

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trodelvy 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 200 mg сацитумаб говитекан (sacituzumab govitecan).
След реконституиране един ml разтвор съдържа 10 mg сацитумаб говитекан.

Сацитузумаб говитекан е конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC), чийто таргет е Trop-2. Сацитузумаб е хуманизирано моноклонално антитяло (hRS7 IgG1κ), което разпознава Trop-2. Малката молекула, SN-38, която е ковалентно свързана с антитялото чрез хидролизуем линкер, е инхибитор на топоизомераза I. Приблизително 7 – 8 молекули SN-38 са свързани към всяка молекула антитяло.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Почти бял до жълтеникав прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trodelvy като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен тройнонегативен рак на млечната жлеза (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), които са получили две или повече предходни системни терапии, включително най-малко една от тях за авансирало заболяване (вж. точка 5.1).

Trodelvy като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-позитивен HER2-негативен рак на млечната жлеза, които са получили ендокринно-базирана терапия и най-малко две допълнителни системни терапии за авансирало заболяване (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Trodelvy трябва да се предписва и прилага на пациентите само от медицински специалисти с опит в употребата на противоракови терапии и да се прилага при наличие на условия за извършване на пълна реанимация.

Дозировка

Препоръчителната доза сацитумаб говитекан е 10 mg/kg телесно тегло, приложени като интравенозна инфузия веднъж седмично на ден 1 и ден 8 от 21-дневния цикъл на лечение. Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Превантивно лечение

Преди всяка доза сацитумаб говитекан се препоръчва прилагане на терапия за предотвратяване на реакции, свързани с инфузията, и предотвратяване на индуцирани от химиотерапията гадене и повръщане (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) (вж. точка 4.4).

Промени на дозата при реакции, свързани с инфузията

Скоростта на инфузията със сацитумаб говитекан трябва да се намали или инфузията да се прекъсне, ако пациентът развие реакция, свързана с инфузията. Приложението на сацитумаб говитекан трябва да се преустанови окончателно при поява на животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Промени на дозата при нежелани реакции

Промените на дозата за овладяване на нежеланите реакции на сацитумаб говитекан са описани в таблица 1. Дозата сацитумаб говитекан не трябва да се повишава отново след намаляване на дозата поради нежелани реакции.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Нежелана реакция	Поява	Промяна на дозата
Тежка неутропения		
Неутропения степен $4 \geq 7$ дни или по-малко, според клиничните показания ИЛИ Фебрилна неутропения степен 3–4 ИЛИ Наличие на неутропения степен 3–4 към момента на планираното лечение, която отлага приложението с 2 или 3 седмици за възстановяване до $\leq$ степен 1	Първа	Приложете гранулоцит-колониостимулиращ фактор (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) веднага щом стане клинично показано
	Втора	25% намаляване на дозата; приложете G-CSF веднага щом стане клинично показано
	Трета	50% намаляване на дозата; приложете G-CSF веднага щом стане клинично показано
	Четвърта	Прекратете лечението; приложете G-CSF веднага щом стане клинично показано
Към момента на планираното лечение степен 3–4 на неутропения, която отлага приема с повече от 3 седмици за възстановяване до $\leq$ степен 1	Първа	Прекратете лечението; приложете G-CSF веднага щом стане клинично показано

Нежелана реакция	Поява	Промяна на дозата
Тежка различна от неутропенична токсичност		
Нехематологична токсичност степен 4 с каквато и да е продължителност, ИЛИ Всяко гадене, повръщане или диария степен 3–4, дължащи се на лечението, които не се контролират с антиеметици и антидиарични средства, ИЛИ Друга нехематологична токсичност степен 3–4, с продължителност > 48 часа, въпреки оптималното медицинско лечение, ИЛИ Наличие на различна от неутропенична хематологична или нехематологична токсичност степен 3–4 към момента на планираното лечение, които отлагат приложението с 2 или 3 седмици за възстановяване до ≤ степен 1	Първа	25% намаляване на дозата
	Втора	50% намаляване на дозата
	Трета	Прекратете лечението
В случай на наличие на различна от неутропенична или нехематологична токсичност степен 3–4, гадене степен 3 или повръщане степен 3–4, които не се възстановяват до ≤ степен 1 в рамките на 3 седмици	Първа	Прекратете лечението

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години. Данните за сацитумаб говитекан при пациенти ≥ 75 години са ограничени.

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на началната доза при приложение на сацитумаб говитекан на пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (билирубин $\leq 1,5$ горната граница на нормата [ULN] и аспартат аминотрансфераза [AST]/аланин аминотрансфераза [ALT] < 3 ULN).

Безопасността на сацитумаб говитекан при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане не е установена. Сацитумаб говитекан не е проучван при пациенти с някое от следните: серумен билирубин $> 1,5$ ULN или AST или ALT > 3 ULN при пациенти без чернодробни метастази, или AST или ALT > 5 ULN при пациенти с чернодробни метастази. Употребата на сацитумаб говитекан трябва да се избягва при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на началната доза при приложение на сацитумаб говитекан на пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Сацитумаб говитекан не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест (креатининов клирънс [CrCl] < 15 ml/min).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сацитумаб говитекан при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Сацитумаб говитекан е само за интравенозно приложение. Той трябва да се реконституира и разрежда от медицински специалист с опит в употребата на противоракови лекарства. Той трябва да се прилага като интравенозна инфузия, а не като интравенозно струйно вливане или болус.

Първа инфузия: инфузията трябва да се прилага в продължение на период от 3 часа.

Последващи инфузии: инфузията трябва да се прилага в продължение на период от 1 до 2 часа, ако предходните инфузии са понесени добре.

Пациентите трябва да се наблюдават по време на всяка инфузия и най-малко 30 минути след всяка инфузия за признаци или симптоми на реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Неутропения

Сацитузумаб говитекан може да предизвика тежка или животозастрашаваща неутропения (вж. точка 4.8). Наблюдавани са инфекции с летален изход в условията на неутропения в клинични проучвания със сацитузумаб говитекан. Сацитузумаб говитекан не трябва да се прилага, ако абсолютният брой на неутрофилите е под $1500/\text{mm}^3$ на ден 1 от който и да е цикъл или ако броят на неутрофилите е под $1000/\text{mm}^3$ на ден 8 от който и да е цикъл. Поради това, се препоръчва броят на кръвните клетки да се проследява по време на лечението според клиничната необходимост. Сацитузумаб говитекан не трябва да се прилага в случай на неутропенична треска. Възможно е да се наложи лечение с гранулоцит-колониостимулиращ фактор и да се промени дозата поради тежка неутропения (вж. точка 4.2 и 4.8).

Диария

Сацитузумаб говитекан може да предизвика тежка диария (вж. точка 4.8). Наблюдавано е, че в някои случаи диарията води до дехидратация и последващо остро бъбречно увреждане. Сацитузумаб говитекан не трябва да се прилага в случай на диария степен 3–4 към момента на планираното лечение и терапията трябва да бъде продължена само при подобрение до $\leq$ степен 1 (вж. точка 4.2 и 4.8). При появата на диария, и ако не може да бъде идентифицирана инфекциозна причина, трябва да се започне лечение с лоперамид. Могат да се използват и допълнителни поддържащи мерки (напр. заместване на течности и електролити) според клиничните показания.

Пациентите, при които се наблюдава прекомерен холинергичен отговор към лечението със сацитузумаб говитекан (напр. коремни спазми, диария, слюноотделяне и т.н.), могат да получат подходящо лечение (напр. атропин) при последващо лечение със сацитузумаб говитекан.

Свръхчувствителност

Сацитузумаб говитекан може да предизвика тежка и животозастрашаваща свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Наблюдавани са анафилактични реакции в клинични проучвания на сацитузумаб говитекан и употребата на сацитузумаб говитекан е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към сацитузумаб говитекан (вж. точка 4.3).

Препоръчва се на пациентите, получаващи сацитузумаб говитекан преди инфузията да се приложи терапия, която да включва антипиретици, H1 и H2 блокери или кортикостероиди (напр. 50 mg хидрокортизон или еквивалент, перорално или интравенозно). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции, свързани с инфузията, по време на всяка инфузия на сацитузумаб говитекан и най-малко 30 минути след завършване на инфузията. Скоростта на инфузията със сацитузумаб говитекан трябва да се намали или инфузията да се прекъсне, ако пациентът развие реакция, свързана с инфузията. Сацитузумаб говитекан трябва да се прекрати окончателно при поява на животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.2)

Гадене и повръщане

Сацитузумаб говитекан е еметогенен (вж. точка 4.8). Препоръчва се превантивно да се приемат два или три антиеметични лекарствени продукта (напр. дексаметазон с антагонист на 5-хидрокситриптами 3 [5-HT₃] рецептора или с антагонист на неврокинин-1 [NK-1] рецептора, както и с други лекарствени продукти според необходимостта) за предотвратяване на индуцирано от химиотерапия гадене и повръщане (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV).

Сацитузумаб говитекан не трябва да се прилага в случай на повръщане степен 3 или повръщане степен 3–4 към момента на планираното лечение и терапията трябва да бъде продължена само с допълнителни поддържащи мерки, когато отзвучи до $\leq$ степен 1 (вж. точка 4.2). Могат да се използват и допълнителни поддържащи мерки според клиничните показания. На всички пациенти трябва да бъдат дадени лекарствени продукти за прием у дома с ясни инструкции за предотвратяване и лечение на гадене и повръщане.

