

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trodely 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 200 mg de sacituzumab govitecán.
Después de la reconstitución, 1 ml de solución contiene 10 mg de sacituzumab govitecán.

Sacituzumab govitecán es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido contra Trop-2. Sacituzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (hRS7 IgG1κ) que reconoce Trop-2. La molécula pequeña, SN-38, es un inhibidor de la topoisomerasa I, que se une covalentemente al anticuerpo mediante un enlazador hidrolizable. Aproximadamente 7-8 moléculas de SN-38 se unen a cada molécula de anticuerpo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Polvo de color blanquecino a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trodely en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Trodely solo debe ser prescrito y administrado a pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer y debe ser administrado en un entorno donde se disponga de unidades de reanimación completas.

Posología

La dosis recomendada de sacituzumab govitecán es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez a la semana el día 1 y el día 8 de ciclos de tratamiento de 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento preventivo

Antes de cada administración de sacituzumab govitecán, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) (ver sección 4.4).

Modificaciones de la dosis debidas a reacciones relacionadas con la perfusión

La velocidad de perfusión de sacituzumab govitecán se debe reducir o se debe interrumpir la perfusión si el paciente presenta una reacción relacionada con la perfusión. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con sacituzumab govitecán si se producen reacciones relacionadas con la perfusión potencialmente mortales (ver sección 4.4).

Modificaciones de la dosis debidas a reacciones adversas

Las modificaciones de la dosis para manejar las reacciones adversas de sacituzumab govitecán se describen en la Tabla 1. La dosis de sacituzumab govitecán no se debe volver a aumentar después de que se haya realizado una reducción de la dosis debida a reacciones adversas.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas debidas a reacciones adversas

Reacción adversa	Aparición	Modificación de la dosis
Neutropenia grave		
Neutropenia de grado 4 ≥ 7 días, O Neutropenia febril de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$ y fiebre $\geq 38,5$ °C), O En el momento del tratamiento programado, neutropenia de grado 3-4 que retrasa la administración 2 o 3 semanas hasta la recuperación a \leq grado 1	Primera	Administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF, por sus siglas en inglés)
	Segunda	Reducción de dosis del 25 %
	Tercera	Reducción de dosis del 50 %
	Cuarta	Suspender el tratamiento
En el momento del tratamiento programado, neutropenia de grado 3-4 que retrasa la administración más de 3 semanas hasta la recuperación a \leq grado 1	Primera	Suspender el tratamiento
Toxicidad no neutropénica grave		
Toxicidad no hematológica de grado 4 de cualquier duración, O Cualquier náusea, vómito o diarrea de grado 3-4 debido al tratamiento que no está controlado con antieméticos y antidiarreicos, U Otra toxicidad no hematológica de grado 3-4 que persiste > 48 horas a pesar de un tratamiento médico óptimo, O En el momento del tratamiento programado, toxicidad hematológica no neutropénica o no hematológica de grado 3-4, que retrasa la administración 2 o 3 semanas hasta la recuperación a \leq grado 1	Primera	Reducción de dosis del 25 %
	Segunda	Reducción de dosis del 50 %
	Tercera	Suspender el tratamiento
En caso de toxicidad hematológica no neutropénica o no hematológica de grado 3-4, náuseas de grado 3 o vómitos de grado 3-4, que no se recuperan hasta \leq grado 1 en 3 semanas	Primera	Suspender el tratamiento

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. Los datos de sacituzumab govitecán en pacientes ≥ 75 años de edad son limitados.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra sacituzumab govitecán a pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina $\leq 1,5$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST]/alanina aminotransferasa [ALT] < 3 LSN).

No se ha establecido la seguridad de sacituzumab govitecán en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Sacituzumab govitecán no se ha estudiado en pacientes con bilirrubina en suero $> 1,5$ LSN, o AST o ALT > 3 LSN en pacientes sin metástasis en hígado, o AST o ALT > 5 LSN, en pacientes con metástasis en hígado. Se debe evitar el uso de sacituzumab govitecán en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial cuando se administra sacituzumab govitecán a pacientes con insuficiencia renal leve.

Sacituzumab govitecán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada, insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina $[ClCr] \leq 15$ ml/min).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de sacituzumab govitecán en niños de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Sacituzumab govitecán es solo para vía intravenosa. Se debe administrar como perfusión intravenosa, no como inyección intravenosa o bolo.

Primera perfusión: la perfusión se debe administrar durante un período de 3 horas.

Perfusiones posteriores: la perfusión se debe administrar durante un período de 1 a 2 horas si se toleraron las perfusiones anteriores.

Se debe mantener en observación a los pacientes durante cada perfusión y durante al menos 30 minutos después de cada perfusión para detectar signos o síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Neutropenia

Sacituzumab govitecán puede causar neutropenia grave o potencialmente mortal (ver sección 4.8). Sacituzumab govitecán no se debe administrar si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a $1.500/mm^3$ el día 1 de cualquier ciclo o si el recuento de neutrófilos es inferior a $1.000/mm^3$ el día 8 de cualquier ciclo. Por lo tanto, se recomienda que se controlen los recuentos celulares sanguíneos de los pacientes según esté clínicamente indicado durante el tratamiento. Sacituzumab govitecán no se debe administrar en caso de fiebre neutropénica. Es posible que se requiera tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y modificaciones de la dosis debido a neutropenia grave (ver secciones 4.2 y 4.8).

