

Datroway[®]

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DATROWAY®

datopotamabe deruxtecana

APRESENTAÇÕES

DATROWAY® 100 mg, pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg de pó liofilizado de datopotamabe deruxtecana para solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa após reconstituição e diluição.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

DATROWAY® 100mg

Substância ativa: cada frasco-ampola de uso único contém 100 mg de pó liofilizado de datopotamabe deruxtecana para solução injetável, para reconstituição com 5 mL (20 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama

Câncer de mama triplo-negativo (CMTN)

DATROWAY® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo-negativo (CMTN), irresssecável ou metastático, que não sejam candidatos à terapia com inibidores PD-1/PD-L1 (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo

DATROWAY® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama irresssecável ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo, HER2 negativo (IHC 0, IHC 1+ ou IHC2+/ISH-) que já tenham recebido terapia endócrina e pelo menos uma linha de quimioterapia para doença irresssecável ou metastática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama

Câncer de mama triplo-negativo

TROPION-Breast02 (NCT05374512)

A eficácia do DATROWAY® foi avaliada no estudo TROPION-Breast02, um estudo multicêntrico, aberto e randomizado com 644 pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN) irresssecável ou metastático que não haviam recebido quimioterapia ou outra terapia sistêmica oncológica para câncer de mama irresssecável ou metastático.

Pacientes com doença metastática *de novo* ou recorrente foram incluídos; pacientes com qualquer intervalo de tempo entre o tratamento prévio para câncer de mama em estágio inicial e a recorrência eram elegíveis para o estudo.

Os pacientes não deveriam ser candidatos à terapia com inibidores de PD-1/PD-L1, definida como tumor PD-L1 negativo ou tumor PD-L1 positivo e o paciente deveria apresentar:

- recidiva do câncer de mama após terapia prévia com inibidor de PD-1/PD-L1 para doença em estágio inicial, ou
- comorbidades que impediam a terapia com inibidor de PD-1/PD-L1, ou
- ausência de acesso regulatório à terapia com inibidor de PD-1/PD-L1.

Pacientes com metástases cerebrais estáveis foram incluídos no estudo. Foram excluídos do estudo pacientes com histórico de DPI/pneumonite que exigisse tratamento com esteroides, DPI/pneumonite em curso ou doença da córnea clinicamente significativa na triagem. Pacientes com status de desempenho ECOG >1 também foram excluídos.

Um total de 644 pacientes foram randomizados 1:1 para receber DATROWAY® 6 mg/kg (N=323) por infusão intravenosa a cada 3 semanas ou quimioterapia à escolha do médico (N=321, paclitaxel 27,7%, nab-paclitaxel 54,2%, capecitabina 2,2%, eribulina 11,2% ou carboplatina 4,7%) até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A escolha da quimioterapia foi baseada no uso prévio de taxano pelo paciente e no histórico de intervalo livre de doença (DFI). A randomização foi estratificada por região geográfica (Estados Unidos, Canadá e Europa ou resto do mundo), *status* PD-L1 (positivo ou negativo) e histórico de DFI (*de novo* ou ≤12 meses ou >12 meses). DFI foi definido como o tempo entre a conclusão do tratamento com intenção curativa (data da cirurgia do tumor primário da mama ou data da última dose de terapia sistêmica oncológica [não incluindo terapia endócrina], o que ocorrer por último) e a primeira recorrência documentada local ou à distância (por biópsia ou imagem). A radioterapia adjuvante não foi considerada tratamento com intenção curativa para determinação do DFI.

Os desfechos primários duplos foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP), avaliado por BICR com base no RECIST v.1.1, e Sobrevida Global (SG). Os desfechos secundários incluíram Taxa de Resposta Objetiva (TRO), Duração da Resposta (DOR) e Taxa de Controle da Doença (DCR).

Os dados demográficos iniciais e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 56 anos (variação: 23-85), 24,8% tinham ≥65 anos e 99,7% eram do sexo feminino; 44,1% eram brancos, 4,2% negros ou afro-americanos, 43,8% asiáticos e 15,1% de etnia hispânica/latina; 58,5% tinham ECOG PS 0 e 41,5% ECOG PS 1; 75,5% tinham doença visceral, 29,7% metástases hepáticas e 9,9% metástases cerebrais estáveis no momento da randomização.

89,8% dos pacientes tinham doença PD-L1 negativa e 9,8% doença PD-L1 positiva. 34,0% tinham doença metastática *de novo*. O DFI foi ≤12 meses em 20,7% dos pacientes e >12 meses em 45,3%. O DFI foi ≤6 meses em 15,2% dos pacientes.

O estudo atingiu seus desfechos primários duplos e demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante em SLP e SG nos pacientes randomizados para DATROWAY® em comparação à quimioterapia.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 1 e na Figura 1 e na Figura 2.

Tabela 1: Resultados de Eficácia em TROPION-Breast02

Parâmetro de Eficácia	DATROWAY® (n=323)	Quimioterapia (n=321)
Sobrevida Livre de Progressão por BICR		

Número de eventos (%)	199 (61,6)	209 (65,1)
Mediana, meses (IC 95%)	10,8 (8,6; 13,0)	5,6 (5,0; 7,0)
Hazard ratio (IC 95%)	0,57 (0,47; 0,69)	
Valor de p ^a	< 0,0001	
Sobrevida Global		
Número de eventos (%)	168 (52,0)	181 (56,4)
Mediana, meses (IC 95%)	23,7 (19,8; 25,6)	18,7 (16,0; 21,8)
Hazard ratio (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor de p ^b	0,0291	
Taxa de Resposta Objetiva por BICR		
n (%)	202 (62,5)	94 (29,3)
IC 95%	57,3; 68,0	23,7; 33,7
Melhor Taxa de Resposta Objetiva por BICR		
Resposta Completa n (%)	29 (9,0)	8 (2,5)
Resposta Parcial n (%)	173 (53,6)	86 (26,8)
Doença Estável n (%) ^c	72 (22,3)	125 (38,9)
Duração da Resposta por BICR		
Mediana, meses (IC 95%)	12,3 (9,1; 15,9)	7,1 (5,6; 8,9)
Taxa de Controle da Doença por BICR ^d		
n (%)	270 (83,6)	192 (59,8)

^a Limite pré-definido do valor p foi de 0.01.

^b Limite pré-definido do valor p foi de 0,0499.

^c Doença estável registrada ≥ 5 semanas após a randomização.

^d A taxa de controle da doença às 12 semanas foi definida como a porcentagem de participantes que apresentam resposta completa ou resposta parcial ou que demonstraram doença estável por pelo menos 11 semanas após a randomização sem terapia oncológica subsequente, conforme o RECIST v.1.1.

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de SLP por BICR em TROPION-Breast02

