer de **náuseas e vômitos** graves enquanto está a receber Trodelvy.

O seu médico irá dar-lhe alguns medicamentos antes da sua terapêutica para o cancro, bem como entre as sessões de perfusão, para ajudar a aliviar as náuseas e os vômitos. **Não lhe será dado** Trodelvy se tiver **náuseas e vômitos graves**, e apenas lhe será dado Trodelvy quando os sintomas tiverem sido controlados.

Doentes que têm o gene UGT1A1*28

Alguns doentes são mais propensos a ter certos efeitos indesejáveis causados pelo medicamento devido à sua constituição genética. Se tiver o gene UGT1A1*28, o seu corpo degrada o medicamento mais lentamente. Isto significa que tem maior propensão para desenvolver certos efeitos indesejáveis (tais como neutropenia com ou sem febre e baixo nível de glóbulos vermelhos (anemia)), em comparação com as pessoas que não têm este gene. Estes doentes serão cuidadosamente acompanhados pelo respetivo médico.

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser dado Trodelvy se:

- tiver problemas de fígado
- tiver problemas de rins
- for uma mulher em idade fértil (ver “Gravidez”, “Contraceção masculina e feminina” e “Amamentação”)
- estiver a tomar medicamentos para tratar outras condições (ver “Outros medicamentos e Trodelvy”)
- teve problemas depois de receber quaisquer outras perfusões no passado.

Enquanto lhe estiver a ser dado Trodelvy, o seu médico irá monitorizá-lo/a cuidadosamente quanto a efeitos indesejáveis. Se tiver efeitos indesejáveis graves, o seu médico poderá dar-lhe outros medicamentos para tratar estes efeitos indesejáveis, podendo alterar a quantidade de Trodelvy que recebe ou parar totalmente de lhe dar Trodelvy.

Ver secção 4 para obter uma lista de todos os efeitos indesejáveis possíveis relacionados com Trodelvy.

Crianças e adolescentes

Trodelvy não deve ser dado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque não há informações sobre como funciona neste grupo etário.

Outros medicamentos e Trodelvy

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar **outros medicamentos**. Alguns medicamentos poderão afetar a forma como Trodelvy atua e poderão aumentar o nível da substância ativa de Trodelvy no seu sangue, aumentando o risco de efeitos indesejáveis. Estes são:

- **propofol**, dado como anestésico em cirurgia.
- **cetoconazol**, usado para tratar infeções fúngicas.
- **inibidores da tirosina cinase**, usados para tratar o cancro (medicamentos que terminam em “nib”).

Alguns medicamentos poderão diminuir o nível da substância ativa de Trodelvy no seu sangue, diminuindo os seus efeitos:

- **carbamazepina** ou **fenitoína**, usados para tratar a epilepsia.
- **rifampicina**, usada para tratar a tuberculose.
- **ritonavir** ou **tipranavir**, usados para tratar a infeção por VIH.

Gravidez

Trodelvy **não deve ser usado** durante a gravidez porque poderá prejudicar o bebê. Informe o seu médico imediatamente se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Contraceção masculina e feminina

As mulheres que podem engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Trodelvy e até 6 meses após a última dose de Trodelvy.

Os homens com parceiras do sexo feminino que poderão engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 3 meses após a última dose de Trodelvy.

Amamentação

Não amamente durante o tratamento com Trodelvy e até 1 mês após a última dose. Desconhece-se se este medicamento passa para o leite materno e afeta o bebê.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Trodelvy poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por exemplo pode sentir tonturas, fadiga. Portanto, deve ter cuidado quando conduzir, usar ferramentas ou operar máquinas depois de lhe ser dado Trodelvy.

3. Como lhe será dado Trodelvy

Trodelvy apenas lhe será dado pelo seu médico ou por um enfermeiro com experiência no uso de terapêuticas contra o cancro.