Diarrea

Sacituzumab govitecán puede causar diarrea grave (ver sección 4.8). Sacituzumab govitecán no se debe administrar en caso de diarrea de grado 3-4 en el momento del tratamiento programado y el tratamiento solo debe continuar cuando se resuelva a \leq grado 1 (ver secciones 4.2 y 4.8). Al inicio de la diarrea, y si no se puede identificar una causa infecciosa, se debe iniciar el tratamiento con loperamida. También se pueden utilizar medidas de soporte adicionales (por ejemplo, sustitución de líquidos y electrolitos) según esté clínicamente indicado.

Los pacientes que presenten una respuesta colinérgica excesiva al tratamiento con sacituzumab govitecán (p. ej., calambres abdominales, diarrea, salivación, etc.) pueden recibir el tratamiento adecuado (p. ej., atropina) en tratamientos posteriores con sacituzumab govitecán.

Hipersensibilidad

Sacituzumab govitecán puede causar hipersensibilidad grave o potencialmente mortal (ver sección 4.8). Se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con sacituzumab govitecán y el uso de sacituzumab govitecán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sacituzumab govitecán (ver sección 4.3).

Se recomienda el tratamiento previo a la perfusión, incluyendo antipiréticos, bloqueantes H1 y H2 o corticoesteroides (p. ej., 50 mg de hidrocortisona o equivalente, por vía oral o intravenosa), para los pacientes que reciben sacituzumab govitecán. Se debe mantener en observación estrecha a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la perfusión durante cada perfusión de sacituzumab govitecán y durante al menos 30 minutos después de terminar cada perfusión. La velocidad de perfusión de sacituzumab govitecán se debe reducir o se debe interrumpir la perfusión si el paciente presenta una reacción relacionada con la perfusión. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con sacituzumab govitecán si se producen reacciones relacionadas con la perfusión potencialmente mortales (ver sección 4.2).

Náuseas y vómitos

Sacituzumab govitecán es emetógeno (ver sección 4.8). Se recomienda el tratamiento preventivo antiemético con dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 [5-HT₃] o un antagonista del receptor de neurocinina-1 [NK-1], así como con otros medicamentos según se indique) para prevenir las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ).

Sacituzumab govitecán no se debe administrar en caso de náuseas de grado 3 o vómitos de grado 3-4 en el momento de la administración programada del tratamiento y el tratamiento solo debe continuar con medidas de soporte adicionales cuando se resuelva a \leq grado 1 (ver sección 4.2). También se pueden utilizar antieméticos y medidas de soporte adicionales según esté clínicamente indicado. Se deben entregar medicamentos para llevar a casa con instrucciones claras, a todos los pacientes para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos.

Uso en pacientes con actividad reducida de la UGT1A1

SN-38 (la fracción de molécula pequeña de sacituzumab govitecán) se metaboliza a través de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Las variantes genéticas del gen UGT1A1, tales como el alelo UGT1A1*28, dan lugar a una actividad enzimática reducida de la UGT1A1. Las personas homocigotas para el alelo UGT1A1*28 tienen potencialmente un mayor riesgo de presentar neutropenia, neutropenia febril y anemia y pueden tener un mayor riesgo de presentar otras reacciones adversas tras el inicio del tratamiento con sacituzumab govitecán (ver sección 4.8). Aproximadamente el 20 % de la población de raza negra, el 10 % de la población de raza blanca y el 2 % de la población de Asia oriental son homocigotos para el alelo UGT1A1*28. En determinadas poblaciones pueden estar presentes alelos de función reducida distintos de UGT1A1*28. Los pacientes con actividad reducida conocida de UGT1A1 deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones adversas.

Cuando se desconozca este dato, no se requerirán pruebas del estado de UGT1A1 porque el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las modificaciones de dosis recomendadas, será el mismo para todos los pacientes.

Toxicidad embriofetal

Basado en su mecanismo de acción, sacituzumab govitecán puede causar teratogenia y letalidad embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada. Sacituzumab govitecán contiene un componente genotóxico, SN-38, y se dirige a las células que se dividen rápidamente. Se debe informar a las mujeres embarazadas y en edad fértil del riesgo potencial para el feto. Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con sacituzumab govitecán (ver sección 4.6).

Sodio

Este medicamento se preparará adicionalmente para su administración con una solución que contiene sodio (ver sección 6.6) y esto se debe tener en cuenta respecto a la ingesta total diaria de sodio del paciente de todas las fuentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Se prevé que los inhibidores o inductores de la UGT1A1 aumenten o disminuyan la exposición a SN-38, respectivamente.

Inhibidores de la UGT1A1

La administración concomitante de sacituzumab govitecán con inhibidores de la UGT1A1 puede aumentar la incidencia de reacciones adversas debido al posible aumento de la exposición sistémica a SN-38. Sacituzumab govitecán se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la UGT1A1 (por ejemplo, propofol, ketoconazol, inhibidores de la actividad tirosina quinasa del receptor EGFR).