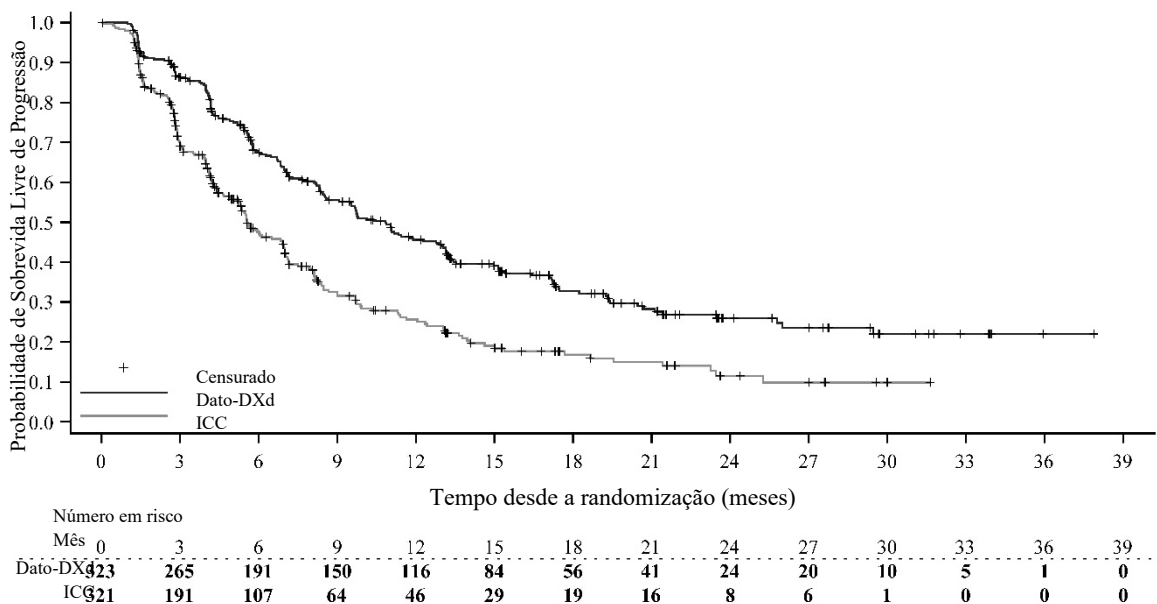
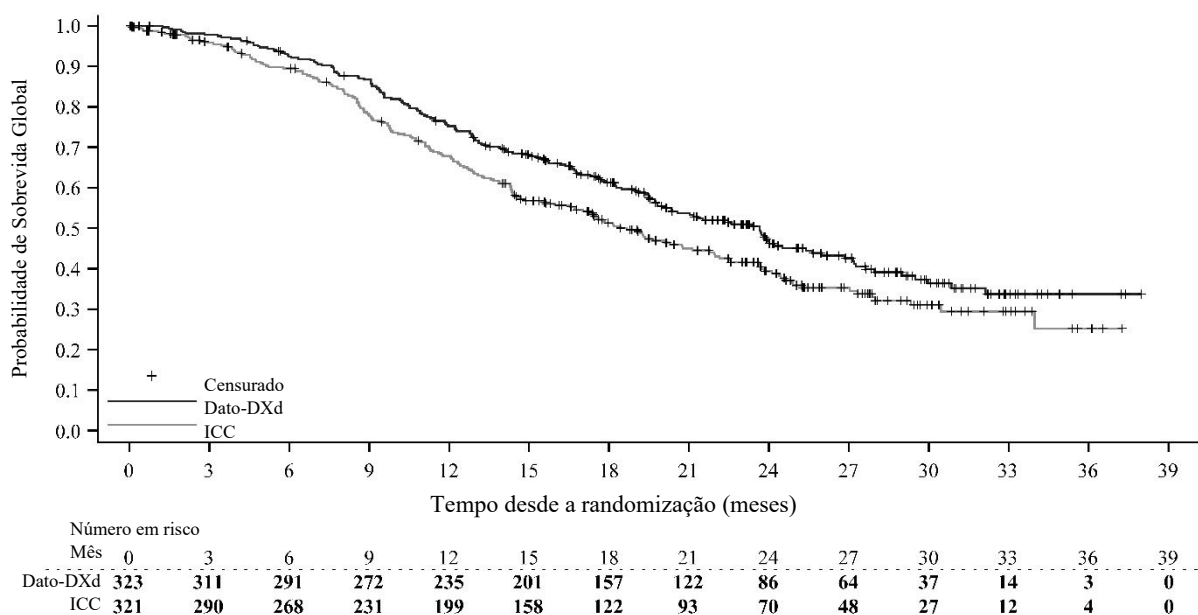


Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier de SG em TROPION-Breast02



Câncer de mama RH+/HER2-

TROPION-Breast01 (NCT 05104866)

A eficácia de DATROWAY® foi avaliada no estudo TROPION-Breast01, um estudo multicêntrico, aberto e randomizado de 732 pacientes com câncer de mama metastático ou irrissecável RH-positivo, HER2-negativo (IHC 0, IHC1+ ou IHC2+/ISH-). Os pacientes devem ter progredido e não serem elegíveis para terapia endócrina. Os pacientes deveriam ter recebido de 1 a 2 linhas de quimioterapia prévia no cenário de doença irrissecável ou metastática.

Pacientes com metástases cerebrais clinicamente inativas foram incluídos no estudo. Os pacientes com histórico de DPI/pneumonite que necessitava de tratamento com esteroides, DPI/pneumonite em curso ou doença da córnea clinicamente significativa foram excluídos na triagem. Os pacientes também foram excluídos por status de desempenho ECOG >1.

Um total de 732 pacientes foram randomizados 1:1 para receber DATROWAY® 6 mg/kg (N=365) por infusão intravenosa a cada 3 semanas ou quimioterapia de escolha do médico (N=367, eribulina 59,9%, capecitabina 20,7%, vinorelbina 10,4 %, ou gencitabina 9,0%) até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A randomização foi estratificada por linhas anteriores de quimioterapia (uma ou duas), tratamento prévio com inibidor de CDK4/6 (sim ou não) e região geográfica. Imagens do tumor foram obtidas a cada 6 semanas até a progressão da doença.

Os dois desfechos primários de eficácia foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP), avaliada pelo Comitê de Revisão Central Independente cega (BICR) com base nos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v.1.1 e na sobrevida global (SG). A taxa de resposta objetiva confirmada (TRO), a duração da resposta (DOR) e a taxa de controle da doença (TCD) foram os desfechos secundários.

Os dados demográficos iniciais e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 55 anos (variação: 28-86); 22,3% tinham ≥ 65 anos e 98,8% eram do sexo feminino; 47,8% eram brancos, 1,5% eram negros ou afro-americanos, 40,7% eram asiáticos e 11,3% eram de etnia hispânica/latina; 57% tinham ECOG PS 0 e 42,3% tinham ECOG PS 1; 97,3% tinham doença visceral, 71,9%

tinham metástases hepáticas e 7,9% tinham metástases cerebrais estáveis no início do estudo no momento da randomização.

Houve 60,2% dos pacientes que receberam terapia endócrina prévia no cenário (neo) adjuvante, 88,5% receberam terapia endócrina prévia no cenário irresssecável ou metastático, e todos os pacientes receberam regimes de quimioterapia anteriores no cenário irresssecável ou metastático. No geral, 80,7% dos pacientes receberam taxanos e 63,8% receberam antraciclinas previamente. 62% dos pacientes receberam 1 regime de quimioterapia anterior e 37,7% dos pacientes receberam 2 regimes de quimioterapia anteriores para tratamento de doença irresssecável ou metastática. 82,5% dos pacientes receberam tratamento prévio com um inibidor de CDK4/6.

O estudo atingiu seu objetivo primário e demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na SLP em pacientes randomizados para DATROWAY® em comparação com quimioterapia. A sobrevida global (SG) não atingiu significância estatística na análise final.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 2, Figura 3 e na Figura 4.

Tabela 2: Resultados de eficácia em TROPION-Breast01

Parâmetro de eficácia	DATROWAY® (n=365)	Quimioterapia (n=367)
Sobrevida livre de progressão por BICR ^a		
Número de eventos (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Mediana, meses (IC 95%)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Razão de risco (IC 95%)	0,63 (0,52; 0,76)	
p-valor ^b	< 0,0001	
Sobrevida Global ^{c,d}		
Número de eventos (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Mediana, meses (IC 95%)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Razão de risco (IC 95%)	1,01 (0,83; 1,22)	
p-valor ^e	0,9445	
Taxa de resposta objetiva por BICR ^a		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
IC 95%	31,4; 41,3	18,6; 27,2
Melhor taxa de resposta objetiva por BICR ^a		
Resposta completa n (%)	2 (0,5)	0
Resposta Parcial n (%)	131 (35,9)	84 (22,9)
Doença estável n (%) ^f	168 (46,0)	176 (48,0)
Duração da resposta por BICR ^a		
Mediana, meses (IC 95%)	6,7 (5,6, 9,8)	5,7 (4,9, 6,8)
Taxa de controle de doença por BICR ^{a,g}	275 (75,3)	234 (63,8)

IC = intervalo de confiança

^a Data de corte: 17 de julho de 2023.

^b O limite do p-valor predefinido foi 0,01.

^c Data de corte: 24 de julho de 2024.

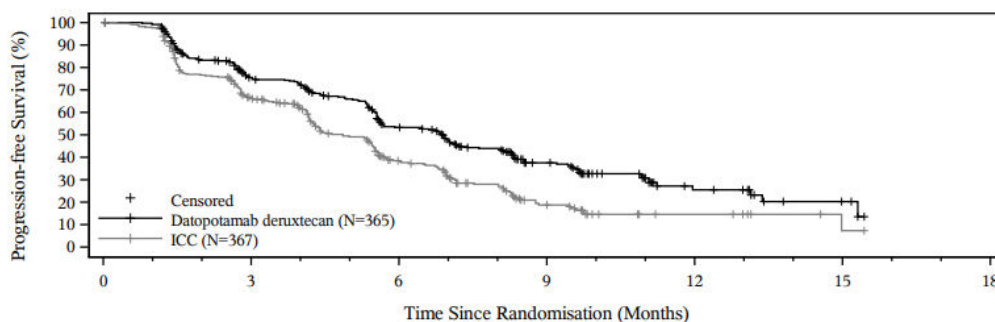
^d 12,3% e 24,0% dos pacientes nos braços com datopotamabe deruxtecana e ICC, respectivamente, receberam tratamento subsequente com trastuzumabe deruxtecana e/ou sacituzumabe govitecana após a descontinuação.