É importante que o seu médico ou enfermeiro especializado nos seus cuidados tenha confirmado que pode tomar este medicamento através da realização de uma análise de sangue antes do tratamento.

Medicamentos dados antes do tratamento com Trodelvy

Ser-lhe-ão dados alguns medicamentos antes de receber Trodelvy para ajudar a parar as reações relacionadas com a perfusão e quaisquer náuseas e vômitos. O seu médico irá decidir que medicamentos poderá precisar e quanto tomar.

Quanto Trodelvy lhe será dado

O tratamento para o seu cancro é repetido em ciclos de 21 dias (3 semanas). A dose recomendada de Trodelvy é de **10 mg por cada quilograma do seu peso corporal** no início de cada ciclo (Dia 1 de cada ciclo) e novamente uma semana mais tarde (Dia 8 de cada ciclo).

Como lhe será dado o seu medicamento

Um médico ou enfermeiro irá dar-lhe o medicamento através de uma perfusão intravenosa (gota a gota na sua veia).

Primeira perfusão: ser-lhe-á dada a sua primeira perfusão do medicamento ao longo de 3 horas.

Segunda perfusão e perfusões subsequentes: ser-lhe-ão dadas as outras perfusões ao longo de 1 a 2 horas se a sua primeira perfusão ocorreu sem incidentes.

O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo/a durante e até 30 minutos após cada perfusão quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão.

Reações relacionadas com a perfusão

O seu médico irá reduzir a taxa de perfusão do seu medicamento se desenvolver uma reação relacionada com a perfusão. O medicamento irá ser interrompido se a reação relacionada com a perfusão for potencialmente fatal. Ver secção 2.

Dose do medicamento ao ter alguns efeitos indesejáveis

O seu médico poderá mudar ou interromper a sua dose se tiver certos efeitos indesejáveis. Ver secção 4.

Se lhe for dado mais Trodelvy do que deveria

Uma vez que a perfusão lhe é dada pelo seu médico ou por outro elemento da equipa devidamente qualificado, uma sobredosagem é improvável. Se receber inadvertidamente demasiado medicamento, o seu médico irá monitorizá-lo/a e dar-lhe tratamento adicional conforme necessário.

Se uma dose de Trodelvy for esquecida

Se se esquecer ou não comparecer à sua consulta, ligue ao seu médico ou centro de tratamento para marcar outra consulta o mais cedo possível. Não espere até à sua próxima consulta planeada. Para o tratamento ser totalmente eficaz, é muito importante não esquecer uma dose.

Se parar o tratamento com Trodelvy

Não deve parar a terapêutica de forma antecipada sem falar com o seu médico primeiro.

A terapêutica para o cancro da mama com Trodelvy normalmente exige um número de tratamentos. O número de perfusões que recebe irá depender da forma como está a responder ao tratamento. Assim, deve continuar a receber Trodelvy mesmo se vir que os seus sintomas melhoram e até o seu médico decidir que Trodelvy deve ser interrompido. Se o tratamento for interrompido demasiado cedo, os seus sintomas poderão voltar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis graves

Procure assistência médica urgente se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- **Baixa contagem dos glóbulos brancos (neutropenia)** que poderá causar os seguintes sinais e sintomas:
 - febre, que é uma temperatura corporal de 38,5 °C ou superior: isto chama-se neutropenia febril
 - arrepios ou suores
 - dor de garganta, feridas na boca ou dor de dentes
 - dor de estômago
 - dor perto do ânus ou feridas à volta do ânus
 - dor ou ardor ao urinar, ou urinar frequentemente
 - diarreia
 - uma tosse ou dificuldade em respirar
- **Diarreia** (mesmo sem outros sinais)
- **Reações de hipersensibilidade (incluindo reações relacionadas com a perfusão)** que poderão causar os seguintes sinais e sintomas:
 - lábios, língua, olhos, garganta ou cara inchados
 - inchaço ou uma erupção cutânea saliente, com sensação de comichão e vermelha