Inductores de la UGT1A1

La exposición a SN-38 puede reducirse sustancialmente en pacientes que reciben de forma concomitante inductores de la enzima UGT1A1. Sacituzumab govitecán se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben inductores de la UGT1A1 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, ritonavir, tipranavir).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis.

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con sacituzumab govitecán y durante 3 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de sacituzumab govitecán en mujeres embarazadas. Sin embargo, basado en su mecanismo de acción, sacituzumab govitecán puede causar teratogenia y letalidad embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Sacituzumab govitecán contiene un componente genotóxico, SN-38, y se dirige a las células que se dividen rápidamente. No debe utilizarse sacituzumab govitecán durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con sacituzumab govitecán.

Debe verificarse el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con sacituzumab govitecán.

Las mujeres que se queden embarazadas deben informar inmediatamente a su médico.

Lactancia

Se desconoce si sacituzumab govitecán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con sacituzumab govitecán y durante 1 mes después de la última administración.

Fertilidad

Según los resultados en animales, sacituzumab govitecán puede afectar la fertilidad en mujeres con potencial reproductivo (ver sección 5.3). No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de sacituzumab govitecán sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sacituzumab govitecán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, por ejemplo, mareo, fatiga (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con sacituzumab govitecán fueron: diarrea (64,5 %), náuseas (64,2 %), neutropenia (64,2 %), fatiga (52,5 %), alopecia (44,3 %), anemia (43,2 %), vómitos (38,0 %), estreñimiento (36,3 %), apetito disminuido (28,1 %), tos (22,7 %) y dolor abdominal (20,8 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con sacituzumab govitecán fueron neutropenia febril (4,5 %) y diarrea (3,6 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior más frecuentes fueron neutropenia (49,5 %), leucopenia (12,0 %), diarrea (10,7 %), anemia (10,1 %), neutropenia febril (6,6 %), fatiga (5,2 %), hipofosfatemia (5,2 %), náuseas (4,1 %) y vómitos (3,0 %).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de sacituzumab govitecán se obtiene de los datos agrupados de dos estudios clínicos en los que participaron 366 pacientes que recibieron sacituzumab govitecán 10 mg/kg de peso corporal para el tratamiento del CMTN. La mediana de la exposición a sacituzumab govitecán en este conjunto de datos fue de 4,9 meses.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas notificadas con sacituzumab govitecán. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de las reacciones adversas debidas a todas las causas, donde una proporción de los acontecimientos para una reacción adversa puede tener otras causas distintas de sacituzumab govitecán, como la enfermedad, otros medicamentos o causas no relacionadas. La gravedad de las reacciones adversas a medicamentos se evaluó según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (CTCAE), que definen el grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = potencialmente mortal y 5 = muerte.

Se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen así: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las

reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Todos los grados de gravedad Frecuencia	Todos los grados de gravedad (%) n = 366	Grado de gravedad ≥ 3 (%) n = 366
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	15,3	1,1
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuente	13,1	0,3
Nasofaringitis	Frecuente	5,2	0,0
Sinusitis	Frecuente	4,4	0,0
Bronquitis	Frecuente	3,8	0,3
Gripe	Frecuente	2,5	0,5
Herpes oral	Frecuente	2,5	0,0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	Muy frecuente	64,2	49,5
Anemia	Muy frecuente	43,2	10,1
Leucopenia	Muy frecuente	19,4	12,0
Linfopenia	Muy frecuente	10,9	2,5
Neutropenia febril	Frecuente	6,6	6,6
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad ¹	Muy frecuente	36,6	1,9
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	Muy frecuente	28,1	1,4
Hipocalemia	Muy frecuente	16,7	2,5
Hipomagnesemia	Muy frecuente	15,0	0,3
Hiperglucemia	Muy frecuente	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Frecuente	8,7	5,2
Hipocalcemia	Frecuente	7,1	0,8
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	Muy frecuente	11,7	0,0
Ansiedad	Frecuente	6,3	0,3
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Muy frecuente	19,4	0,8
Mareo	Muy frecuente	13,7	0,0
Disgeusia	Frecuente	9,0	0,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	Muy frecuente	22,7	0,0
Rinorrea	Frecuente	6,6	0,0
Congestión nasal	Frecuente	6,0	0,0
Epistaxis	Frecuente	5,2	0,0
Disnea de esfuerzo	Frecuente	4,1	0,0
Tos productiva	Frecuente	3,8	0,0
Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores	Frecuente	2,7	0,0