^e O limite pré-definido para o valor de p era 0,0403.

^f A doença estável foi registada ≥ 5 semanas após a randomização.

§ A taxa de controle da doença nas 12 semanas foi definida como a porcentagem de indivíduos que têm uma RC ou RP confirmada ou que demonstraram DE (doença estável) durante pelo menos 11 semanas após a randomização sem terapia oncológica subsequente de acordo com RECIST v.1.1.

Figura 3: Gráfico Kaplan-Meier de SLP por BICR em TROPION-Breast01 (data de corte: 17 de julho de 2023)

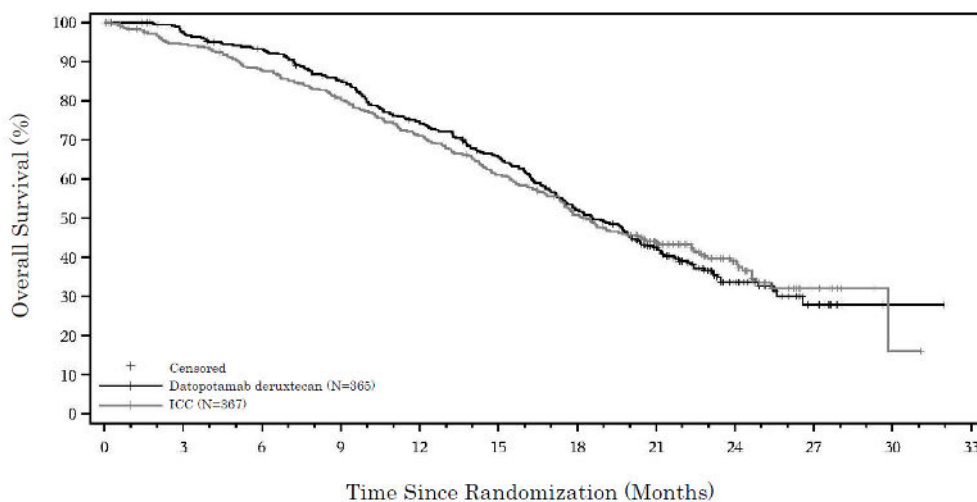


Number at Risk

Datopotamab deruxtecan (N=365)	365	249	158	66	15	4	0
ICC (N=367)	367	205	93	26	8	1	0

A melhora na SLP pelo BICR foi consistente entre os subgrupos pré-especificados de pacientes, incluindo por região geográfica, utilização prévia de inibidor de CDK4/6 e linha de terapia anterior.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier da Sobrevida Global final no estudo TROPION-Breast01 (data de corte: 24 de julho de 2024)



Number at risk

Datopotamab deruxtecan (N=365)	365	349	331	299	259	227	180	118	49	12	1	0
ICC (N=367)	367	335	309	283	249	213	175	123	51	9	1	0

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

DATROWAY®, datopotamabe deruxtecana, é um conjugado de anticorpo-medicamento (ADC) composto por três componentes: 1) um anticorpo monoclonal humanizado anti-TROP2 IgG1 (mAb), ligado covalentemente

a 2) um inibidor da topoisomerase I, um derivado de exatecano, via 3) um ligante clivável baseado em tetrapeptídeo. A deruxtecana é composta pelo ligante e pelo inibidor da topoisomerase I.

O anticorpo é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e o inibidor da topoisomerase I e o ligante são produzidos por síntese química. Aproximadamente 4 moléculas de deruxtecana estão ligadas a cada molécula de anticorpo.

Mecanismo de ação

DATROWAY®, datopotamabe deruxtecana, é um conjugado anticorpo-medicamento (ADC) dirigido por TROP2. O anticorpo é um IgG1 anti-TROP2 humanizado ligado a deruxtecana (DXd), um inibidor da topoisomerase I ligado por um ligante clivável à base de tetrapeptídeo. O ADC é estável no plasma. Após a ligação ao TROP2 nas células tumorais, o datopotamabe deruxtecana sofre internalização e clivagem do ligante intracelular por enzimas lisossomais que são suprarreguladas nas células cancerígenas. Após a liberação, o DXd, permeável à membrana, causa danos ao DNA e morte celular por apoptose. O DXd, um derivado do exatecano, é aproximadamente 10 vezes mais potente que o SN-38, o metabólito ativo do irinotecano.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Durante o período mediano de tratamento de 5,75 meses em estudos clínicos em pacientes tratados com DATROWAY® na dose de 6 mg/kg, a incidência de anticorpos anti-datopotamabe deruxtecana foi de 16% (222 de 1350) e a incidência de anticorpos neutralizantes contra datopotamabe deruxtecana foi 2,7% (37 de 1350). Não houve efeito aparente dos anticorpos antifármaco na farmacocinética ou na eficácia do datopotamabe deruxtecana. Não foi observado impacto clinicamente significativo na segurança do datopotamabe deruxtecana.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de doses de datopotamabe deruxtecana variando entre 0,27 e 10 mg/kg não demonstrou qualquer efeito clinicamente significativo no intervalo QTc em um estudo aberto em 195 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC).

Propriedades farmacocinéticas

Na dosagem recomendada de DATROWAY®, a média geométrica (coeficiente de variação [CV]%) $C_{\text{máx}}$ de datopotamabe deruxtecana e DXd foi de 154 µg/mL (20,3%) e 2,82 ng/mL (58,1%), respectivamente, e a correspondente AUC foi de 671 µg*dia/mL (31,4%) e 18,5 ng*dia/mL (42,6%) após a primeira dose no ciclo 1.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio do datopotamabe deruxtecana é de 3,52 L.

In vitro, na faixa de concentração de 10 ng/mL a 100 ng/mL, a ligação média de DXd às proteínas plasmáticas humanas foi de 96,8 a 98,0%, e a proporção de concentração de sangue para plasma de DXd foi de 0,59-0,62.

Metabolismo

O datopotamabe deruxtecana sofre clivagem intracelular por enzimas lisossômicas para liberar DXd.

É esperado que o anticorpo monoclonal humanizado TROP2 IgG1 seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma maneira que o IgG endógeno.

Estudos de metabolismo *in vitro* em microsossomas hepáticos humanos indicam que o DXd é metabolizado principalmente pela CYP3A4 através de vias oxidativas e não sofre metabolismo significativo pela UGT ou outras enzimas CYP.

Eliminação

A depuração de datopotamabe deruxtecana foi estimada em 0,57 L/dia. A meia-vida mediana de eliminação ($t_{1/2}$) de datopotamabe deruxtecana foi de 4,82 dias e a mediana aparente de $t_{1/2}$ do DXd liberado foi de aproximadamente 5,50 dias. *In vitro*, o DXd foi um substrato de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Não foi observado o acúmulo de datopotamabe deruxtecana na dose de 6 mg/kg entre o ciclo 1 e o ciclo 3.

Após administração intravenosa de DXd em ratos e macacos, a principal via de excreção foram as fezes através da via biliar. O DXd foi o componente mais abundante na urina, fezes e bile.

Linearidade/Não linearidade

A exposição de datopotamabe deruxtecana e de DXd liberado quando administrado por via intravenosa aumentou proporcionalmente à dose na faixa de 4 mg/kg a 10 mg/kg (aproximadamente 0,7 a 1,7 vezes a dose recomendada).

Farmacocinética em População Especial

O volume médio de distribuição e depuração de datopotamabe deruxtecana-ligante e DXd aumentam com o aumento do peso corporal (36 kg a 156 kg).

Idade (26-86 anos), raça (asiática, branca, negra e outros), região/país (Japão, China continental, EUA, Europa e resto do mundo) e sexo não têm um efeito clinicamente significativo na exposição ao datopotamabe deruxtecana ou DXd.