Употреба при пациенти с намалена активност на UGT1A1

SN-38 (част от сацитузумаб говитекан, която е малка молекула) се метаболизира чрез уридиндифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1). Генетичните варианти на UGT1A1 гена, като UGT1A1*28 алела, водят до намалена ензимна активност на UGT1A1. Лицата, които са хомозиготни по UGT1A1*28 алела, са с повишен риск от неутропения, фебрилна неутропения и анемия и са с повишен риск от други нежелани реакции след започване на лечение със сацитузумаб говитекан (вж. точка 4.8). Приблизително 20% от чернокожата популация, 10% от бялата популация и 2% от популацията от източноазиатски произход са хомозиготни по UGT1A1*28 алела. В определени популации може да присъстват алели за ензим с намалена функция, различни от UGT1A1*28. Пациентите с известна намалена активност на UGT1A1 трябва да се наблюдават внимателно за нежелани реакции. Когато не е известен статусът на UGT1A1, не се изисква изследването му, тъй като лечението на нежеланите реакции, включително препоръчителните промени на дозата, ще са същите при всички пациенти.

Ембриофетална токсичност

Въз основа на механизма на действие, сацитузумаб говитекан може да има тератогенен ефект и/или да е причина за ембриофетална смъртност, когато се прилага на бременни жени. Сацитузумаб говитекан съдържа генотоксичния компонент, SN-38, който е насочен към бързо делящи се клетки. Бременните жени и тези с детероден потенциал трябва да бъдат информирани относно потенциалния риск за фетуса. Статусът на бременност при жени с репродуктивен потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на лечение със сацитузумаб говитекан (вж. точка 4.6).

Натрий

При приготвяне за приложение, към този лекарствен продукт ще бъде допълнително добавен разтвор, съдържащ натрий (вж. точка 6.6), и това трябва да се има предвид по отношение на общия прием на натрий от пациента от всички източници за деня.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Инхибитори на UGT1A1

Съпътстващото приложение на сацитузумаб говитекан с инхибитори на UGT1A1 може да повиши честотата на нежеланите реакции поради потенциалното повишаване на системната експозиция на SN-38. Сацитузумаб говитекан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи UGT1A1 инхибитори (напр. пропופол, кетоконазол, инхибитори на EGFR тирозинкиназа).

Индуктори на UGT1A1

Експозицията на SN-38 може да е понижена при пациенти, които съпътстващо получават индуктори на ензима UGT1A1. Сацитузумаб говитекан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи UGT1A1 индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин, ритонавир, типранавир).

Въз основа на ограничените данни от пациенти, които получават инхибитори (n = 16) или индуктори (n = 5) на UGT1A1, докато са на лечение със сацитузумаб говитекан, експозициите на свободен SN-38 при тези пациенти са сравними с експозициите при пациентите, които не получават инхибитор или индуктор на UGT1A1.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и поне 6 месеца след последната доза.

Пациентите от мъжки пол, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение със сацитузумаб говитекан и поне 3 месеца след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на сацитузумаб говитекан при бременни жени. Въз основа на механизма си на действие сацитузумаб говитекан може да има тератогенен ефект и/или да е причина за ембриофетална смъртност, когато се прилага по време на бременност. Сацитузумаб говитекан съдържа генотоксичния компонент, SN-38, който е насочен към бързо делиращи се клетки.

Сацитузумаб говитекан не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение със сацитузумаб говитекан.

Статусът на бременност трябва да бъде потвърден при жените с детероден потенциал преди започване на лечението със сацитузумаб говитекан.

Жените, които забременеят, трябва незабавно да се свържат със своя лекар.

Кърмене

Не е известно дали сацитузумаб говитекан или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечение със сацитузумаб говитекан и в продължение на 1 месец след последната доза.

Фертилитет

Въз основа на находките при животни, сацитузумаб говитекан може да увреди фертилитета при жени с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3). Липсват данни за ефекта на сацитузумаб говитекан върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сацитузумаб говитекан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, напр. замаяност, умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, лекувани със сацитузумаб говитекан са: неутропения (67,6%), гадене (62,6%), диария (62,5%), умора (61,5%), алоpecia (45,6%), анемия (40,7%), запек (36,2%), повръщане (33,6%), намален апетит (25,7%), диспнея (22,1%) и коремна болка (20,2%).

Най-честите нежелани реакции степен 3 или по-висока са неутропения (50,7%), левкопения (10,5%), диария (10,3%), анемия (9,3%), умора (6,8%), фебрилна неутропения (6,1%), хипофосфатемия (4,2%), диспнея (3,1%), лимфопения (2,9%), коремна болка (2,8%), гадене (2,8%), повръщане (2,5%), хипокалемия (2,5%), пневмония (2,3%) и повишена аспартат аминотрансфераза (2,2%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции при пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан, са фебрилна неутропения (4,8%), диария (3,9%), неутропения (2,6%) и пневмония (2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се базира на сборни данни от три клинични проучвания, включващи 688 пациенти, които получават сацитузумаб говитекан в доза 10 mg/kg телесно тегло за лечение на метастатичен TNBC и HR+/HER2- рак на млечната жлеза. Медианата на експозицията на сацитузумаб говитекан в този набор от данни е 4,63 месеца.

Честотите на нежеланите реакции се базират на честотите на нежеланите събития по всякаква причина, като причините за част от събитията на нежелани реакции може да са други, различни от лечението с сацитузумаб говитекан, такива като заболяване, употреба на други лекарствени продукти или несвързани причини. Сериозността на нежеланите реакции е оценена въз основа на общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), дефиниращи степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка, степен 4 = животозастрашаваща и 5 = смърт.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред на тяхната сериозност.

Таблица 2: Списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации		
	Много чести	Инфекция на пикочните пътища Инфекция на горните дихателни пътища
	Чести	Сепсис Пневмония Грип Бронхит Назофарингит Синуит Орален херпес
Нарушения на кръвта и лимфната система		
	Много чести	Неутропения ¹ Анемия ² Левкопения ³ Лимфопения ⁴
	Чести	Фебрилна неутропения Тромбоцитопения ⁵
Нарушения на имунната система		
	Много чести	Свръхчувствителност ⁶
Нарушения на метаболизма и храненето		
	Много чести	Понижен апетит Хипокалиемия Хипомагниземия
	Чести	Дехидратация Хипергликемия Хипофосфатемия Хипокалциемия Хипонатриемия
Психични нарушения		
	Много чести	Безсъние
	Чести	Тревожност
Нарушения на нервната система		
	Много чести	Главоболие Замаяност
	Чести	Дисгеузия
Съдови нарушения		
	Чести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Много чести	Диспнея ⁷ Кашлица
	Чести	Епистаксис

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелани реакции
		Продуктивна кашлица Ринорея Назална конгестия Синдром на кашлица от горните дихателни пътища
Стомашно-чревни нарушения		
	Много чести	Диария Повръщане Гадене Запек Коремна болка
	Чести	Неутропеничен колит ⁸ Колит Стоматит Болка в горната част на корема Диспепсия Гастроезофагеална рефлуксна болест Раздуване на корема
	Нечести	Ентерит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Много чести	Алоpecia Обрив Пруритус
	Чести	Макулопапулозен обрив Свръхпигментация на кожата Акнеiformен дерматит Суша кожа
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Много чести	Болка в гърба Артралгия
	Чести	Мускулно-скелетна болка в гърдите Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
	Чести	Хематурия Протеинурия Дизурия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение		
	Много чести	Умора ⁹
	Чести	Болка Втрисане
Изследвания		
	Чести	Понижено тегло Повишена алкална фосфатаза в кръвта Удължено активирано парциално тромбопластиново време Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
	Нечести	Реакция, свързана с инфузията

1: Включва следните предпочитани термини: неутропения; понижен брой на неутрофилите.

2: Включва следните предпочитани термини: анемия; понижен хемоглобин; понижен брой на червените кръвни клетки.

3: Включва следните предпочитани термини: левкопения; понижен брой на белите кръвни клетки.

4: Включва следните предпочитани термини: лимфопения; понижен брой на лимфоцитите.

5: Включва следните предпочитани термини: тромбоцитопения; понижен брой на тромбоцитите.

6: Събития на свръхчувствителност, съобщени до края на деня след прилагане на лечението. Включва събитията, кодирани като следните предпочитани термини: диспнея; хипотония; зачервяване; еритема; дискомфорт в гръдния кош; алергичен ринит; хрипове; оток; уртикария; анафилактична реакция; язви в устата; екسفолация на кожата; подуване на езика; стягане на гърлото.

7: Включва следните предпочитани термини: диспнея; диспнея при усилие.

8: Включва предпочитания термин неутропеничен колит и събития, съобщени като тифлит.

9: Включва следните предпочитани термини: умора, астения.

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

Медианата на времето до поява на неутропения (включително фебрилна неутропения) след започване на първия цикъл на лечение е 16 дни. Медианата на продължителността на неутропения е 8 дни.

Неутропения се наблюдава при 67,6% (465/688) от пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан, включително неутропения степен 3–4 при 50,7% от пациентите. Неутропения е причина за намаляване на дозата при 12,4% от пациентите. Неутропеничен колит е наблюдаван при 1% (7/688) от пациентите.