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Todos los grados de gravedad Frecuencia	Todos los grados de gravedad (%) n = 366	Grado de gravedad ≥ 3 (%) n = 366
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	64,5	10,7
Náuseas	Muy frecuente	64,2	4,1
Vómitos	Muy frecuente	38,0	3,0
Estreñimiento	Muy frecuente	36,3	0,5
Dolor abdominal	Muy frecuente	20,8	2,2
Estomatitis	Frecuente	9,6	0,8
Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuente	6,8	0,3
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente	5,7	0,0
Distensión abdominal	Frecuente	5,5	0,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	Muy frecuente	44,3	0,0
Erupción	Muy frecuente	15,8	1,1
Prurito	Muy frecuente	12,0	0,0
Piel seca	Frecuente	9,0	0,0
Erupción maculopapular	Frecuente	6,8	0,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Muy frecuente	18,3	0,8
Artralgia	Muy frecuente	13,7	0,3
Dolor torácico musculoesquelético	Frecuente	6,3	0,0
Espasmos musculares	Frecuente	5,2	0,0
Trastornos renales y urinarios			
Disuria	Frecuente	4,4	0,3
Hematuria	Frecuente	2,7	0,3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	Muy frecuente	52,5	5,2
Dolor	Frecuente	7,1	0,8
Escalofríos	Frecuente	5,5	0,0
Exploraciones complementarias			
Peso disminuido	Muy frecuente	10,1	0,0
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Frecuente	8,5	1,4
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	Frecuente	4,1	0,5

1: Acontecimientos de hipersensibilidad notificados hasta el final del día después de la administración del tratamiento. Incluye acontecimientos codificados con los siguientes términos preferentes: disnea; hipotensión; rubefacción; eritema; molestia en el pecho; sibilancia; edema; urticaria; reacción anafiláctica; ulceración de la boca; exfoliación de la piel; lengua hinchada; sensación de opresión en la garganta.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neutropenia

La mediana del tiempo hasta la aparición de la neutropenia tras el inicio del primer ciclo de tratamiento fue de 15 días. La mediana de la duración de la neutropenia fue de 8 días.

Se produjo neutropenia en el 64,2 % (235/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán, incluida la neutropenia de grado 3-4 en el 49,5 % de los pacientes. La neutropenia fue el motivo de la reducción de la dosis en el 6,3 % (23/366) de los pacientes.

Se produjo neutropenia febril en el 6,6 % (24/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán. La neutropenia febril fue el motivo de la reducción de la dosis en el 1,9 % (7/366) de los pacientes.

Uso en pacientes con actividad reducida de la UGT1A1

La incidencia de neutropenia de grado 3-4 fue del 57 % (40/70) en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 47 % (115/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y del 45 % (117/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural. La incidencia de neutropenia febril de grado 3-4 fue del 19 % (13/70) en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 4 % (10/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y del 4 % (10/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural. La incidencia de anemia de grado 3-4 fue del 24 % (17/70) en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28, del 8 % (20/246) en pacientes heterocigotos para el alelo UGT1A1*28 y del 10 % (26/261) en pacientes homocigotos para el alelo de tipo natural.

Diarrea

La mediana del tiempo hasta la aparición de la diarrea tras el inicio del primer ciclo de tratamiento fue de 13 días. La mediana de la duración de la diarrea fue de 8 días.

Se produjo diarrea en el 64,5 % (236/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán. Los acontecimientos de grado 3 se produjeron en el 10,7 % (39/366) de los pacientes. Uno de 366 pacientes (< 1 %) suspendió el tratamiento debido a la diarrea. Se observó colitis neutropénica en < 1 % (1/366) de los pacientes.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad notificadas hasta el final del día siguiente a la administración se produjeron en el 36,6 % (134/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán. Se produjo hipersensibilidad de grado 3 y superior en el 1,9 % (7/366) de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad que dieron lugar a la suspensión permanente del tratamiento con sacituzumab govitecán fue del 0,3 % (1/366).

Inmunogenicidad

Los datos disponibles son limitados. Por consiguiente, no se pueden extraer conclusiones acerca de la repercusión de los anticuerpos antifármaco (AAF) que surgen durante el tratamiento sobre la eficacia y la seguridad de sacituzumab govitecán.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, dosis de hasta 18 mg/kg (aproximadamente 1,8 veces la dosis máxima recomendada de 10 mg/kg de peso corporal) dieron lugar a una mayor incidencia de neutropenia grave.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, en particular neutropenia grave, e instaurar el tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados fármaco-anticuerpo, otros anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX17.