Renal

Não foi realizado nenhum estudo dedicado à insuficiência renal. Com base na análise farmacocinética populacional, incluindo pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina [CLcr] 30 a <90 mL/min), a farmacocinética de datopotamabe deruxtecana ou DXd não foi afetada pela insuficiência renal leve a moderada em comparação com a função renal normal (CLcr $\geq$ 90 mL/min). O efeito da insuficiência renal grave (CLcr <30 mL/min) sobre a farmacocinética de datopotamabe deruxtecana ou DXd é desconhecido.

Hepática

Não foi realizado nenhum estudo dedicado à insuficiência hepática. Com base na análise farmacocinética populacional, incluindo pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total $\leq$ LSN e qualquer AST > LSN ou bilirrubina total > 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST), a farmacocinética de datopotamabe deruxtecana ou DXd não foi afetada pela insuficiência hepática leve em comparação com a função hepática normal. A AUC média de DXd no estado estacionário foi 2,5 vezes maior em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer AST) em comparação com pacientes com função hepática normal. O efeito do comprometimento hepático grave (bilirrubina total >3 vezes o LSN e qualquer AST) na farmacocinética do datopotamabe deruxtecana ou DXd é desconhecido.

Dados de segurança não clínicos

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Num estudo de toxicidade de dose repetida de três meses, datopotamabe deruxtecana foi administrado em ratos a cada três semanas em doses até 200 mg/kg (aproximadamente 29 vezes a dose clínica de 6 mg/kg com base na AUC). Foram observadas toxicidades em órgãos linfohematopoiéticos (timo, baço e medula óssea), intestinos, pulmões, rins, pele, tratos reprodutivos masculinos (testículos e epidídimos), tratos reprodutivos femininos (ovários e vagina) e dentes incisivos. A toxicidade pulmonar foi observada na dose de 200 mg/kg e caracterizada histopatologicamente por infiltração de neutrófilos no alvéolo e regeneração do epitélio alveolar. As alterações, exceto as alterações testiculares, mostraram reversibilidade após um período de recuperação de dois meses.

Num estudo de toxicidade de dose repetida de três meses, datopotamabe deruxtecana foi administrado em macacos *cynomolgus* a cada três semanas em doses até 80 mg/kg (aproximadamente 10 vezes a dose clínica de 6 mg/kg com base na AUC). Foram observadas toxicidades histopatologicamente nos pulmões, intestinos, rins, fígado, pele, córnea, timo e cartilagem da articulação do quadril. A toxicidade pulmonar foi observada nas doses de 30 e 80 mg/kg e caracterizada histopatologicamente por inflamação alveolar e intersticial. As alterações, exceto a pigmentação da pele e da córnea, mostraram-se reversíveis ao final de um período de recuperação de dois meses. A reversibilidade da toxicidade pulmonar não foi clara devido à baixa incidência de toxicidade após o período de dosagem de 3 meses (1/6 animal cada com 30 e 80 mg/kg).

Mutagênese/Carcinogênese

O DXd foi clastogênico tanto em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato quanto em um ensaio *in vitro* de aberração cromossômica pulmonar de hamster chinês e não foi mutagênico em um ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com datopotamabe deruxtecana.

Comprometimento da fertilidade e teratogenicidade

Não foram realizados estudos de fertilidade dedicados com datopotamabe deruxtecana. Com base nos resultados de um estudo de toxicidade animal em ratos, o datopotamabe deruxtecana pode prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento com datopotamabe deruxtecana.

Com base nos resultados de estudos gerais de toxicidade em animais, o datopotamabe deruxtecana e o DXd foram tóxicos para as células que se dividem rapidamente (órgãos linfohematopoiéticos, intestino ou testículos) e o DXd foi genotóxico, sugerindo o potencial de embriotoxicidade e teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DATROWAY® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao datopotamabe deruxtecana ou a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Casos de doença pulmonar intersticial (DPI), incluindo pneumonite, foram relatados em pacientes tratados com DATROWAY® (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Desfechos fatais foram observados.

Os pacientes devem ser aconselhados a relatar imediatamente tosse, dispneia, febre e/ou quaisquer sintomas respiratórios novos ou agravados. Os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de DPI/pneumonite. Evidências de DPI/pneumonite devem ser imediatamente investigadas. Pacientes com

suspeita de DPI/pneumonite devem ser avaliados por imagens radiográficas. A consulta com um pneumologista deve ser considerada. Para DPI/pneumonite assintomática (Grau 1), considerar tratamento com corticosteroides (por exemplo, $\geq 0,5$ mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente). DATROWAY® deve ser interrompido até a recuperação para Grau 0 e pode ser retomado conforme instruções da Tabela 3 (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Para DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior), iniciar imediatamente o tratamento sistêmico com corticosteroides (por exemplo, ≥ 1 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente) e continuar por pelo menos 14 dias, seguido de redução gradual por pelo menos 4 semanas. DATROWAY® deve ser descontinuado permanentemente em pacientes com diagnóstico de DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior) (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”). Pacientes com histórico de DPI/pneumonite podem ter risco aumentado de desenvolver DPI/pneumonite e devem ser monitorados cuidadosamente.

Câncer de mama

Na população agrupada de pacientes com câncer de mama (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”), DPI ocorreu em 3,0% dos pacientes tratados com DATROWAY® 6 mg/kg, conforme determinado por revisão independente. A maioria dos casos de DPI foi de Grau 1 (0,8%) e Grau 2 (1,5%). Ocorreu DPI de Grau 3 em 0,4% dos pacientes e não foi observada DPI de Grau 4. DPI de Grau 5 ocorreu em 0,2% dos pacientes. O tempo mediano do primeiro aparecimento foi de 5,3 meses (intervalo: 1,1 a 19,3) e com duração mediana de 1,2 meses (variação: 0,3 a 5,2).

Ceratite

DATROWAY® pode causar eventos na superfície ocular, incluindo ceratite. Os sinais e sintomas de ceratite podem incluir olho seco, aumento do lacrimejamento, fotofobia e alterações prejudiciais à visão (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). A maioria destes acontecimentos foi de gravidade leve a moderada.

Aconselhe os pacientes a usarem colírios lubrificantes sem conservantes várias vezes ao dia para profilaxia. Aconselhe os pacientes a evitarem o uso de lentes de contato, a menos que seja orientado por um oftalmologista. Encaminhe imediatamente os pacientes a um oftalmologista em caso de quaisquer sinais e sintomas oculares novos ou agravados que possam sugerir ceratite. Monitorar ceratite e se o diagnóstico for confirmado, adiar a dose, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente DATROWAY® (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Câncer de mama

Na população agrupada de pacientes com câncer de mama (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”), ceratite ocorreu em 16,6% de pacientes, dos quais 10,7% eram de Grau 1; 4,2% eram Grau 2 e 1,7% eram Grau 3 e 0,1% eram Grau 4. O tempo mediano para o início foi de 4,4 meses (intervalo: 0,3 a 24) e com uma duração mediana de 2,3 meses (intervalo: 0,2 a 15,9). A descontinuação do tratamento em função de ceratite ocorreu em 0,5% dos pacientes.

Pacientes com doença corneana clinicamente significativa foram excluídos do estudo. Pacientes com ceratite preexistente devem ser cuidadosamente monitorados.

Estomatite

Estomatite, incluindo úlceras bucais e mucosite oral, foram relatadas em pacientes tratados com DATROWAY®.

Além de praticar uma boa higiene oral, ao iniciar DATROWAY® e durante todo o tratamento, recomenda-se o uso diário de um enxaguatório bucal contendo esteroides (por exemplo, solução oral de dexametasona 0,1 mg/mL 4 vezes ao dia ou um regime similar de enxaguatório bucal contendo esteroides) para profilaxia e tratamento. Quando clinicamente indicado, os agentes antifúngicos podem ser considerados de acordo com as

diretrizes locais. Na ausência de um enxaguatório bucal profilático contendo esteroides, recomenda-se o uso de enxaguatórios bucais leves (por exemplo, um enxaguatório bucal sem álcool e/ou contendo bicarbonato) de acordo com as diretrizes locais. Pedras de gelo ou água gelada mantidas na boca durante a infusão também podem ser consideradas. Se ocorrer estomatite, a frequência dos enxaguatórios bucais pode ser aumentada e/ou outros tratamentos tópicos podem ser usados. Com base na gravidade da reação adversa, adiar a dose, reduzir a dose ou descontinuar permanentemente DATROWAY® (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Câncer de mama

Na população agrupada de pacientes com câncer de mama (ver item “9. REAÇÕES ADVERSAS”), estomatite ocorreu em 64,3% dos pacientes, dos quais 29,1% eram de Grau 1; 27,1% de Grau 2 e 8,1% de Grau 3. Nenhuma estomatite de Grau 4 ou 5 foi relatada. O tempo médio para o primeiro aparecimento foi de 0,7 meses (intervalo: 0,03 a 19,8 meses) e com uma duração mediana de 1,1 meses (intervalo: 0,03 meses a 25,5). A descontinuação devido à estomatite ocorreu em 0,2% dos pacientes.