Фебрилна неутропения се наблюдава при 6,1% (42/688) от пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан. Фебрилна неутропения е причина за намаляване на дозата при 2,9% от пациентите.

Употреба при пациенти с намалена активност на UGT1A1

Честотата на неутропения степен 3–4 е 60,6% (43/71) при пациентите, които са хомозиготни по UGT1A1*28 алела, 52,9% (144/272) при пациентите, които са хетерозиготни по UGT1A1*28 алела, и 49,1% (140/285) при пациентите, хомозиготни по алела от див тип. Честотата на фебрилна неутропения степен 3–4 е 14,1% (10/71) при пациентите, които са хомозиготни по UGT1A1*28 алела, 5,9% (16/272) при пациентите, които са хетерозиготни по UGT1A1*28 алела, и 4,6% (13/285) при пациентите, хомозиготни по алела от див тип. Честотата на анемия степен 3–4 е 15,5% (11/71) при пациентите, които са хомозиготни по UGT1A1*28 алела, 7,4% (20/272) при пациентите, които са хетерозиготни по UGT1A1*28 алела, и 8,1% (23/285) при пациентите, хомозиготни по алела от див тип.

В сравнение с пациентите, които са хомозиготни по алела от див тип, е наблюдавана по-малка медиана до началото на неутропения и анемия при пациентите, хомозиготни по UGT1A1*28 алела и при пациентите, хетерозиготни по UGT1A1*28 алела.

Диария

Медианата на времето до поява на диария след започване на първия цикъл на лечение е 13 дни. Медианата на продължителността на диария е 8 дни.

Диария се наблюдава при 62,5% (430/688) от пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан. Събития степен 3 се наблюдават при 10,3% (71/688) от пациентите. Трима от 688 пациенти (< 1%) прекрати лечението поради диария.

Свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, съобщени до края на деня след прилагане на доза, се наблюдават при 33,0% (227/688) от пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан. Свръхчувствителност степен 3 или по-висока се наблюдава при 1,7% (12/688) от пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан. Честотата на реакциите на свръхчувствителност, водещи до окончателно прекратяване на сацитузумаб говитекан, е 0,1% (1/688).

Имуногенност

В клинични проучвания при пациенти, лекувани със сацитузумаб говитекан, 9 (1,1%) от 785 пациенти развиват антитела срещу сацитузумаб говитекан; 6 от тези пациенти (0,8% от всички пациенти, лекувани със сацитузумаб говитекан) имат неутрализиращи антитела срещу сацитузумаб говитекан.

Специални популации

Не е наблюдавана разлика в честотата на прекратяване поради нежелани събития при пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с по-млади пациенти с mTNBC. Наблюдавана е по-висока честота на прекратяване поради нежелани реакции при пациенти на възраст 65 или повече години (14%) в сравнение с по-млади пациенти (3%) с HR+/HER2 метастатичен рак на млечната жлеза. Честотата на сериозни нежелани събития е по-висока при пациенти на възраст 75 или повече години (67%) в сравнение с пациентите на възраст 65 или повече години (43%) и пациентите под 65 години (24%) с HR+/HER2- метастатичен рак на млечната жлеза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В клинични проучвания, дози до 18 mg/kg (приблизително 1,8 пъти максималната препоръчителна доза 10 mg/kg телесно тегло) водят до по-висока честота на тежка неутропения.

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции, особено тежка неутропения, и да бъде започнато подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, други моноклонални антитела, АТС код: L01FX17.

Механизъм на действие

Сацитузумаб говитекан се свързва с експресиращи Trop-2 ракови клетки и се интернализира с последващо освобождаване на SN-38 от хидролизиращ линкер. SN-38 взаимодейства с топоизомераза I и предотвратява повторното лигиране на индуцираните от топоизомераза I едноверижни разкъсвания. Полученото увреждане на ДНК води до апоптоза и клетъчна смърт.

Клинична ефикасност и безопасност

Неоперабилен или метастатичен тройнонегативен рак на млечната жлеза (ASCENT)

Ефикасността и безопасността на сацитузумаб говитекан са оценени в ASCENT (IMMU-132-05), международно, многоцентрово, открито, рандомизирано проучване фаза 3, проведено при 529 пациенти с неоперабилен, локално авансирал или метастатичен тройнонегативен рак на млечната жлеза (mTNBC) с рецидив след поне две предходни химиотерапии (без горна граница) за рак на млечната жлеза. По-ранната адювантна или неоадювантна терапия за по-ограничено заболяване е квалифицирана като една от изискваните предходни схеми, когато в рамките на 12-месечен времеви период след завършване на химиотерапията се наблюдава развитие на неоперабилно, локално авансирало или метастатично заболяване. Всички пациенти получават предходно лечение с таксан в адювантния, неоадювантния или авансирания стадий, освен ако са имали противопоказание или непоносимост към таксани. Разрешава се да се използват инхибитори на поли(ADP-рибоза) полимераза (PARP) като една от двете предходни химиотерапии за пациенти с документирана мутация на BRCA1/BRCA2 на зародишната линия.

Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават сацитумаб говитекан 10 mg/kg като интравенозна инфузия на ден 1 и ден 8 от 21-дневния цикъл на лечение или лечение по избор на лекаря (Treatment of Physician's Choice, TPC), което е в доза, определена въз основа на площта на телесната повърхност и съгласно одобрената продуктова информация. TPC е определено от изследователя преди рандомизиране като една от следните схеми с едно средство: ерибулин (n = 139), капецитабин (n = 33), гемцитабин (n = 38) или винорелбин (освен ако пациентите са с невропатия $\geq$ степен 2, n = 52). Пациентите със стабилни мозъчни метастази (предварително лекувани, непрогресиращи, без противогърчови лекарствени продукти и на стабилна доза кортикостероид за най-малко 2 седмици) отговарят на критериите за включване. Изисква се изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) за определяне на мозъчните метастази само при пациентите с известни или подозирани мозъчни метастази. Изключват се пациентите, при които е известно, че имат болест на Gilbert, болест само на костите, известна анамнеза за нестабилна стенокардия, инфаркт на миокарда или конгестивна сърдечна недостатъчност, активно хронично възпалително заболяване на червата или стомашно-чревна (СЧ) перфорация, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), активна инфекция с хепатит В или С, приложена жива ваксина в рамките на 30 дни или които преди са получавали иринотекан.

Пациентите се лекуват до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS) при пациенти без мозъчни метастази на изходното ниво (напр. BMNeg) съгласно оценката, направена чрез заслепен, независим, централизиран преглед (blinded, independent, centralised review, BICR) от група експерти рентгенолози с използване на критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Вторичните крайни точки за ефикасност включват PFS, определена чрез BICR за общата популация, включително всички пациенти със или без мозъчни метастази, обща преживяемост (OS), степен на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR).

Първичният анализ включва 235 пациенти BMNeg в групата на сацитумаб говитекан и 233 пациенти BMNeg в групата на TPC. Анализът на общата популация включва 267 пациенти в групата на сацитумаб говитекан и 262 пациенти в групата на TPC.

Демографските и изходните характеристики на общата популация (n = 529) са: медиана на възрастта 54 години (диапазон: 27 – 82 години) и 81% < 65 години; 99,6% жени; 79% от бялата раса; 12% чернокожи; медиана на броя на предходните системни терапии е 4; 69% са получили преди това от 2 до 3 предходни химиотерапии; 31% преди това са получили > 3 предходни химиотерапии; 42% имат чернодробни метастази; 12% имат настоящи или анамнеза за мозъчни метастази; 8% са с положителен резултат за статус на BRCA1/BRCA2 мутация, статусът по отношение на BRCA е наличен за 339 пациенти. При включване в проучването всички пациенти са с функционален статус по ECOG 0 (43%) или 1 (57%). Медианата на времето от диагностицирането на стадий 4 до включване в проучването е 16,2 месеца (диапазон: от -0,4 до 202,9 месеца). Най-честите предходни химиотерапии са с циклофосфамид (83%), антрациклин (83%), включително доксорубин (53%), паклитаксел (78%), карбоплатин (65%), капецитабин (67%), гемцитабин (36%), доцетаксел (35%) и ерибулин (33%). Като цяло, 29% от пациентите са получили предходна терапия с PD-1/PD-L1. Тринадесет процента от пациентите в групата на сацитумаб говитекан в общата популация са получили само 1 предходна линия на системна терапия при метастатични условия.

Резултатите за ефикасност в популацията BMNeg показват статистически значимо подобрение при сацитумаб говитекан спрямо TPC по отношение на PFS и OS с коефициенти на риска (HR) 0,41 (n = 468; 95% CI: съответно 0,32, 0,52; p-стойност: <0,0001) и 0,48 (n = 468; 95% CI: 0,38, 0,59; p-стойност: <0,0001). Медианата на PFS е 5,6 месеца *спрямо* 1,7 месеца; медианата на OS е 12,1 месеца *спрямо* 6,7 месеца при пациентите, лекувани съответно със сацитумаб говитекан и TPC.

Резултатите за ефикасност в общата популация са консистентни с тези в популацията BMNeg при предварително определения окончателен анализ (дата на заключване на базата данни 11 март 2020 г.) и са обобщени в таблица 3.