Mecanismo de acción

Sacituzumab govitecán se une a las células cancerosas que expresan Trop 2 y se internaliza con la posterior liberación de SN-38 de un enlazador hidrolizable. SN-38 interactúa con la topoisomerasa I e impide que las roturas de cadena simple del ADN inducidas por la topoisomerasa I se ligan de nuevo. El daño resultante en el ADN conduce a la apoptosis y la muerte celular.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de sacituzumab govitecán en ASCENT (IMMU-132-05), un estudio internacional de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado llevado a cabo en 529 pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico (CMTNm) que habían recaído después de al menos dos quimioterapias previas (sin límite máximo) para el cáncer de mama. La terapia temprana adyuvante o neoadyuvante para la enfermedad más limitada fue considerada como una de las pautas posológicas previas requeridas si el desarrollo de enfermedad irresecable, localmente avanzada o metastásica ocurrió en un período de 12 meses después de terminar la quimioterapia. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con taxanos en la etapa adyuvante, neoadyuvante o avanzada, a menos que presentaran una contraindicación o fueran intolerantes a los taxanos. Se permitieron los inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) como una de las dos quimioterapias previas en los pacientes con una mutación documentada de la línea germinal BRCA1 o BRCA2.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir sacituzumab govitecán 10 mg/kg como perfusión intravenosa el día 1 y el día 8 de un ciclo de tratamiento de 21 días o el tratamiento a elección del médico (TPC, por sus siglas en inglés) que se dosificó según el área de superficie corporal y la ficha técnica autorizada. El investigador determinó el TPC antes de la aleatorización entre una de las siguientes pautas posológicas de fármaco único: eribulina (n = 139), capecitabina (n = 33), gemcitabina (n = 38) o vinorelbina (excepto si el paciente presentaba una neuropatía de grado ≥ 2 , n = 52). Los pacientes con metástasis cerebrales estables (tratados previamente, sin progresión, sin medicamentos antiepilépticos y con dosis estables de corticoesteroides durante al menos 2 semanas) fueron aptos para participar en el estudio. Las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar las metástasis cerebrales se requirieron solo para pacientes con metástasis cerebrales conocidas o sospechadas. Se excluyeron los pacientes con enfermedad de Gilbert conocida, enfermedad solamente ósea, antecedentes conocidos de angina inestable, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria crónica activa o perforación gastrointestinal (GI), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infección activa por el virus de la hepatitis B o C, que habían recibido una vacuna viva en los 30 días previos o que habían recibido previamente irinotecán.

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del estudio (es decir, MCNeg) según lo evaluado por un grupo de revisión centralizado, independiente y que no conocía la asignación del tratamiento (BICR, por sus siglas en inglés) compuesto por expertos en radiología que utiliza los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la SLP según el BICR para la población general, incluidos todos los pacientes con y sin metástasis cerebrales, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR).

El análisis principal incluyó a 235 pacientes con MCNeg en el grupo de sacituzumab govitecán y a 233 pacientes con MCNeg en el grupo de TPC. El análisis de la población general incluyó a 267 pacientes en el grupo de sacituzumab govitecán y a 262 pacientes en el grupo de TPC.

Las características demográficas y basales de la población general (n = 529) fueron: mediana de la edad de 54 años (intervalo: 27-82 años) y 81 % < 65 años; 99,6 % mujeres; 79 % de raza blanca; 12 % de raza negra; la mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue 4; el 69 % había recibido de 2 a 3 quimioterapias previas; el 31 % había recibido > 3 quimioterapias previas; el 42 % tenía

metástasis en el hígado; el 12 % presentaba o tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El 8 % eran positivos para el estado mutacional de BRCA1 o BRCA2; el estado de BRCA estuvo disponible para 339 pacientes. Al entrar en el estudio, todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (43 %) o 1 (57 %). La mediana del tiempo desde el diagnóstico del estadio 4 hasta la entrada en el estudio fue de 16,2 meses (rango: -0,4 a 202,9 meses). Las quimioterapias previas más frecuentes fueron ciclofosfamida (83 %), antraciclina (83 %) incluyendo doxorubicina (53 %), paclitaxel (78 %), carboplatino (65 %), capecitabina (67 %), gemcitabina (36 %), docetaxel (35 %) y eribulina (33 %). En general, el 29 % de los pacientes había recibido terapia previa con PD-1/PD-L1. El trece por ciento de los pacientes del grupo de sacituzumab govitecán en la población general recibieron solo una línea previa de tratamiento sistémico en el contexto metastásico.

Los resultados de eficacia en la población de MCNeg mostraron una mejora estadísticamente significativa con sacituzumab govitecán frente al TPC en la SLP y la SG con hazard ratios (HR) de 0,41 (n = 468; IC del 95 %: 0,32, 0,52; valor de p : < 0,0001) y 0,48 (n = 468; IC del 95 %: 0,38, 0,59; valor de p : < 0,0001), respectivamente. La mediana de la SLP fue de 5,6 meses vs 1,7 meses; la mediana de la SG fue de 12,1 meses vs 6,7 meses, en pacientes tratados con sacituzumab govitecán y TPC, respectivamente.

Los resultados de eficacia en la población general fueron coherentes con la población MCNeg en el análisis final pre-especificado (fecha de corte: 11 de marzo de 2020) y se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Variables de eficacia (población general) – Análisis final pre-especificado

	Análisis final pre-especificado (fecha de corte: 11 de marzo de 2020)	
	Sacituzumab govitecán n = 267	Tratamiento a elección del médico (TPC) n = 262
Supervivencia libre de progresión¹		
Número de acontecimientos (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Mediana de la SLP en meses (IC del 95 %)	4,8 (4,1;5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,43 (0,35; 0,54)	
valor de p^2	< 0,0001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Mediana de la SG en meses (IC del 95 %)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,51 (0,41; 0,62)	
valor de p^2	< 0,0001	
Tasa de respuesta global (TRG)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (%)	83 (31)	11 (4)
Odds ratio (IC del 95 %)	10,99 (5,66; 21,36)	
valor de p^3	< 0,0001	
Respuesta completa, n (%)	10 (4)	2 (1)
Respuesta parcial, n (%)	73 (27)	9 (3)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana de la DR en meses (IC del 95 %)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8, NE)

1 La SLP se define como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión radiológica de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.