Pacientes com Comprometimento Hepático Moderado ou Grave

Há dados limitados em pacientes com comprometimento hepático moderado e grave. Considerando que o metabolismo e a excreção biliar são as principais vias de eliminação do inibidor da topoisomerase I, DATROWAY® deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Excipiente com Efeito Conhecido

Este medicamento contém 1,5 mg de polissorbato 80 em cada frasco-ampola. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Toxicidade Embrionfetal

Com base em descobertas em animais e em seu mecanismo de ação, o componente inibidor da topoisomerase I de DATROWAY® pode causar danos embrionários e fetais quando administrado em uma mulher grávida.

O estado de gravidez de pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo deve ser verificado antes do início de DATROWAY®. A paciente deve ser informada dos riscos potenciais para o feto. Pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos 7 meses após a última dose de DATROWAY®. Pacientes do sexo masculino com parceiras femininas com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose de DATROWAY®.

Gravidez e Lactação

Contracepção em mulheres e homens

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com DATROWAY® e por pelo menos 7 meses após a última dose.

Homens com parceiras com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com DATROWAY® e por pelo menos 4 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre o uso de DATROWAY® em mulheres grávidas. No entanto, com base em descobertas em animais e no seu mecanismo de ação, o componente inibidor da topoisomerase I de DATROWAY® pode causar danos embriofetais quando administrado em uma mulher grávida.

A administração de DATROWAY® em mulheres grávidas não é recomendada e as pacientes devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto antes de engravidarem. As mulheres que engravidarem devem contactar imediatamente o seu médico.

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

Amamentação

Não se sabe se DATROWAY® é excretado no leite humano. Dado que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mulheres devem interromper a amamentação antes de iniciar o tratamento com DATROWAY®. As mulheres podem começar a amamentar 1 mês após a conclusão do tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Mulheres com potencial para engravidar

O estado de gravidez de mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado antes do início de DATROWAY®.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade dedicados com datopotamabe deruxtecana. Com base nos resultados de estudos de toxicidade em animais, DATROWAY® pode prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade.

Tanto homens quanto mulheres devem buscar aconselhamento sobre preservação da fertilidade antes do tratamento. Não se sabe se o datopotamabe deruxtecana ou os seus metabolitos são encontrados no fluido seminal. Pacientes do sexo masculino não devem congelar ou doar esperma durante todo o período de tratamento e por pelo menos 4 meses após a dose final de DATROWAY®. Pacientes do sexo feminino não devem doar, nem coletar para uso próprio, óvulos durante todo o período de tratamento e por pelo menos 7 meses após a última dose de DATROWAY®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de DATROWAY®

Não foram realizados estudos clínicos de interação medicamentosa com DATROWAY® (datopotamabe deruxtecana).

Entretanto, estudos clínicos de interação medicamento-medicamento foram realizados com o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd), que contém a mesma quantidade de DXd que o DATROWAY®. A C_{max} do DXd não foi afetada pelo ritonavir (inibidor do CYP3A4 e dos transportadores OATP1B1 e OATP1B3) nem pelo itraconazol (inibidor do CYP3A4). A AUC foi aumentada em 1,2 vez por ambos os inibidores, aumento este que não foi considerado clinicamente relevante. Dessa forma, é improvável que inibidores do CYP3A4,



OATP1B1 e OATP1B3 exerçam efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do deruxtecana liberado a partir do datopotamabe deruxtecana.

Com base no modelo PBPK, não se prevê que a coadministração com ritonavir, um inibidor duplo de OATP1B/CYP3A, ou com itraconazol, um forte inibidor do CYP3A, tenha um aumento clinicamente significativo nas exposições de datopotamabe deruxtecana ou DXd liberado. Nenhum ajuste de dose é necessário durante a coadministração de DATROWAY® com medicamentos inibidores de OATP1B ou CYP3A.

Nenhuma interação clinicamente significativa é esperada com medicamentos inibidores da glicoproteína P (P-gp), transportadores MATE2-K, MRP1 ou BCRP.

Efeitos do DATROWAY® na farmacocinética de outros medicamentos

Estudos *in vitro* indicam que o DXd não inibe nem induz as principais enzimas da CYP450.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DATROWAY® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) até o momento da reconstituição. Não congele.

Prazo de validade do frasco fechado

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Prazo de validade da solução reconstituída

Recomenda-se que a solução reconstituída seja utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução reconstituída pode ser conservada em geladeira entre 2°C e 8°C por até 24 horas, protegida da luz. Não congele a solução reconstituída.

Prazo de validade da solução diluída

Recomenda-se que a solução diluída seja usada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada em temperatura ambiente por até 4 horas ou em refrigeração de 2° C a 8° C por até 24 horas, protegida da luz.

O tempo máximo desde a reconstituição do frasco para injetáveis até o final da administração não deve exceder 24 horas. Descarte se o tempo de armazenamento exceder esses limites.

Características físicas e organolépticas

DATROWAY® é um pó liofilizado branco a branco-amarelado.

DATROWAY® (datopotamabe deruxtecana) é um pó liofilizado estéril, branco a branco amarelado, sem conservantes, em frascos para injetáveis de dose única. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DATROWAY[®] é para uso intravenoso. Deve ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado por infusão intravenosa. DATROWAY[®] não deve ser administrado como injeção intravenosa ou em *bolus*.

Para instruções relacionadas à reconstituição e diluição de DATROWAY[®], ver item “8. Posologia e Modo de usar – Instruções especiais de uso e manipulação”.

Primeira infusão: Administrar a infusão durante 90 minutos. Observe o paciente durante a infusão e por pelo menos 30 minutos após a dose inicial, quanto aos sinais ou sintomas de reações relacionadas à infusão.

Infusões subsequentes: Administre a infusão durante 30 minutos, se as infusões anteriores foram toleradas. Observe o paciente durante a infusão e por pelo menos 30 minutos após a infusão.

Não utilizar solução de cloreto de sódio para a reconstituição ou diluição de DATROWAY[®].

Pré-medicação e medicamentos profiláticos

Antes de cada infusão de DATROWAY[®], um regime de pré-medicação que consiste em um agente anti-histamínico e paracetamol (com ou sem glicocorticoides) é recomendado para a prevenção de reações relacionadas à infusão (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Também é recomendado que os pacientes recebam agentes antieméticos profiláticos (dexametasona com antagonistas 5-HT₃, bem como outros medicamentos, como antagonistas do receptor NK1), antes da infusão de DATROWAY[®] e nos dias subsequentes, conforme necessário.

Para tratamento profilático de ceratite e estomatite, consulte Advertências e Precauções Especiais de Uso (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Posologia

A dose recomendada de DATROWAY[®] é de 6 mg/kg (até um máximo de 540 mg para pacientes com mais de 90 kg) administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas (ciclo de 21 dias) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Modificações de dose

Modificações de Dose para Reações relacionadas à Infusão

Diminua ou interrompa a taxa de infusão se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. Descontinuar permanentemente DATROWAY[®] para quaisquer reações anafiláticas ou reações relacionadas à infusão com risco de vida.

Modificações de Dose para Reações Adversas

O manejo das reações adversas pode exigir interrupção da dose, redução de dose ou descontinuação do tratamento de acordo com as diretrizes fornecidas na Tabela 3 e na Tabela 4.

Não aumente novamente a dose de DATROWAY[®] após fazer uma redução de dose.