- surto de placas ou saliências vermelho-pálido inchadas (pápulas) na pele que aparecem subitamente
- febre
- um ataque repentino de calafrios intensos acompanhado de uma sensação de frio
- suor em excesso
- sibilos, aperto da garganta ou do peito, dificuldade em respirar, tonturas, sensação de desmaio, falta de ar
- dor no peito, palpitações no coração

- **Sensação de enjoo (náuseas), enjoo (vômitos)**

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Estão listados abaixo outros efeitos indesejáveis. Se algum destes efeitos se tornar grave ou sério, informe o seu médico imediatamente.

Muito frequentes (*poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- sensação de ardor ao urinar e necessidade de urinar frequente e urgente
- tosse, dor de garganta, nariz com corrimento, dores de cabeça e espirros
- falta de glóbulos vermelhos suficientes no sangue (anemia)
- baixo nível de glóbulos brancos (linfócitos ou leucócitos)
- perda de apetite
- nível de potássio ou magnésio no sangue baixo
- dificuldade em dormir
- estar com tonturas
- dificuldade em respirar
- obstipação; dor de estômago
- perda de cabelo; erupção cutânea; sensação de comichão geral
- dor nas costas; dor nas articulações
- fadiga

Frequentes (*poderão afetar até 1 em 10 pessoas*)

- calafrios, febre, desconforto geral, pele pálida ou descolorada, dificuldade em respirar devido a sobrecarga bacteriana na corrente sanguínea (sépsis)
- infecção dos pulmões (pneumonia)
- nariz entupido; dor na cara; sibilos
- tosse seca e persistente que pode levar à expetoração de catarro incolor, amarelo-acinzentado ou esverdeado
- sintomas gripais; infecção por herpes na boca
- baixo número de plaquetas que pode levar a hemorragia ou nódoa negra (trombocitopenia)
- nível alto de glicose no sangue
- diminuição da água no corpo
- baixo nível de fosfato, cálcio ou sódio no sangue
- ansiedade
- alteração no paladar
- tensão arterial baixa
- hemorragia nasal; reflexo de tosse desencadeado por corrimento mucoso na parte de trás da sua garganta
- inflamação do intestino delgado e intestino grosso (colite)
- boca dorida e inflamada; dor na parte superior do estômago; refluxo; estômago inchado
- escurecimento da pele; problema de pele tipo acne; pele seca
- dor muscular no peito; espasmos musculares
- sangue na urina; excesso de proteína na urina
- arrepios

- perda de peso
- aumento de uma enzima chamada fosfatase alcalina ou lactato desidrogenase, análises de sangue relacionada com a coagulação anormais

Raros (*poderão afetar até 1 em 100 pessoas*)

- inflamação do intestino delgado (enterite)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Trodelvy

Trodelvy será conservado por profissionais de saúde no hospital ou centro onde recebe tratamento. As indicações de conservação são as seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Após a reconstituição e diluição, se não for utilizado imediatamente, o saco de perfusão que contém a solução diluída pode ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas protegido da luz.
- Não utilize este medicamento se verificar que a solução reconstituída está turva ou apresenta alteração de cor.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trodelvy

- A substância ativa é sacituzumab govitecano. 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
- Os outros componentes são ácido 2-(*N*-morfolino)etanossulfónico (MES), polissorbato 80 e trealose di-hidratada.

Qual o aspeto de Trodelvy e conteúdo da embalagem

O medicamento é um pó para concentrado para solução para perfusão esbranquiçado a amarelado fornecido num frasco para injetáveis de vidro. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

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

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados abaixo.

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 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 dissolver durante 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 de 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, poliolefina (polipropileno e/ou polietileno) ou acetato-vinilo de etileno. 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. 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
- 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

- Administre Trodelvy na forma de perfusão intravenosa. Proteja o saco de perfusão da luz.
- 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 da luz durante a perfusão.
- 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.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO
DURANTE UM ANO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.