2 Prueba de log-rank estratificado ajustada por factores de estratificación: número de quimioterapias previas, presencia de metástasis cerebrales conocidas al entrar en el estudio y región.

3 Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

IC = intervalo de confianza

En un análisis de eficacia actualizado (cierre final de la base de datos a fecha de 25 de febrero de 2021), los resultados fueron coherentes con el análisis final pre-especificado. La mediana de la SLP según el BICR fue de 4,8 meses vs 1,7 meses en pacientes tratados con sacituzumab govitecán y TPC, respectivamente (HR de 0,41: IC del 95 %: 0,33; 0,52). La mediana de la SG fue de 11,8 meses vs 6,9 meses, respectivamente (HR de 0,51: IC del 95 %: 0,42; 0,63). Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP según el BICR y la SG actualizadas se presentan en las Figuras 1 y 2.

Figura 1: Supervivencia libre de progresión (población general; cierre final de la base de datos a fecha de 25 de febrero de 2021) según el BICR

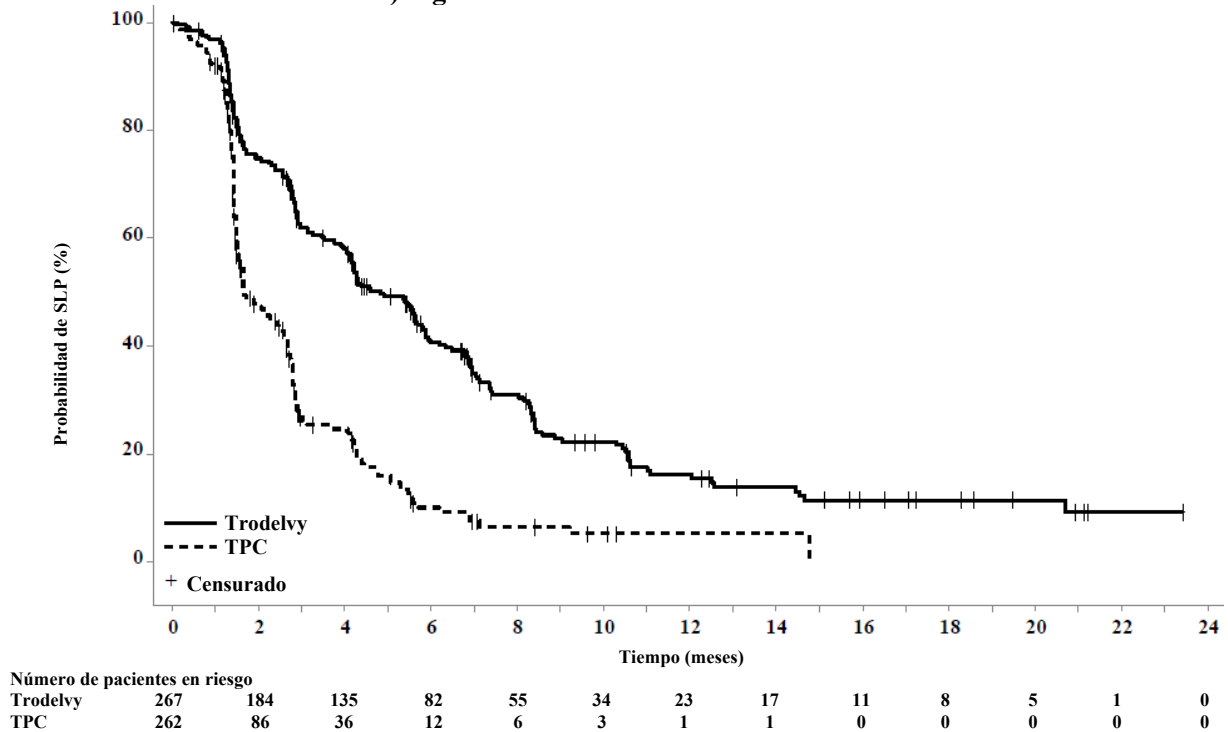
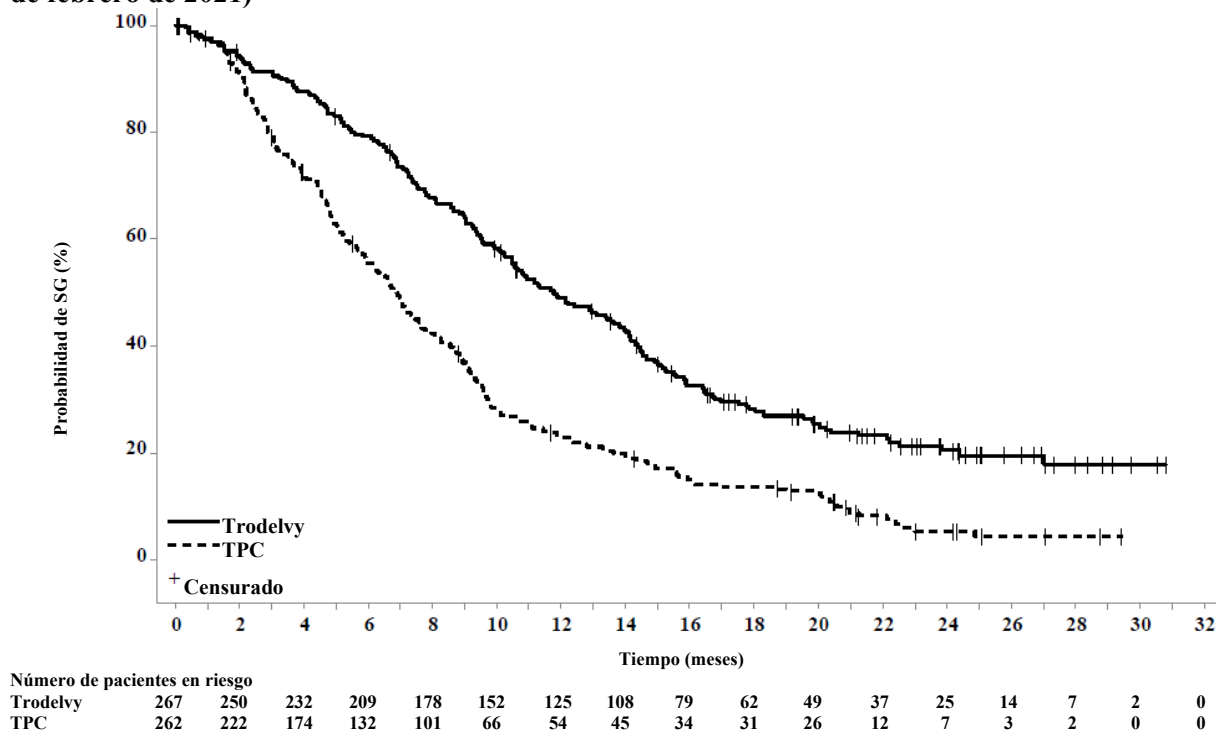