Tabela 3: Reduções de dose para reações adversas

Dose inicial recomendada	6mg/kg (até um máximo de 540 mg para pacientes com ≥ 90 kg)
Primeira redução de dose	4mg/kg (até um máximo de 360 mg para pacientes com ≥ 90 kg)
Segunda redução de dose	3mg/kg (até um máximo de 270 mg para pacientes com ≥ 90 kg)
Terceira redução de dose	Descontinuar permanentemente

Tabela 4: Modificações de dosagem para reações adversas

Reação adversa	Gravidade ^a	Modificação do tratamento
Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/pneumonite (ver itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "9. REAÇÕES ADVERSAS")	DPI/Pneumonite assintomática (Grau 1)	Interromper a dose até resolução para Grau 0^b, então: - Se resolvido em 28 dias ou menos a partir da data de início, manter a dose. - Se resolvido em mais de 28 dias a partir da data de início, reduza a dose em um nível (ver Tabela 3). - Considere o tratamento com corticosteroides assim que houver suspeita de DPI/pneumonite.
	DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior)	- Descontinuar permanentemente. - Iniciar imediatamente o tratamento com corticosteroides assim que houver suspeita de DPI/pneumonite.
Ceratite (ver itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "9. REAÇÕES ADVERSAS")	Grau 2	Interromper a dose até resolução para Grau 1 ou menos e depois manter a dose.
	Grau 3	Interromper a dose até resolver para Grau 1 ou menos e depois reduza a dose em 1 nível (ver Tabela 3).
	Grau 4	Descontinuar permanentemente.
Estomatite (ver itens "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e "9. REAÇÕES ADVERSAS")	Grau 2	- Interromper a dose até resolução para Grau 1 ou menos. - Retorne com a mesma dose na primeira ocorrência. - Considere retornar com um nível de dose reduzido (ver Tabela 3) se for recorrente.

	Grau 3	• Interromper a dose até resolução para Grau 1 ou menos. • Retorne com um nível de dose reduzido (ver Tabela 3).
	Grau 4	• Descontinuar permanentemente.

^a De acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (NCI CTCAE) versão 5.0.

^b Grau 0 refere-se à resolução completa da DPI/pneumonite, incluindo o desaparecimento dos achados radiológicos associados à DPI/pneumonite ativa. Cicatrizes residuais ou fibrose após recuperação de DPI/pneumonite não são consideradas doença ativa.

Dose atrasada ou perdida

Se uma dose planejada for adiada ou esquecida, esta deve ser administrada o mais rapidamente possível, sem esperar até o próximo ciclo planejado. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de três semanas entre as doses.

População Especial

Uso Geriátrico

Não é necessário ajuste posológico de DATROWAY® em pacientes com 65 anos ou mais.

Câncer de mama

Dos 841 pacientes com câncer de mama em TROPION-Breast01, TROPION-Breast02, TROPION-PanTumor01 e TROPION-PanTumor02 tratados com DATROWAY® 6 mg/kg, 22,6% tinham 65 anos de idade ou mais e 4,5% tinham 75 anos de idade ou mais. Eventos adversos de Grau 3-4 foram mais comuns em pacientes com idade ≥ 65 anos, em comparação aos pacientes com idade < 65 anos (29% *versus* 24%). Não foram observadas outras diferenças significativas na eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade em comparação com pacientes mais jovens.

A análise farmacocinética populacional indica que a idade não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de datopotamabe deruxtecana.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração de creatina [CL_{Cr}] 30 a < 90 mL/min). A dose recomendada de DATROWAY® não foi estabelecida em pacientes com insuficiência renal grave. Pacientes com insuficiência renal grave devem ser cuidadosamente monitorados. Em pacientes com insuficiência renal moderada no início do tratamento que receberam datopotamabe deruxtecana 6 mg/kg, observou-se maior incidência de reações adversas graves em comparação àqueles com função renal normal.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total $\leq$ limite superior da normalidade [LSN] e qualquer aspartato aminotransferase [AST] $>$ LSN, ou bilirrubina total > 1 até 1,5

vezes o LSN e qualquer AST). Há dados limitados para embasar uma recomendação de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 até 3 vezes o LSN e qualquer AST). Dados insuficientes estão disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 vezes o LSN e qualquer AST). Portanto, pacientes com insuficiência hepática moderada e grave devem ser cuidadosamente monitorados.

Instruções Especiais de uso e manipulação

LEIA ESSA TODA SEÇÃO CUIDADOSAMENTE ANTES DE COMEÇAR A RECONSTITUIÇÃO.

NÃO UTILIZE SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO PARA RECONSTITUIÇÃO OU DILUIÇÃO.

Devem ser utilizados procedimentos adequados para a preparação de medicamentos quimioterápicos. Deve ser utilizada uma técnica asséptica apropriada para os seguintes procedimentos de reconstituição e diluição.

Reconstituição

- Reconstitua imediatamente antes da diluição.
- Pode ser necessário mais de um frasco para injetáveis para uma dose completa. Calcule a dose (mg), o volume total necessário de solução reconstituída de DATROWAY® e o número de frasco(s) de DATROWAY® necessários (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).
- Reconstitua cada frasco para injetáveis de 100 mg usando uma seringa estéril para injetar lentamente 5 mL de água estéril para injeção, em cada frasco, para obter uma concentração final de 20 mg/mL.
- Faça movimentos circulares suaves com o frasco até completa dissolução. Não agite.
- Caso não utilize imediatamente, conservar os frascos de DATROWAY® reconstituídos em geladeira de 2°C a 8°C por até 24 horas, protegido da luz. Não congele.
- O produto não contém conservante. Descarte DATROWAY® não utilizado após 24 horas refrigerado.

Diluição

Cálculo para determinar o volume de DATROWAY® reconstituído para diluição posterior:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose de Datroway} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \times \text{peso corporal do paciente (kg)}}{20 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} (\text{concentração da solução reconstituída})}$$

- Retire a quantidade calculada do(s) frasco(s) usando uma seringa estéril. Inspeção a solução reconstituída quanto a partículas e descoloração. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo claro. Não utilizar se forem observadas partículas visíveis ou se a solução estiver turva ou descolorida.
- Diluir o volume calculado da solução reconstituída de DATROWAY® em bolsa de infusão contendo 100 mL de solução de dextrose a 5%. Não use solução de cloreto de sódio. DATROWAY® é compatível com bolsa de infusão confeccionada em policloreto de vinila (PVC), ou poliolefina (polipropileno (PP), copolímero de etileno e propileno).
- Inverta suavemente o saco de infusão para misturar bem a solução. Não agite.
- Cubra o saco de infusão para proteger da luz.
- Se não for utilizado imediatamente, conservar em temperatura ambiente por até 4 horas incluindo preparo e infusão ou em geladeira de 2°C a 8°C por até 24 horas, protegido da luz. Não congele.
- Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Administração

- O tempo máximo desde a reconstituição do frasco para injetáveis até ao final da administração não deve exceder 24 horas. Descarte se o tempo de armazenamento exceder esses limites.
- Se a solução para perfusão preparada tiver sido conservada refrigerada (2°C a 8°C), recomenda-se que a solução atinja a temperatura ambiente antes da administração, protegida da luz.
- Administre DATROWAY® como infusão intravenosa apenas com uma linha de infusão e conjunto de tubos feitos de PVC, polibutadieno (PBD) ou polietileno de baixa densidade (PEBD).
- Administre DATROWAY® com um filtro em linha de politetrafluoroetileno (PTFE), polietersulfona (PES) ou nylon 66 de 0,2 micron.
- Não administre como injeção intravenosa ou em *bolus*.
- Cubra a bolsa de infusão para proteger da luz.

Não misture DATROWAY® com outros medicamentos ou administre outros medicamentos pela mesma linha intravenosa.

Descarte

O produto reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a utilização única. Descarte qualquer porção não utilizada deixada no frasco.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

A solução de cloreto de sódio para infusão não deve ser utilizada para reconstituição ou diluição, uma vez que pode causar a formação de partículas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Câncer de mama

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança combinado foi avaliado a partir de quatro estudos clínicos envolvendo 841 pacientes que receberam DATROWAY® 6 mg/kg de peso corporal para o tratamento do câncer de mama. A exposição mediana ao DATROWAY® neste conjunto de dados foi de 6,4 meses (intervalo de 0,7 a 38 meses).

As reações adversas mais comuns foram estomatite (64,3%), náusea (52,7%), fadiga (40,4%), alopecia (36,9%), constipação (34,7%), vômito (25,0%), olho seco (23,9%), anemia (19,3%), diminuição do apetite (17,6%), ceratite (16,6%), aumento da aspartato aminotransferase (AST) (15,7%), erupção cutânea (15,2%), neutropenia (14,9%), COVID-19 (13,1%), leucopenia (12,5%), aumento da alanina aminotransferase (ALT) (11,9%) e diarreia (10,2%).