Таблица 3: Крайни точки за ефикасност (обща популация) – предварително определен окончателен анализ

	Предварително определен окончателен анализ (дата на заключване на базата данни 11 март 2020 г.)	
	Сацитумаб говитекан n = 267	Лечение по избор на лекаря (TPC) n = 262
Преживяемост без прогресия ¹		
Брой събития (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	4,8 (4,1,5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Коефициент на риск (95% CI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-стойност ²	<0,0001	
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Медиана на OS в месеци (95% CI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Коефициент на риск (95% CI)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-стойност ²	<0,0001	
Обща честота на отговор (ORR)		
Брой пациенти с отговор (%)	83 (31)	11 (4)
Съотношение на шансовете (95% CI)	10,99 (5,66; 21,36)	
p-стойност ³	<0,0001	
Пълен отговор, n (%)	10 (4)	2 (1)
Частичен отговор, n (%)	73 (27)	9 (3)
Продължителност на отговора (DOR)		
Медиана на DOR в месеци (95% CI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, NE)

1 PFS е дефинирана като времето от датата на рандомизиране до датата на първата рентгенографски потвърдена прогресия на заболяването или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо.

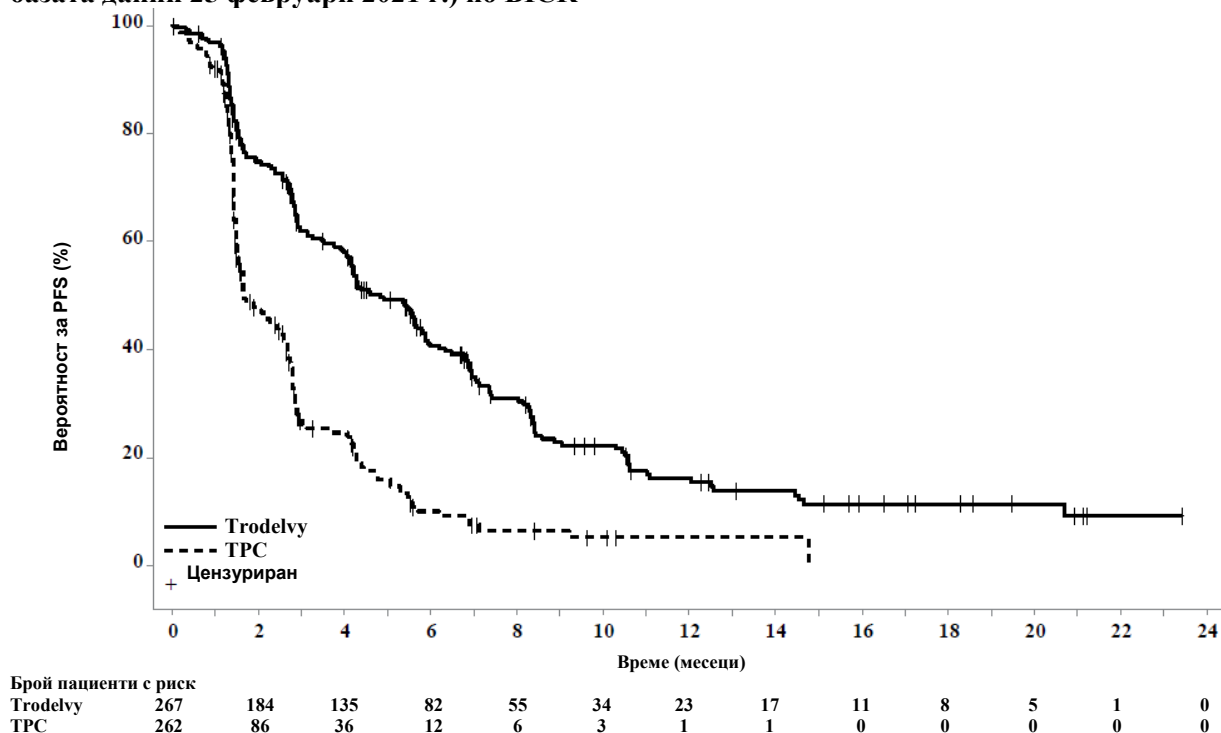
2 Стратифициран логаритмично трансформиран рангов тест за стратификационни фактори: брой предходни химиотерапии, наличие на известни мозъчни метастази при включване в проучването и регион.

3 Въз основа на тест на Cochran-Mantel-Haenszel.

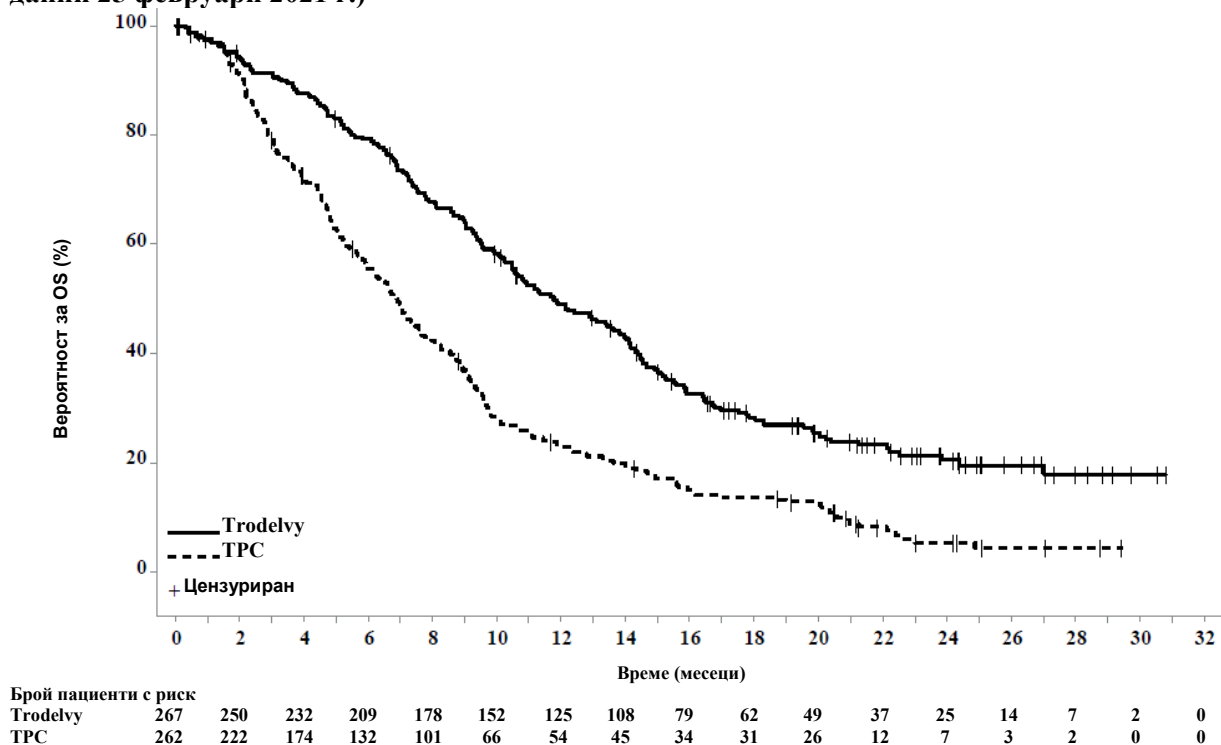
CI = доверителен интервал

При актуализиран анализ на ефикасността (окончателно заключване на базата данни 25 февруари 2021 г.) резултатите са консистентни с предварително определения окончателен анализ. Медианата на PFS съгласно BICR е 4,8 месеца спрямо 1,7 месеца при пациентите, лекувани съответно със сацитумаб говитекан и TPC (HR 0,41; 95% CI: 0,33, 0,52). Медианата на OS е съответно 11,8 месеца спрямо 6,9 месеца (HR 0,51; 95% CI: 0,42, 0,63). Кривите на Kaplan-Meier за актуализираната PFS съгласно BICR и OS са представени на фигури 1 и 2.

Фигура 1: Преживяемост без прогресия (обща популация; окончателно заключване на базата данни 25 февруари 2021 г.) по BICR



Фигура 2: Обща преживяемост (обща популация; окончателно заключване на базата данни 25 февруари 2021 г.)



Подгрупов анализ

В подгрупови анализи подобренията по отношение на PFS и OS при пациентите на сацитузумаб говитекан в сравнение с TPC са консистентни в рамките на подгрупите пациенти независимо от възрастта, расата, статуса по отношение на BRCA, броя на предходни системни терапии общо (2 и > 2, 2-3 и > 3) и при метастатични условия (1 и > 1), предходни терапии с антрациклини или PDL1 и наличието на чернодробни метастази.

Мозъчни метастази

Експлораторен анализ на PFS и OS при пациенти със стабилни мозъчни метастази, лекувани преди това, показват стратифициран HR 0,65 ($n = 61$; 95% CI: съответно 0,35; 1,22) и 0,87 ($n = 61$; 95% CI: 0,47; 1,63). Медианата на PFS е 2,8 месеца *спрямо* 1,6 месеца; медианата на OS е 6,8 месеца *спрямо* 7,5 месеца при пациентите, лекувани съответно със сацитумаб говитекан и TPC.