Figure 2: Supervivencia global (población general; cierre final de la base de datos a fecha de 25 de febrero de 2021)



Análisis de subgrupos

En los análisis de subgrupos, las mejorías en la SLP y la SG en pacientes tratados con sacituzumab govitecán en comparación con TPC fueron coherentes en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la edad, la raza, el estado de BRCA, el número total de tratamientos sistémicos previos (2 y >2, 2-3 y >3) y en el contexto metastásico (1 y >1), tratamiento previo con antraciclina o PDL1 y metástasis en el hígado.

Metástasis cerebral

Un análisis exploratorio de la SLP y la SG en pacientes con metástasis cerebrales estables, tratadas previamente mostró un HR estratificado de 0,65 (n = 61; IC del 95 %: 0,35, 1,22); y 0,87 (n = 61; IC del 95 %: 0,47; 1,63), respectivamente. La mediana de la SLP fue de 2,8 meses vs 1,6 meses; la mediana de la SG fue de 6,8 meses vs 7,5 meses, en pacientes tratados con sacituzumab govitecán y TPC, respectivamente.

Expresión de Trop-2

Se realizaron análisis de subgrupos adicionales para evaluar la eficacia según los niveles de expresión de Trop-2 tumoral y los resultados fueron coherentes para los diferentes métodos de medida utilizados. En pacientes con niveles bajos de Trop-2 utilizando el índice H de la membrana por cuartiles, se demostró el beneficio de sacituzumab govitecán sobre TPC tanto para la SLP (HR de 0,64; IC del 95 %: 0,37; 1,11) como para la SG (HR de 0,71; IC del 95 %: 0,42; 1,21).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sacituzumab govitecán en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento del cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética sérica de sacituzumab govitecán y SN-38 en el estudio IMMU-132-05 en una población de pacientes con CMTNm que recibieron sacituzumab govitecán como fármaco único a

una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. Los parámetros farmacocinéticos de sacituzumab govitecán y SN-38 libre se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de los parámetros FC medios (CV%) de sacituzumab govitecán y SN-38 libre

	Sacituzumab govitecán	SN-38 libre
$C_{m\acute{a}x}$ [ng/ml]	240.000 (22,2 %)	90,6 (65,0 %)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5.340.000 (23,7 %)	2.730 (41,1 %)

$C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática máxima

AUC_{0-168} : área bajo la curva de la concentración plasmática durante 168 horas

Distribución

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la distribución central del volumen de sacituzumab govitecán fue de 2,96 l.

Eliminación

La semivida media de sacituzumab govitecán y SN-38 libre fue de 15,3 y 19,7 horas, respectivamente. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de sacituzumab govitecán fue de 0,14 l/h.

Metabolismo

No se han realizado estudios de metabolismo con sacituzumab govitecán.

La SN-38 (la fracción de molécula pequeña de sacituzumab govitecán) se metaboliza a través de la UGT1A1.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos en pacientes tratados con sacituzumab govitecán (n = 527) no identificaron un efecto de la edad, la raza o la insuficiencia renal leve sobre la farmacocinética de sacituzumab govitecán.