As reações adversas de Grau 3/4 mais comuns foram estomatite (8,1%), aumento de amilase (3,9%), fadiga (3,8%), anemia (3,0%), aumento da AST (1,9%), pneumonia (1,9%), ceratite (1,8%), neutropenia (1,8%), vômitos (1,7%), aumento da ALT (1,3%), náusea (1,1%) e infecção do trato urinário (1,1%). Reações adversas de Grau 5 ocorreram em 0,5% dos pacientes e foram causadas por DPI/pneumonite, dispneia e sepse.

As reações adversas graves mais comuns foram pneumonia (1,9%), COVID-19 (1,5%), DPI/pneumonite (1,1%) e vômitos (1,1%).

A frequência de descontinuação do tratamento devido a reações adversas foi de 3,6%. A reação adversa mais comum que levou à descontinuação do tratamento foi DPI/pneumonite (1,7%). A frequência de reduções da dose devido a reações adversas foi de 22,1%. As reações adversas mais comuns que levaram à redução da dose foram estomatite (11,5%), fadiga (3,4%), ceratite (1,8%), náusea (1,4%) e aumento de amilase (1,3%). A frequência de interrupções da dose devido a reações adversas foi de 22,7%. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram estomatite (5,0%), COVID-19 (3,8%), pneumonia (2,0%), ceratite (1,7%), fadiga (1,8%), aumento de amilase (1,8%), DPI/pneumonite (1,5%), olho seco (1,2%), neutropenia (1,2%) e reação relacionada à infusão (1,2%).

Lista tabular de reações adversas

A Tabela 5 apresenta as reações adversas relatadas com DATROWAY®. As reações adversas estão listadas por Classe de Sistema e Órgão e categoria de frequência. As frequências das reações adversas são baseadas nas frequências de eventos adversos por todas as causas, em que uma proporção dos eventos para uma reação adversa pode ter outras causas além do datopotamabe deruxtecana, como a doença, outros medicamentos ou causas não relacionadas. A gravidade das reações adversas ao medicamento foi avaliada com base nos Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE), definindo Grau 1 = leve, Grau 2 = moderado, Grau 3 = grave, Grau 4 = com risco de vida e Grau 5 = óbito.

As categorias de frequência são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muito raras ($< 1/10\,000$) e desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Reações adversas em pacientes tratados com datopotamabe deruxtecana 6 mg/kg

Classe de Sistema e Órgão	Categoria de frequência	Reações adversas
Infecções e infestações		
	Muito comum	COVID-19 ^a
	Comum	Infecção do trato urinário, pneumonia ^b
	Incomum	Sepse
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
	Muito comum	Anemia, neutropenia ^c , leucopenia ^d
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
	Muito comum	Diminuição do apetite
Distúrbios do sistema nervoso		
	Comum	Disgeusia
Distúrbios oculares		
	Muito comum	Olho seco, ceratite ^e
	Comum	Conjuntivite ^f , aumento de lacrimejamento, ceratopatia ^g , blefarite, disfunção da glândula meibomiana, visão turva, fotofobia, deficiência visual ^h
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
	Comum	DPI/pneumonite ^f , dispneia, rinorreia
Distúrbios gastrointestinais		
	Muito comum	Estomatite ^j , náuseas, constipação, vômitos, diarreia
	Comum	Boca seca

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
	Muito comum	Alopecia, erupção cutânea ^k
	Comum	Hiperpigmentação cutânea ^l , pele seca ^m , prurido, madarose
Distúrbios gerais		
	Muito comum	Fadiga ⁿ
Exames		
	Muito comum	Aumento da aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase aumentada
	Comum	Aumento de amilase ^o
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos		
	Comum	Reação relacionada à infusão ^p
Distúrbios do sistema imune		
	Incomum	Reação anafilática

^a Incluindo COVID-19, pneumonia por COVID-19, teste positivo para SARS-CoV-2.

^b Incluindo pneumonia, infecção do trato respiratório inferior e infecção fúngica do trato respiratório inferior.

^c Incluindo neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^d Incluindo leucopenia e diminuição da contagem de glóbulos brancos.

^e Incluindo ceratite, ceratite pontilhada e ceratite ulcerativa.

^f Incluindo conjuntivite, distúrbio conjuntival, hiperemia conjuntival e irritação conjuntival.

^g Incluindo ceratopatia, defeito do epitélio da córnea, lesão e trauma da córnea.

^h Incluindo deficiência visual e redução da acuidade visual.

ⁱ Incluindo doença pulmonar intersticial e pneumonite.

^j Incluindo estomatite, úlcera aftosa, glossite, ulceração bucal, odinofagia, dor oral, dor orofaríngea e inflamação faríngea.

^k Incluindo erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculopapular e erupção cutânea pruriginosa.

^l Incluindo hiperpigmentação cutânea e descoloração da pele.

^m Incluindo pele seca e xerose.

ⁿ Incluindo fadiga e astenia.

^o Incluindo aumento de amilase e hiperamilasemia.

^p A reação relacionada à infusão inclui qualquer reação (reação relacionada à infusão, broncoespasmo, calafrios, rubor, hipersensibilidade, hipotensão, prurido, erupção cutânea, erupção maculopapular, urticária, chiado no peito) que ocorra no mesmo dia da infusão de DATROWAY[®].

Descrição de reações adversas selecionadas

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

A DPI/pneumonite ocorreu em 4,4% do grupo de pacientes tratadas com DATROWAY[®] 6 mg/kg, das quais 3,0% foram consideradas DPI/pneumonite relacionadas ao medicamento por uma revisão independente. Da média geral 4,4%, 3,0% foram de Grau 1, 0,7% foram Grau 2 e 0,7% foram Grau 3. O tempo mediano até o primeiro aparecimento foi de 6,8 meses (intervalo: 0,7 a 19,3) e com uma duração mediana de 1,0 mês (intervalo: 0,2 a 5,2). Eventos adversos de Grau 5 relacionados a medicamentos, conforme avaliação médica, ocorreram em 0,2% dos pacientes.

Efeitos indesejáveis na superfície ocular

Efeitos indesejáveis na superfície ocular ocorreram em 46,3% do grupo de pacientes tratados com DATROWAY[®], dos quais 29,1% foram de Grau 1, 13,2% foram de Grau 2, 3,6% foram de Grau 3 e 0,36% foram de Grau 4. A ceratite ocorreu em 16,6% do grupo de pacientes tratados com DATROWAY[®], dos quais 10,7% foram de Grau 1, 4,2% foram de Grau 2, 1,7% foram Grau 3, e 0,1% foram Grau 4. O tempo mediano

até o início foi de 4,4 meses (intervalo: 0,3 a 24) e com duração mediana de 2,3 meses (intervalo: 0,2 a 15,9). A interrupção devido à ceratite ocorreu em 0,5% dos pacientes.

Estomatite

A estomatite ocorreu em 64,3% do grupo de pacientes tratados com DATROWAY[®], dos quais 29,1% foram de Grau 1, 27,1% foram de Grau 2 e 8,1% foram de Grau 3. O tempo mediano até o primeiro início foi de 0,7 meses (intervalo: 0,03 a 19,8) e com uma duração mediana de 1,1 meses (intervalo: 0,03 a 25,5). A interrupção do tratamento devido a estomatite ocorreu em 0,2% dos pacientes.

Eventos hematológicos

Neutropenia ocorreu em 14,9% das pacientes tratadas com DATROWAY[®] (1,8% foram de Grau ≥ 3). Ocorreu leucopenia em 12,5% das pacientes tratadas com DATROWAY[®] (0,7% foram de Grau ≥ 3). O fator estimulador de colônias foi utilizado por 4,0% das pacientes tratadas com DATROWAY[®].

Idosos

Das 841 pacientes com câncer de mama tratadas com DATROWAY[®] 6 mg/kg, 22,6% tinham 65 anos ou mais e 4,5% tinham 75 anos ou mais. Os dados são limitados para estabelecer a segurança em pacientes com 85 anos ou mais.

Houve uma proporção numericamente maior de reações adversas de Grau 3/4 (33,7% vs. 29,0%), reações adversas graves (11,1% vs. 8,4%) e reações adversas que levaram à interrupção do tratamento (4,2% vs. 3,4%) observadas em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com pacientes com menos de 65 anos.