Експресия на Trop-2

Направени са допълнителни подгрупови анализи за оценка на ефикасността като са използвани нивата на експресия на Trop-2 от тумора и резултатите са консистентни в рамките на различните използвани методи за оценка. При пациентите с ниски нива на Trop-2 е използван мембранен H-скор по квартали, като ползата от сацитумаб говитекан *спрямо* TPC е доказана по отношение на PFS (HR 0,64; 95% CI: 0,37, 1,11) и OS (HR 0,71; 95% CI: 0,42, 1,21).

Неоперабилен или метастатичен хормон-рецептор (HR)-положителен/рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2)-негативен рак на млечната жлеза (TROPiCS-02)

Ефикасността на сацитумаб говитекан е оценена в многоцентрово, открито, рандомизирано проучване TROPiCS-02 (IMMU-132-09), проведено при 543 пациенти с неоперабилен локално авансирал или метастатичен HR-позитивен, HER2-негативен (IHC 0, IHC 1+ или IHC 2+/ISH-) рак на млечната жлеза, чието заболяване е прогресирало при някои от следните условия: CDK 4/6 инхибитор, ендокринна терапия и таксан; пациентите са получили най-малко две предходни химиотерапии при метастазирало заболяване (една от които може да е неадювантна или адювантна, ако прогресията или рецидивът са наблюдавани в рамките на 12 месеца от завършване на химиотерапията). Пациентите само с костно заболяване, активно хронично възпалително заболяване на червата и известна анамнеза за чревна обструкция, известна анамнеза за нестабилна стенокардия или инфаркт на миокарда, или конгестивна сърдечна недостатъчност, или активна инфекция с хепатит В или С са изключени от проучването.

Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават сацитумаб говитекан 10 mg/kg като интравенозна инфузия на дни 1 и 8 на 21-дневен цикъл ($n = 272$) или TPC ($n = 271$). TPC е определено от изследователя преди рандомизирането от една от следните схеми с едно средство: ерибулин ($n = 130$), винорелбин ($n = 63$), гемцитабин ($n = 56$) или капецитабин ($n = 22$). Рандомизирането е стратифицирано въз основа на предходни режими на химиотерапия за метастатично заболяване (2 *спрямо* 3-4), висцерални метастази (да *спрямо* не) и ендокринна терапия при метастатично заболяване за най-малко 6 месеца (да *спрямо* не).

Пациентите са лекувани до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Измерител на резултата за първична ефикасност е PFS според оцененото от BICR с използване на RECIST 1.1 v1.1. Допълнителни измерители на резултата за ефикасност са OS, ORR съгласно BICR и DOR съгласно BICR.

Медианата на възрастта на популацията в проучването е 56 години (диапазон: 27- 86 години), като 26% от пациентите са на възраст 65 или повече години. Почти всички пациенти са жени (99%). По-голямата част от пациентите са от бялата раса (67%); 4% са чернокожи, 3% са от азиатски произход, а при 26% расата не е известна. Пациентите са получили предходни схеми на системна терапия при каквито и да е условия с медиана 7 (диапазон: от 3 до 17) и предходни схеми на системна химиотерапия при метастатично заболяване с медиана 3 (диапазон: от 0 до 8). Приблизително 42% от пациентите са получили 2 предходни схеми на химиотерапия за метастатично заболяване в сравнение с 58% от пациентите, които са получили от 3 до 4 предходни схеми на химиотерапия. Повечето пациенти са получили ендокринна терапия при метастатично заболяване за ≥ 6 месеца (86%). Пациентите са с функционално състояние по ECOG 0 (44%) или 1 (56%). Деветдесет и пет процента от пациентите са с висцерални метастази; 4,6% от пациентите са със стабилни, предварително лекувани мозъчни метастази.

Доказано е, че сацитузумаб говитекан статистически значимо подобрява PFS съгласно BICR и OS спрямо TPC. Подобриенето на PFS съгласно BICR и OS като цяло е консистентно при предварително определените подгрупи. Резултатите за ефикасността са обобщени в таблица 4.

Таблица 4. Крайни точки за ефикасност – предварително определен окончателен анализ

	Сацитузумаб говитекан n = 272	TPC n = 271
Преживяемост без прогресия според BICR ¹		
Брой събития (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,661 (0,529, 0,826)	
p-стойност ²	0,0003	
Честота на PFS на 12 месеца ,% (95% CI)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)
Обща преживяемост ³		
Брой събития (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
Медиана на OS в месеци (95% CI)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Коефициент на риск (95% CI)	0,789 (0,646, 0,964)	
p-стойност ²	0,0200	
Честота на обективен отговор съгласно BICR ³		
Брой пациенти с отговор (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Коефициент на риск (95% CI)	1,625 (1,034, 2,555)	
p-стойност	0.0348	

¹ PFS е дефинирана като времето от датата на рандомизиране до датата на първата рентгенологична прогресия на заболяването или смърт по каквато и да е причина, което настъпи първо (дата на заключване на данните 3 януари 2022 г.).

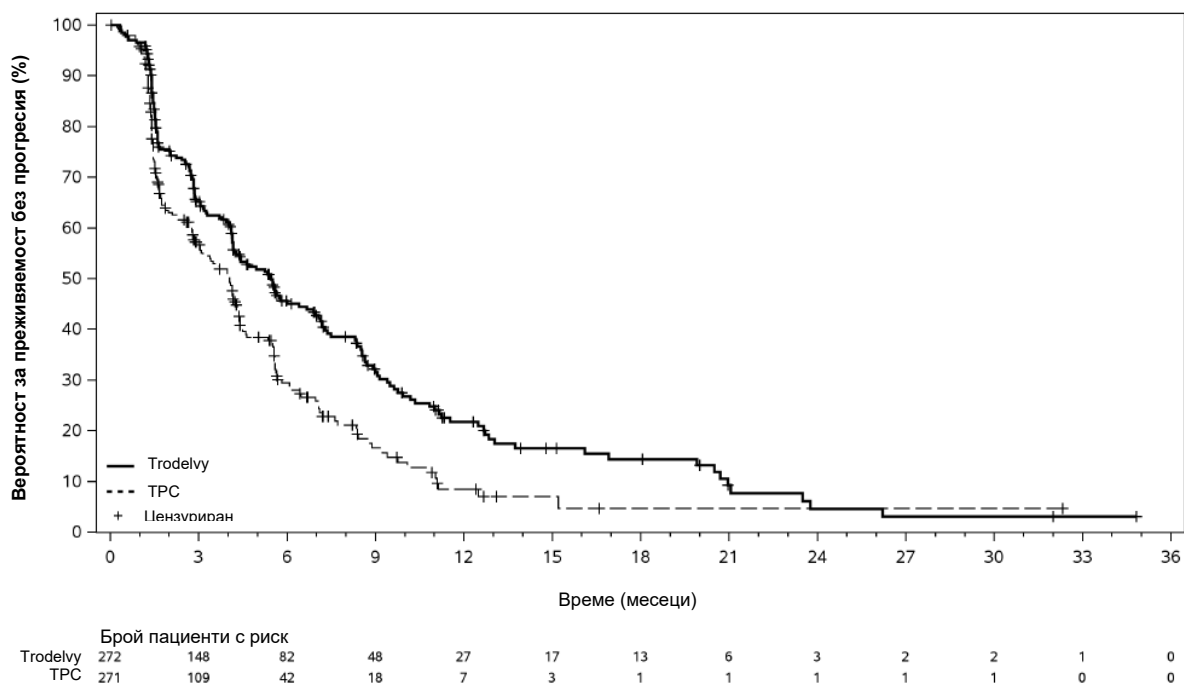
² Стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест, коригиран за стратификационни фактори: брой предходни схеми на химиотерапия за метастатично заболяване (2 спрямо 3-4), висцерални метастази (да спрямо не) и ендокринна терапия при метастатично заболяване за най-малко 6 месеца (да спрямо не).

³ въз основа на втори междинен анализ на OS (дата на заключване на данните 1 юли 2022 г.).

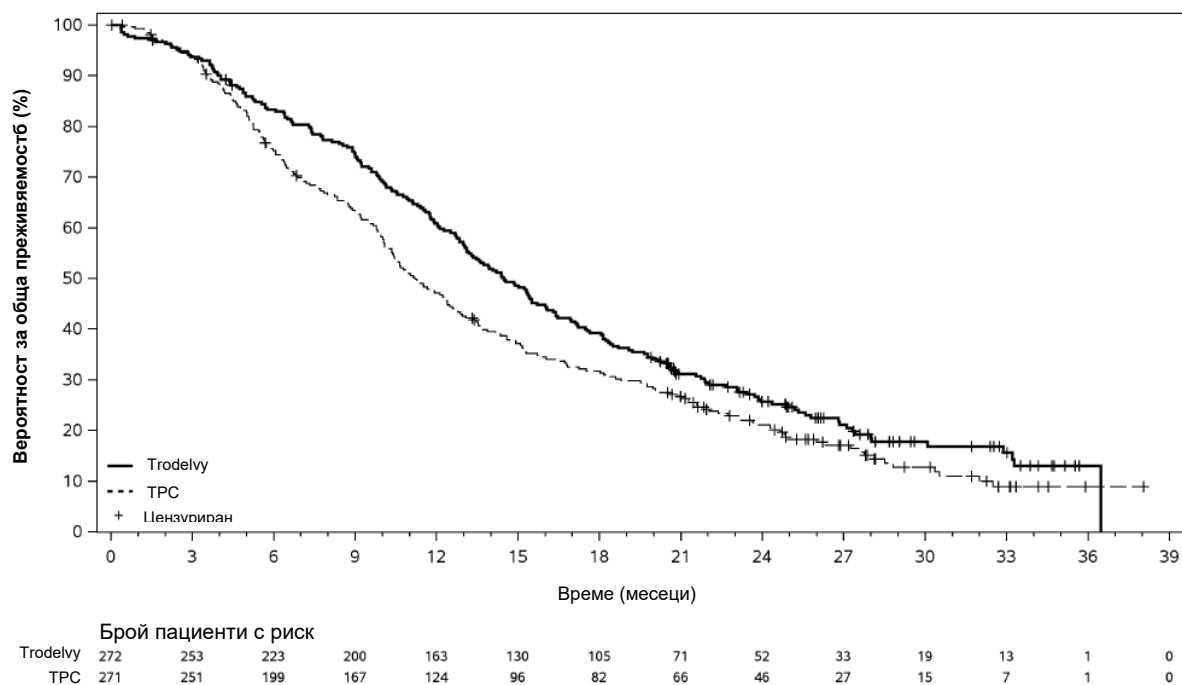
BICR = заслепен, независим централизиран преглед; CI = доверителен интервал

При актуализиран анализ за ефикасност с медиана на продължителност на проследяването 12,8 месеца (дата на заключване на данните 1 декември 2022 г.) резултатите са консистентни с предварително определения окончателен анализ. Медианата на PFS съгласно BICR е 5,5 месеца спрямо 4,0 месеца съответно при пациентите, лекувани със сацитузумаб говитекан и TPC (HR 0,65; 95% CI: 0,53, 0,81). Медианата на OS е съответно 14,5 месеца спрямо 11,2 месеца (HR 0,79; 95% CI: 0,65, 0,95). Криви на Kaplan-Meier за актуализирана PFS съгласно BICR и OS са представени на фигури 3 и 4.

Фигура 3: Преживяемост без прогресия съгласно BICR (дата на заключване на данните 1 декември 2022 г.)



Фигура 4: Обща преживяемост (дата на заключване на данните 1 декември 2022 г.)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със сацитузумаб говитекан във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на база серумни концентрации на сацитузумаб говитекан и SN-38 са оценени в проучването ASCENT в популация на mTNBC пациенти, които са получили сацитузумаб говитекан като самостоятелно средство с доза 10 mg/kg телесно тегло. Фармакокинетичните параметри на сацитузумаб говитекан и свободния SN-38 са представени в таблица 5.

Таблица 5: Обобщение на средните стойности на ФК параметри (CV%) на сацитузумаб говитекан и свободния SN-38

	Сацитузумаб говитекан	Свободен SN-38
C _{max} [ng/ml]	242 000 (22%)	91 (65%)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/ml]	5 560 000 (24%)	2730 (41%)

C_{max}: максимална серумна концентрация

AUC₀₋₁₆₈: площ под кривата серумна концентрация/време до 168 часа

Разпределение

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, обемът на разпределение в стационарно състояние на сацитузумаб говитекан в централния компартимент е 3,58 l.

Елиминиране

Медианата на елиминационния полуживот (t_{1/2}) на сацитузумаб говитекан и на свободния SN-38 при пациенти с метастатичен тройнонегативен рак на млечната жлеза е съответно 23,4 и 17,6 часа. Въз основа на популационни фармакокинетични анализи клирънсът на сацитузумаб говитекан е 0,128 l/h.

Метаболизъм

Не са провеждани проучвания на метаболизма при сацитузумаб говитекан. SN-38 (малка молекула, част от сацитузумаб говитекан) се метаболизира чрез UGT1A1.

Специални популации

При фармакокинетични анализи на данни, получени от пациенти, лекувани със сацитузумаб говитекан (n = 789), не са идентифицирани ефекти, свързани с възрастта, расата и наличието на лека или умерена степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на сацитузумаб говитекан.

Бъбречно увреждане

Известно е, че бъбречното елиминиране допринася минимално за екскрецията на SN-38, малка молекула, част от сацитузумаб говитекан. Липсват данни за фармакокинетиката на сацитузумаб говитекан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или с терминален стадий на бъбречна болест (CrCl < 15 ml/min).

Чернодробно увреждане

Експозицията на сацитузумаб говитекан е сходна при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане (билирубин ≤ ULN и AST > ULN, или билирубин > 1,0 до ≤ 1,5 ULN и AST с каквото и да е ниво; n = 257) и при тези с нормална чернодробна функция (билирубин и AST ≤ ULN; n = 526).

Експозициите на сацитузумаб говитекан и свободния SN-38 не са известни при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

SN-38 е кластогенен при *in vitro* микроядрен тест с клетки на бозайници в клетки от яйчници на китайски хамстери и не е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames). При проучване за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци, интравенозното приложение на сацитузумаб говитекан води до ендометриална атрофия, маточно кървене, повишена фоликуларна атрезия на яйчниците и атрофия на епителните клетки на влагалището при дози ≥ 60 mg/kg (1,9 пъти препоръчителната доза при хора 10 mg/kg въз основа на алометрично мащабиране на телесното тегло).

Неклиничните данни за новото помощно вещество, MES не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

2-(*N*-морфолино) етансулфонова киселина (MES)
Полисорбат 80 (E433)
Трехалоза дихидрат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

След реконституиране

Реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно за приготвяне на разределения инфузионен разтвор. Ако не се използва незабавно, инфузионният сак, съдържащ разреден разтвор, може да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) за период до 24 часа, защитен от светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно, прозрачно стъкло тип I, с обем 50 ml с еластомерна бутилова запушалка, запечатан с алуминиева обкатка и отчупващо се капаче, съдържащ 200 mg сацитузумаб говитекан.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Trodelvy е цитотоксичен лекарствен продукт. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и изхвърляне.

Реконституиране

- Изчислявайте необходимата доза (mg) Trodelvy въз основа на телесното тегло на пациента в началото на всеки цикъл на лечение (или по-често, ако теглото на пациента се промени с повече от 10% от предходното приложение).
- Оставете необходимия брой флакони да достигнат стайна температура (от 20°C до 25°C).
- Като използвате стерилна спринцовка, инжектирайте бавно 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във всеки флакон. Получената концентрация ще е 10 mg/ml.
- Бавно въртете флаконите, за да се получи разтваряне, в продължение на до 15 минути. Да не се разклаща. Продуктът трябва да се провери визуално преди приложение за наличие на видими частици и промяна на цвета. В разтвора не трябва да има видими частици, той трябва да е бистър и жълт. Не използвайте реконституирания разтвор, ако е мътен или с променен цвят.
- Използвайте незабавно за приготвяне на разреден инфузионен разтвор.

Разреждане

- Изчислете обема от реконституирания разтвор, който е необходим за получаване на подходящата доза според телесното тегло на пациента.
- Определете окончателния обем на инфузионния разтвор, чрез който да се достави подходящата доза при концентрация на сацитумаб говитекан в диапазона от 1,1 mg/ml до 3,4 mg/ml.
- Изтеглете и изхвърлете такъв обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от инфузионния сак (този, който ще се използва за вливане), който е еквивалентен на необходимия обем от реконституирания разтвор.
- Изтеглете изчисленото количество реконституиран разтвор от флакона(ите), като използвате спринцовка. Изхвърлете неизползваната оставаща част във флакона(ите).
- За да се сведе до минимум образуването на пяна, бавно инжектирайте необходимия обем реконституиран разтвор в инфузионен сак от поливинил хлорид, полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или етилен-винил ацетат. Не разклащайте съдържанието.
- Ако е необходимо, коригирайте обема в инфузионния сак според необходимостта с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите концентрация от 1,1 mg/ml до 3,4 mg/ml. Трябва да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, тъй като стабилността на реконституирания продукт не е установена с други разтвори, предназначени за инфузия.
- Ако не се използва незабавно, инфузионният сак, съдържащ разредения разтвор, може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C за период до 24 часа, защитен от светлина. Да не се замразява. След съхранение в хладилник приложете разредения разтвор при стайна температура до 25°C в рамките на 8 часа (включва времето за инфузия).

Приложение

- Приложете Trodelvy като интравенозна инфузия. Защитете инфузионния сак от светлина. Инфузионният сак трябва да бъде покрит по време на приложението на пациента до завършване на приложението. Не е необходимо да се покриват инфузионните системи или да се използват защитени от светлина инфузионни системи по време на инфузията.
- Може да се използва инфузионна помпа.
- Не смесвайте Trodelvy и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

- При завършване на инфузията промийте интравенозната система с 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1592/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 Ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trodelvy 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
сацитузумаб говитекан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон с прах съдържа 200 mg сацитузумаб говитекан. След разтваряне един ml разтвор съдържа 10 mg сацитузумаб говитекан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: 2-(*N*-морфолино)етан сулфонова киселина (MES), полисорбат 80, трехалоза дихидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1592/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trodelvy 200 mg прах за концентрат
сацитумаб говитекан
За i.v. приложение след разтваряне и разреждане.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg
10 mg/ml след разтваряне

6. ДРУГО

Цитотоксичен

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Trodelvy 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор сацитузумаб говитекан (sacituzumab govitecan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trodelvy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Trodelvy
3. Как ще Ви бъде прилаган Trodelvy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trodelvy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trodelvy и за какво се използва

Trodelvy е противораково лекарство, което съдържа активното вещество сацитузумаб говитекан. Една част от лекарството е моноклонално антитяло, което се свързва специфично с протеин на повърхността на клетките на рак на млечната жлеза, наречен Тгор-2. Другата активна част на Trodelvy е SN-38, вещество, което може да убива раковите клетки. След като лекарството се свърже с раковите клетки, SN-38 навлиза в раковите клетки и ги убива, като по този начин помага да се преборите с рака.

Trodelvy се използва за лечение на вид рак на млечната жлеза при възрастни, наречен тройнонегативен рак на млечната жлеза. Trodelvy трябва да се използва само след като пациентите са опитали най-малко две други лечения за тяхното раково заболяване, включително поне едно от тях за локално авансирал или метастазирал рак.

Trodelvy се използва за лечение на вид рак на млечната жлеза при възрастни, наречен хормон-рецептор положителен (HR+), рак на млечната жлеза, отрицателен за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2-). Trodelvy трябва да се използва само след като пациентите са опитали лечение, което включва хормонално противораково лечение, и поне две други допълнителни лечения за локално авансирал рак или метастазирал рак.

Лекарството се използва, когато не е възможно ракът да се премахне чрез операция, тъй като ракът се е разпространил до области извън млечната жлеза (локално авансирал) или се е разпространил до други места в организма (метастазирал).

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как действа Trodelvy или защо това лекарство Ви е предписано.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Trodelvy

Trodelvy не трябва да Ви се прилага, ако сте алергични към сацитузумаб говитекан или към някоя от останалите **съставки** на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Реакции, свързани с инфузията

Trodelvy се прилага чрез вливане във вена. Някои хора може да развият реакции, свързани с инфузията, които може да са тежки или животозастрашаващи. **Потърсете спешно медицинска помощ**, ако имате някои от следните признаци и симптоми на **реакции, свързани с инфузията**:

- сърбеж
- внезапна поява на подути, бледочервени пъпки или плаки по кожата
- повишена температура
- внезапен пристъп на тежко треперене, придружено от усещане за студ
- прекомерно изпотяване
- затруднено дишане и хрипове
- болка в гърдите, сърцебиене

Преди да Ви бъде приложен Trodelvy Вашият лекар може да Ви даде да приемете лекарства, които да помогнат за облекчаване на симптомите. По време на всяка инфузия и 30 минути след нея ще бъдете наблюдавани внимателно за тези признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията. Вашият лекар ще забави скоростта на инфузията или ще я спре, ако развиете сериозна реакция, свързана с инфузията.

Неутропения

Това лекарство може да предизвика неутропения, състояние, при което има твърде малко неутрофили в кръвта, което повишава риска от инфекции. Тези инфекции могат да бъдат тежки, животозастрашаващи и може да доведат до смърт. **Потърсете спешно медицинска помощ**, ако имате някои от следните признаци и симптоми на **неутропения или инфекции**:

- треска (температура 38,5°C или по-висока)
- втрисане или изпотяване
- възпалено гърло, язви в устата или зъбобол
- болка в стомаха
- болка близо до ануса
- болка или парене при уриниране или по-често уриниране
- диария или язви около ануса
- кашлица или задух

Вашият лекар ще вземе кръвни проби с цел проследяване на нивата на неутрофилиите в кръвта Ви. Няма да Ви бъде приложен Trodelvy, ако неутрофилиите са под определено ниво на ден 1 или ден 8 от който и да е цикъл на лечение.

Вашият лекар ще коригира количеството на лекарството, което Ви се прилага, ако имате тежка неутропения.

Диария

Потърсете спешно медицинска помощ, ако страдате от тежка **диария**, докато получавате Trodelvy.

Вашето лечение с Trodelvy ще бъде отложено до подобряване на диарията. Ще Ви бъде даден лоперамид за лечение на Вашата диария, при условие че нямате инфекция. Ако е подходящо, ще Ви бъдат дадени и течности.

Вашият лекар може също да Ви даде лекарство, като атропин, за облекчаване на стомашните спазми, диарията и прекомерното отделяне на слюнка в устата преди следващата инфузия от лечението.

Диарията може да доведе до обезводняване и внезапно бъбречно увреждане. Говорете с Вашия лекар, ако забележите, че урината Ви е с тъмен цвят или обемът на урината е понижен.

Гадене и повръщане

Това лекарство може да предизвика гадене и повръщане. **Потърсете спешно медицинска помощ**, ако страдате от тежко **гадене и повръщане**, докато получавате Trodelvy.

Вашият лекар ще Ви даде някои лекарства преди началото на Вашето противораково лечение, както и между инфузионните сеанси, които да помогнат за облекчаването на гаденето и повръщането. **Няма да Ви бъде приложен Trodelvy, ако имате тежко гадене и повръщане**, и Trodelvy ще Ви бъде приложен само когато симптомите са под контрол.

Пациенти, които имат UGT1A1*28 ген

При някои пациенти има по-голяма вероятност да се появят определени нежелани реакции от лекарството поради техните генетични характеристики. Ако имате гена UGT1A1*28, Вашият организъм разгражда лекарството по-бавно. Това означава, че има по-голяма вероятност да получите определени нежелани реакции (като неутропения, със или без треска, и нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)), отколкото тези, които нямат този ген. Тези пациенти ще бъдат внимателно наблюдавани от техния лекар.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Trodelvy, ако:

- имате чернодробни проблеми
- имате бъбречни проблеми
- сте жена в детеродна възраст (вижте „Бременност“, „Контрацепция при мъже и жени“ и „Бременност“)
- приемате лекарства за лечение на други заболявания (вижте „Други лекарства и Trodelvy“)
- сте имали някакви проблеми след вливане на каквито и да е инфузии в миналото.

Докато Ви се прилага Trodelvy, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за нежелани реакции. Ако получите някакви сериозни нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви даде други лекарства за лечение на тези нежелани реакции, също може да промени количеството Trodelvy, което да получавате или може да спре изцяло приложението на Trodelvy.

Вижте точка 4 за списъка на всички възможни нежелани реакции, свързани с Trodelvy.

Деца и юноши

Trodelvy не трябва да се прилага на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като липсва информация за това как то действа в тази възрастова група.

Други лекарства и Trodelvy

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате **други лекарства**. Някои лекарства може да окажат влияние върху начина, по който действа Trodelvy и е възможно или да повишат нивото на активното вещество на Trodelvy в кръвта Ви, повишавайки риска от нежелани реакции. Тези лекарства са:

- **пропофол**, прилаган като анестетик при операции.
- **кетоконазол**, използван за лечение на гъбични инфекции.
- **инхибитори на тирозин киназа**, използвани за лечение на рак (лекарства, завършващи на „ниб“).

Някои лекарства може да понижат нивото на активното вещество на Trodelvy в кръвта Ви, намалявайки неговите ефекти:

- **карбамазепин** или **фенитоин**, използвани за лечение на епилепсия.
- **рифампицин**, използван за лечение на туберкулоза.
- **ритонавир** или **типранавир**, използвани за лечение на HIV.

Бременност

Trodelvy **не трябва да се използва** по време на бременност, тъй като може да увреди бебето. Кажете на Вашия лекар незабавно, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Контрацепция при мъже и жени

Жените, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Trodelvy и в продължение на 6 месеца след последната доза Trodelvy.

Мъжете, които са на лечение с Trodelvy и имат партньорка, която може да забременее, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след последната доза Trodelvy.

Кърмене

Не кърмете по време на лечение с Trodelvy и в продължение на 1 месец след последната доза. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата и може да засегне бебето.

Шофиране и работа с машини

Trodelvy може да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини, напр. да се чувствате замаяни, уморени. Поради това трябва да обръщате особено внимание, когато шофирате, използвате инструменти или работите с машини, след като Ви е приложен Trodelvy.

3. Как ще Ви бъде прилаган Trodelvy

Trodelvy ще Ви бъде прилаган само от Вашия лекар или медицинска сестра с опит в използването на противоракови терапии.

Важно е преди лечението Вашият лекар или медицинската сестра, грижещи се за Вас, да е потвърдил с помощта на кръвни изследвания, че може да Ви се прилага това лекарство .

Лекарства, които се прилагат преди лечение с Trodelvy

Преди да Ви бъде приложен Trodelvy ще Ви бъдат дадени някои лекарства, които да помогнат реакциите, свързани с инфузията да отшумят, както и гаденето и повръщането. Вашият лекар ще реши какви лекарства може да са Ви необходими и колко да приемате.

Какво количество Trodelvy ще Ви бъде прилагано

Лечението за Вашия рак ще се повтаря през 21-дневни (3-седмични) цикли. Препоръчителната доза Trodelvy е **10 mg на всеки килограм от Вашето телесно тегло** в началото на всеки цикъл (ден 1 на всеки цикъл) и отново една седмица по-късно (ден 8 от всеки цикъл).

Как ще Ви бъде прилагано лекарството

Лекар или медицинска сестра ще приложи лекарството чрез интравенозна инфузия (вливане във вена).

Първа инфузия: първата инфузия на лекарството ще Ви бъде приложена в продължение на 3 часа.

Втора и последващи инфузии: другите инфузии ще Ви бъдат приложени в продължение на 1 до 2 часа, ако при първата инфузия не са настъпили събития.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават по време на и за период от 30 минути след всяка инфузия за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията.

Реакции, свързани с инфузията

Вашият лекар ще забави скоростта на инфузията, ако развиете реакция, свързана с инфузията. Лекарството ще бъде спряно, ако реакцията към инфузията е животозастрашаваща. Вижте точка 2.

Доза на лекарството при получаване на някакви нежелани реакции

Вашият лекар може да промени дозата или да спре приложението на лекарството, ако получите определени нежелани реакции. Вижте точка 4.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза Trodelvy

Тъй като инфузията се прилага от Вашия лекар или от някой от медицинския персонал, който е подходящо обучен, предозирането е малко вероятно. Ако случайно Ви бъде приложено прекалено голямо количество от лекарството, Вашият лекар ще Ви наблюдава и ще Ви приложи допълнително лечение според необходимостта.

Ако пропуснете доза Trodelvy

Ако забравите или пропуснете Вашия планиран час, позволете на Вашия лекар или в център за лечение, за да си уговорите друг час възможно най-скоро. Не чакайте до следващата планирана визита. За да е напълно ефективно лечението, много е важно да не пропускате доза.

Ако спрете лечението с Trodelvy

Не трябва да спирате преждевременно лечението, без първо да разговаряте с Вашия лекар.

Терапията за рак на млечната жлеза с Trodelvy обикновено изисква няколко цикъла на лечение. Броят на инфузиите, които получите, ще зависи от това какъв е отговорът Ви към лечението. Поради това, трябва да продължите да получавате Trodelvy дори ако Вашите симптоми се подобрят и докато Вашият лекар реши, че Trodelvy трябва да бъде спрян. Ако лечението бъде спряно твърде рано, Вашите симптоми може да се завърнат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Потърсете спешно медицинска помощ, ако получите някои от следните много чести сериозни нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- **Нисък брой на белите кръвни клетки (неутропения),** което може да предизвика следните признаци и симптоми:
 - треска, при която телесната температура е 38,5°C или по-висока: това се нарича **фебрилна неутропения**
 - втрисане или изпотяване
 - възпалено гърло, язви в устата или зъбобол
 - болка в стомаха
 - болка близо до ануса или язви около ануса

- болка или парене при уриниране или често уриниране
- диария
- кашлица или задух
- **Диария** (дори без други признаци)
- **Реакции на свръхчувствителност (включително реакции, свързани с инфузията),** които може да предизвикат следните признаци и симптоми:
 - подуване на устните, езика, очите, гърлото или лицето
 - подуване или надигнат, сърбящ, червен кожен обрив
 - поява на подути, бледочервени пъпки или плаки по кожата, които се появяват внезапно
 - повишена температура
 - внезапен пристъп на тежко треперене, придружено от усещане за студ
 - прекомерно изпотяване
 - хрипове, стягане в гърдите или гърлото, задух, замаяност, усещане за световъртеж, недостиг на въздух
 - болка в гърдите, сърдечни палпитации
- **гадене, повръщане**

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Ако някои от тях станат тежки или сериозни, незабавно кажете на Вашия лекар.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- усещане на парене по време на уриниране и честа и спешна нужда от уриниране
- кашлица, възпалено гърло, хрема, главоболие и кихане
- липса на достатъчно червени кръвни клетки (анемия)
- нисък брой на белите кръвни клетки (лимфоцити или левкоцити)
- загуба на апетит
- ниско ниво на калий или магнезий в кръвта
- нарушен сън
- замаяност
- задух
- запек; болка в стомаха
- косопад; обрив; общ сърбеж
- болка в гърба; болка в ставите
- умора

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- треперене, треска, общ дискомфорт, бледа кожа или променен цвят на кожата, задух поради наличие на бактерии в кръвта (сепсис)
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- запушен нос, болка в лицето, хрипове
- раздразна кашлица, при която може да се отделят прозрачни, жълто-сиви или зеленикави храчки
- грипозни симптоми, херпес инфекция в устата
- нисък брой на тромбоцитите, което може да доведе до кръвене и образуване на синини (тромбоцитопения)
- високо ниво на глюкоза в кръвта
- обезводняване
- ниско ниво на фосфат, калций или натрий в кръвта
- тревожност

- промяна на усещането за вкус
- ниско кръвно налягане
- кръвене от носа, задействане на кашличния рефлекс от стичане на слюз в задната част на гърлото
- възпаление на тънките и дебелите черва (колит)
- възпаление и язви в устата, болка в горната част на стомаха; рефлукс; подуване на стомаха
- потъмняване на кожата; кожен обрив, подобен на акне; суха кожа
- болка в мускулите на гръдния кош, мускулни спазми
- кръв в урината; прекомерно количество протеини в урината
- втрисане
- загуба на тегло
- повишение на ензими, наречени алкална фосфатаза или лактат дехидрогеназа, отклонения при кръвните изследвания, свързани с кръвосъсирването.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- възпаление на тънките черва (ентерит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trodelvy

Trodelvy ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката, където получавате лечение. Условието за съхранение са, както следва

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и на етикета на флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- След разтваряне и разреждане, ако не се използва незабавно, инфузионният сак, съдържащ разределения разтвор, може да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) за период до 24 часа, защитен от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът е мътен или с променен цвят.

Trodelvy е цитотоксично лекарство. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и изхвърляне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trodelvy:

- Активно вещество: сацитузумаб говитекан. Един флакон с прах съдържа 200 mg сацитузумаб говитекан. След разтваряне, един ml разтвор съдържа 10 mg сацитузумаб говитекан
- Други съставки: 2-(N-морфолино) етансулфонова киселина (MES), полисорбат 80 и трехалоза дихидрат.

Как изглежда Trodelvy и какво съдържа опаковката

Лекарството е почти бял до жълтеникав прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предлага в стъклен флакон. Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ирландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Хрватска

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

Ирланд

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Trodelvy е цитотоксично лекарство. Трябва да се спазват приложимите специални процедури за работа и изхвърляне.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу.

Реконституиране

- Изчислявайте необходимата доза (mg) Trodelvy въз основа на телесното тегло на пациента в началото на всеки цикъл на лечение (или по-често, ако теглото на пациента се промени с повече от 10% от предходното приложение).
- Оставете необходимия брой флакони да достигнат стайна температура (от 20°C до 25°C).
- Като използвате стерилна спринцовка, инжектирайте бавно 20 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор във всеки флакон. Получената концентрация ще е 10 mg/ml.
- Бавно въртете флаконите, за да се получи разтваряне, в продължение на до 15 минути. Да не се разклаща. Продуктът трябва да се провери визуално преди приложение за наличие на видими частици и промяна на цвета. В разтвора не трябва да има видими частици, той трябва да е бистър и жълт. Не използвайте реконституирания разтвор, ако е мътен или с променен цвят.
- Използвайте незабавно за приготвяне на разреден инфузионен разтвор.

Разреждане

- Изчислете обема от реконституирания разтвор, който е необходим за получаване на подходящата доза, според телесното тегло на пациента.
- Определете окончателния обем на инфузионния разтвор, чрез който да се достави подходящата доза при концентрация на сацитузумаб говитекан в диапазона от 1,1 mg/ml до 3,4 mg/ml.
- Изтеглете и изхвърлете такъв обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор от инфузионния сак (този, който ще се използва за вливане), който е еквивалентен на необходимия обем от реконституирания разтвор.
- Изтеглете изчисленото количество реконституиран разтвор от флакона(ите), като използвате спринцовка. Изхвърлете неизползваната оставаща част във флакона(ите).
- За да се сведе до минимум образуването на пяна, бавно инжектирайте необходимия обем реконституирания разтвор в инфузионен сак от поливинил хлорид, полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или етилен-винил ацетат. Не разклащайте съдържанието.
- Ако е необходимо, коригирайте обема в инфузионния сак според необходимостта с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите концентрация от 1,1 mg/ml до 3,4 mg/ml. Трябва да се използва само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, тъй като стабилността на реконституирания продукт не е установена с други разтвори, предназначени за инфузия.
- Ако не се използва незабавно, инфузионният сак, съдържащ разределения разтвор, може да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C за период до 24 часа, защитен от светлина. Да не се замразява. След съхранение в хладилник приложете разределения разтвор при стайна температура в рамките на 8 часа (включва времето за инфузия).

Приложение

- Приложете Trodelvy като интравенозна инфузия. Защитете инфузионния сак от светлина. Инфузионният сак трябва да бъде покрит по време на приложението на пациента до завършване на приложението. Не е необходимо да се покриват инфузионните системи или да се използват защитени от светлина инфузионни системи по време на инфузията.
- Може да се използва инфузионна помпа.
- Не смесвайте Trodelvy и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.
- При завършване на инфузията, промийте интравенозната система с 20 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИСКАНЕТО ЗА ЕДНОГОДИШНА ЗАЩИТА НА ПАЗАРА,
ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **едногодишна защита на пазара**

СНМР разглежда предоставените данни от притежателя на разрешението за употреба, предвид разпоредбите на член 14, параграф 11 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и счита, че при новото терапевтично показание има значима клинична полза в сравнение със съществуващите лечения, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.