Insuficiencia renal

Se sabe que la eliminación renal contribuye mínimamente a la excreción de SN-38, la fracción de molécula pequeña de sacituzumab govitecán. No hay datos sobre la farmacocinética de sacituzumab govitecán en pacientes con insuficiencia renal moderada, insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal ($ClCr \leq 15$ ml/min).

Insuficiencia hepática

La exposición a sacituzumab govitecán es similar en pacientes con insuficiencia hepática leve ($bilirrubina \leq LSN$ y $AST > LSN$, o $bilirrubina > 1,0$ a $< 1,5 LSN$ y AST de cualquier nivel; n = 59) y pacientes con función hepática normal ($bilirrubina$ o $AST < LSN$; n = 191).

Se desconoce la exposición a sacituzumab govitecán en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La exposición a SN-38 puede estar elevada en estos pacientes debido a la disminución de la actividad hepática de la UGT1A1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

SN-38 fue clastogénica en una prueba de micronúcleos de células de mamífero *in vitro* en células de ovario de hámster chino y no fue mutagénica en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) *in vitro*.

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, la administración intravenosa de sacituzumab govitecán causó atrofia del endometrio, hemorragia uterina, atresia folicular aumentada del ovario y atrofia de las células epiteliales vaginales a dosis ≥ 60 mg/kg (1,9 veces la dosis recomendada en humanos de 10 mg/kg basada en la escala alométrica por peso corporal).

Los datos de los estudios preclínicos del nuevo excipiente MES no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad y genotoxicidad a dosis repetidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido 2-(*N*-morfolino) etano sulfónico (MES)
Polisorbato 80 (E433)
Dihidrato de trehalosa

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Después de la reconstitución

La solución reconstituída debe usarse inmediatamente para preparar la solución diluida para perfusión. Si no se utiliza inmediatamente, la bolsa de perfusión que contiene la solución diluida puede conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta 24 horas protegida de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 50 ml de vidrio transparente de tipo I, incoloro, con un tapón de butilo elastomérico y sellado con una tapa de aluminio *Flip-off* que contiene 200 mg de sacituzumab govitecán.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Trodelvy es un medicamento citotóxico. Deben seguirse los procedimientos especiales de manipulación y eliminación correspondientes.

Reconstitución

- Calcule la dosis requerida (mg) de Trodelvy en función del peso corporal del paciente al comienzo de cada ciclo de tratamiento (o con mayor frecuencia si el peso corporal del paciente cambió en más del 10 % desde la administración anterior).
- Deje que el número necesario de viales alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en cada vial. La concentración resultante será de 10 mg/ml.
- Agite suavemente los viales y deje que se disuelvan durante un periodo de tiempo de hasta 15 minutos. No los agite. Se debe inspeccionar visualmente el producto para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. La solución no debe tener partículas visibles y debe ser transparente y amarilla. No utilice la solución reconstituida si está turbia o presenta cambios de color.
- Utilícela inmediatamente para preparar una solución diluida para perfusión.

Dilución

- Calcule el volumen necesario de la solución reconstituida necesaria para obtener la dosis adecuada según el peso corporal del paciente.
- Determine el volumen final de la solución para perfusión para administrar la dosis adecuada en un rango de concentración de sacituzumab govitecán de 1,1 mg/ml a 3,4 mg/ml.
- Extraiga y deseche el volumen de la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión final equivalente al volumen necesario de la solución reconstituida.
- Extraiga la cantidad calculada de solución reconstituida del(de los) vial(es) utilizando una jeringa. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el(los) vial(es).
- Para minimizar la formación de espuma, inyecte lentamente el volumen necesario de solución reconstituida en una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo, polipropileno o copolímero de etileno/propileno. No agite el contenido.
- Si es necesario, ajuste el volumen en la bolsa de perfusión según sea necesario con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), para obtener una concentración de 1,1 mg/ml a 3,4 mg/ml (el volumen total no debe superar los 500 ml). Solo se debe utilizar la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), ya que no se ha determinado la estabilidad del producto reconstituido con otras soluciones para perfusión.
- Para pacientes cuyo peso corporal exceda los 170 kg, divida la dosis total de Trodelvy en partes iguales entre dos bolsas de perfusión de 500 ml y perfunda de manera secuencial durante 3 horas en la primera perfusión y durante 1-2 horas en las perfusiones posteriores.
- Si no se utiliza inmediatamente, la bolsa de perfusión que contiene la solución diluida puede almacenarse refrigerada entre 2 °C y 8 °C durante un periodo de tiempo máximo de 24 horas protegida de la luz. No congelar. Después de la refrigeración, administre la solución diluida a temperatura ambiente hasta 25 °C en las 8 horas siguientes (incluido el tiempo de perfusión).

Administración

- La bolsa de perfusión se debe cubrir durante la administración al sujeto hasta que se termine dicha administración. No es necesario cubrir el tubo de perfusión ni utilizar un tubo que proteja de la luz durante la perfusión.
- Administre Trodelvy como perfusión intravenosa. Proteja la bolsa de perfusión de la luz.
- Se puede utilizar una bomba de perfusión.
- No mezcle Trodelvy ni lo administre como perfusión con otros medicamentos.
- Una vez terminada la perfusión, enjuague la línea intravenosa con 20 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1592/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/noviembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.