Câncer de mama triplo-negativo

TROPION-Breast02

A segurança de DATROWAY[®] foi avaliada em 319 pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN) irresssecável ou metastático que receberam pelo menos uma dose de DATROWAY[®] 6 mg/kg no estudo TROPION-Breast02 (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). DATROWAY[®] foi administrado por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas. A duração mediana do tratamento foi de 8,5 meses (intervalo: 0,7 a 38) para pacientes que receberam DATROWAY[®] e 4,1 meses (intervalo: 0,1 a 32) para pacientes que receberam quimioterapia.

Reações adversas graves ocorreram em 5,6% dos pacientes que receberam DATROWAY[®]. As reações adversas graves nos pacientes que receberam DATROWAY[®] foram vômito (1,9%), anemia (1,3%), estomatite (0,9%), ceratite (0,6%), náusea (0,3%), DPI (0,3%), neutropenia (0,3%), aumento da amilase (0,3%) e reações relacionadas à infusão (0,3%). Ocorreram óbitos devido a reações adversas em 0,3% dos pacientes, atribuídos à DPI.

DATROWAY[®] foi descontinuado permanentemente em 2,2% dos pacientes. As reações adversas associadas à descontinuação foram DPI (0,9%), ceratite (0,6%), ceratopatia (0,3%), aumento da amilase (0,3%) e reações relacionadas à infusão (0,3%).

Interrupções de dose devido a reações adversas ocorreram em 22,3% dos pacientes tratados com DATROWAY[®]. As reações adversas mais frequentes ($\geq 1\%$) associadas à interrupção da dose foram estomatite (5,0%), aumento da amilase (4,1%), neutropenia (3,1%), ceratite (2,2%), olho seco (1,9%), anemia (1,3%), leucopenia (1,3%), reações relacionadas à infusão (1,3%) e DPI (1,3%). Reduções de dose ocorreram em 22,9% dos pacientes tratados com DATROWAY[®]. As reações adversas mais frequentes ($>2\%$) associadas à redução da dose foram estomatite (11,3%), fadiga (3,8%), aumento da amilase (3,1%) e ceratite (2,8%).

As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram estomatite, náusea, alopecia, constipação, fadiga, olho seco, vômito e anemia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas pela classe de sistemas de órgãos (SOC) do Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) e categorias de frequência. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Reações adversas em pacientes com câncer de mama triplo negativo irresssecável ou metastático

	DATROWAY[®] (N=319)			Quimioterapia (N=309)		
Classe de Sistema de Órgãos MedDRA / Termo Preferido ou Agrupado	Frequência	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Frequência	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático						
Anemia	Muito comum	66 (20,7)	9 (2,8)	Muito comum	88 (28,5)	16 (5,2)
Neutropenia ^a	Muito comum	44 (13,8)	10 (3,1)	Muito comum	98 (31,7)	42 (13,6)
Leucopenia ^b	Muito comum	33 (10,3)	3 (0,9)	Muito comum	61 (19,7)	13 (4,2)
Distúrbios oculares						
Olho seco	Muito comum	84 (26,3)	4 (1,3)	Comum	15 (4,9)	0
Ceratite ^c	Muito comum	57 (17,9)	10 (3,1)	Comum	6 (1,9)	1 (0,3)
Conjuntivite ^d	Comum	27 (8,5)	1 (0,3)	Incomum	2 (0,6)	0
Ceratopatia ^e	Comum	26 (8,2)	7 (2,2)	Incomum	1 (0,3)	0
Lacrimejamento aumentado	Comum	21 (6,6)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Blefarite	Comum	13 (4,1)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Disfunção da glândula de Meibomius	Comum	13 (4,1)	1 (0,3)	Desconhecido	0	0
Visão turva	Comum	10 (3,1)	0	Incomum	3 (1,0)	0
Deficiência visual ^f	Comum	5 (1,6)	1 (0,3)	Desconhecido	0	0
Fotofobia	Comum	4 (1,3)	0	Desconhecido	0	0
Distúrbios gastrointestinais						
Estomatite ^g	Muito comum	200 (62,7)	27 (8,5)	Muito comum	40 (12,9)	0
Náusea	Muito comum	154 (48,3)	2 (0,6)	Muito comum	69 (22,3)	2 (0,6)

	DATROWAY[®] (N=319)			Quimioterapia (N=309)		
Classe de Sistema de Órgãos MedDRA / Termo Preferido ou Agrupado	Frequência	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)	Frequência	Todos os Graus (%)	Grau 3 ou 4 (%)
Constipação	Muito comum	127 (39,8)	1 (0,3)	Muito comum	52 (16,8)	0
Vômito	Muito comum	72 (22,6)	5 (1,6)	Muito comum	34 (11,0)	2 (0,6)
Diarreia	Comum	27 (8,5)	1 (0,3)	Muito comum	59 (19,1)	4 (1,3)
Boca seca	Comum	20 (6,3)	0	Comum	7 (2,3)	0
Distúrbios gerais						
Fadiga ^h	Muito comum	116 (36,4)	9 (2,8)	Muito comum	98 (31,7)	9 (2,9)
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos						
Reação relacionada à infusão ⁱ	Comum	28 (8,8)	1 (0,3)	Comum	28 (9,1)	1 (0,3)
Investigações						
Amilase aumentada ^j	Muito comum	52 (16,3)	32 (10,0)	Comum	6 (1,9)	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição						
Apetite diminuído	Muito comum	61 (19,1)	2 (0,6)	Comum	26 (8,4)	1 (0,3)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						
Rinorreia	Comum	13 (4,1)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Doença pulmonar intersticial ^k	Comum	9 (2,8)	0	Incomum	2 (0,6)	0
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo						
Alopecia	Muito comum	137 (42,9)	0	Muito comum	107 (34,6)	1 (0,3)
Erupção cutânea ^l	Muito comum	52 (16,3)	2 (0,6)	Muito comum	31 (10,0)	1 (0,3)
Hiperpigmentação da pele ^m	Muito comum	32 (10,0)	0	Incomum	1 (0,3)	0
Pele seca ⁿ	Comum	19 (6,0)	0	Comum	4 (1,3)	0
Prurido	Comum	16 (5,0)	0	Comum	9 (2,9)	0
Madarose	Incomum	2 (0,6)	0	Incomum	1 (0,3)	0

^a. Incluindo neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída.

^b. Incluindo leucopenia, contagem de glóbulos brancos diminuída.

^c. Incluindo ceratite, ceratite pontuada, ceratite ulcerativa.

^d. Incluindo conjuntivite, hiperemia conjuntival.

^e. Incluindo ceratopatia, defeito do epitélio corneano, lesão corneana, dano na córnea.

^f. Incluindo comprometimento visual, acuidade visual reduzida.

^g. Incluindo estomatite, úlcera aftosa, ulceração bucal, odinofagia, dor oral, dor orofaríngea, inflamação faríngea.

^h. Incluindo fadiga, astenia, mal-estar.



ⁱ. Reação relacionada à infusão e reação anafilática também incluem qualquer reação (calafrios, hipotensão, hipersensibilidade, reação relacionada à infusão, prurido, pirexia, erupção cutânea, erupção maculopapular, urticária, sibilância) ocorrendo no mesmo dia da infusão de DATROWAY®.

^j. Incluindo amilase aumentada, hiperamilasemia.

^k. Doença pulmonar intersticial inclui eventos relatados pelo investigador que foram adjudicados como doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento para DATROWAY®: doença pulmonar intersticial, pneumonite.

^l. Incluindo erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculopapular, erupção pruriginosa.

^m. Incluindo hiperpigmentação cutânea, distúrbio de pigmentação, descoloração da pele.

ⁿ. Incluindo pele seca, xerose.

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

10. SUPERDOSE

Não há informações sobre superdosagem com datopotamabe deruxtecana. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados e devem ser prestados cuidados de suporte adequados.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0454.0196

Produzido por:

Simtra Deutschland GmbH
Westfalen – Alemanha

Registrado e importado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 – Alphaville – Barueri – SP
CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HCP-DAT-C09-0426

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/12/2025	1603439/25-2	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	11/05/2026	VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS VPS 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB
17/07/2026	0709230/26-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Inclusão inicial de texto de bula, conforme Guia de submissão eletrônica de bulas v. 5, de 13 de janeiro de 2014	VP/VPS	100 MG PÓ LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB