

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trodelyv 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-aineinjektiopullo sisältää 200 mg sositutsumabigovitekaania.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 10 mg sositutsumabigovitekaania.

Sositutsumabigovitekaani on Trop-2:een kohdennettu vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (antibody-drug conjugate, ADC). Sositutsumabi on Trop-2:n tunnistava humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (hRS7 IgG1κ), ja pieni molekyyli, SN-38, on topoisomeraasi I:n estäjä, joka on kovalenttisesti sitoutunut vasta-aineeseen hydrolysoituvalla liitäntäosalla. Kuhunkin vasta-ainemolekyyliin on sitoutunut noin 7–8 SN-38-molekyyliä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Luonnonvalkoinen tai kellertävä kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trodelyv monoterapiana on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän (mTNBC) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Trodelyv-valmistetta saavat määrätä ja antaa potilaalle vain syöpähoitoihin perehtyneet terveydenhuollon ammattilaiset. Valmiste on annettava tiloissa, joissa on käytössä täydellinen elvytysvälineistö.

Annostus

Sositutsumabigovitekaanin suositeltu annos on 10 mg painokiloa kohti, ja se annetaan infuusiona laskimoon kerran viikossa 21 päivän mittaisten hoitosykliden päivinä 1 ja 8. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

Ehkäisevä hoito

Infuusioon liittyviä reaktioita sekä solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua (CINV) ehkäisevää hoitoa suositellaan aina ennen sositutsumabigovitekaaniannoksen antamista (ks. kohta 4.4).

Infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi tehtävät annosmuutokset

Sasitutumabigovitekaanin infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä, jos potilaalle kehityy infuusioon liittyvä reaktio. Sasitutumabigovitekaanin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee hengenvaarallinen infuusioon liittyvä reaktio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten vuoksi tehtävät annosmuutokset

Taulukossa 1 on esitetty sasitutumabigovitekaanin liittyvien haittavaikutusten hallitsemiseksi tehtävät annosmuutokset. Sasitutumabigovitekaaniannosta ei pidä suurentaa uudelleen, jos annosta on pienennetty haittavaikutusten vuoksi.

Taulukko 1: Haittavaikutusten vuoksi suositellut annosmuutokset

Haittavaikutus	Esiintyminen	Annosmuutos
Vaikea neutropenia		
Asteen 4 neutropenia ≥ 7 päivää TAI Asteen 3 kuumeinen neutropenia (neutrofiilien absoluuttinen määrä $< 1\ 000/\text{mm}^3$ ja kuume $\geq 38,5^\circ\text{C}$) TAI Hoidon suunniteltuna ajankohtana ilmenevä asteen 3–4 neutropenia, joka viivästyttää annostelua 2 tai 3 viikolla siihen asti, että neutropenia on lievittänyt asteeseen ≤ 1	Ensimmäinen	Anna granyloosyyttiryhmiä stimuloi vaa kasvutekijää (G-CSF)
	Toinen	Pienennä annosta 25 %
	Kolmas	Pienennä annosta 50 %
	Neljäs	Lopeta hoito
Hoidon suunniteltuna ajankohtana ilmenevä asteen 3–4 neutropenia, joka viivästyttää annostelua yli 3 viikolla siihen asti, että neutropenia on lievittänyt asteeseen ≤ 1	Ensimmäinen	Lopeta hoito
Vaikea ei-neutropeeninen toksisuus		
Asteen 4 ei-hematologinen toksisuus kestosta riippumatta TAI Mikä tahansa hoidosta johtuva asteen 3–4 pahoinvointi, oksentelu tai ripuli, joka ei ole hallittavissa pahoinvointilääkkeillä ja ripulilääkkeillä TAI Muu asteen 3–4 ei-hematologinen toksisuus, joka kestää > 48 tuntia parhaasta mahdollisesta lääkehoidosta huolimatta TAI Hoidon suunniteltuna ajankohtana ilmenevä asteen 3–4 ei-neutropeeninen hematologinen tai ei-hematologinen toksisuus, joka viivästyttää annostelua 2 tai 3 viikolla siihen asti, että toksisuus on lievittänyt asteeseen ≤ 1	Ensimmäinen	Pienennä annosta 25 %
	Toinen	Pienennä annosta 50 %
	Kolmas	Lopeta hoito
Asteen 3–4 ei-neutropeeninen hematologinen tai ei-hematologinen toksisuus, asteen 3 pahoinvointi tai asteen 3–4 oksentelu, joka ei lieviy asteeseen ≤ 1 kolmessa viikossa	Ensimmäinen	Lopeta hoito

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaille potilaille. Tietoa sasitutumabigovitekaanin käytöstä ≥ 75 -vuotiaille potilaille on niukasti.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, kun sasitutumabigovitekaania annetaan potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini $\leq 1,5$ -kertainen ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] / alaniiniaminotransferaasi [ALAT] < 3 -kertainen viitealueen ylärajaan nähden).

Sasitutumabigovitekaanin turvallisuutta kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Sasitutumabigovitekaania ei ole tutkittu potilailla, joiden seerumin bilirubiini on $> 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden, eikä potilailla, joilla ei ole

etäpesäkkeitä maksassa ja joiden ASAT tai ALAT on > 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden, eikä potilaille, joilla on etäpesäkkeitä maksassa ja joiden ASAT tai ALAT on > 5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Sasitutumabigovitekaanin käyttöä tällaisille potilaille on vältettävä.

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, kun sasitutumabigovitekaania annetaan potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Sasitutumabigovitekaania ei ole tutkittu potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma ≤ 15 ml/min).

Pediatriset potilaat

Sasitutumabigovitekaanin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Sasitutumabigovitekaanin saa antaa vain laskimoon. Se on annettava laskimoon infuusiona, ei saa antaa laskimoon push- eikä bolusinjektiona.

Ensimmäinen infuusio: annetaan 3 tuntia kestäväenä infuusiona.

Seuraavat infuusiot: annetaan 1–2 tuntia kestävinä infuusioina, jos potilas on sietänyt aiemmat infuusiot.

Potilaita on seurattava kunkin infuusion aikana ja vähintään 30 minuuttia kunkin infuusion jälkeen infuusion liittyviin reaktioihin viittaavien merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Neutropenia

Sasitutumabigovitekaani voi aiheuttaa vaikean tai hengenvaarallisen neutropenian (ks. kohta 4.8). Sasitutumabigovitekaania ei pidä antaa, jos neutrofiilien absoluuttinen määrä on alle $1\,500/\text{mm}^3$ minkä tahansa syklin päivänä 1 tai jos neutrofiilien määrä on alle $1\,000/\text{mm}^3$ minkä tahansa syklin päivänä 8. Tämän vuoksi on suositeltavaa, että potilaiden veriarvoja seurataan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Sasitutumabigovitekaania ei pidä antaa, jos potilaalla on neutropeenista kuumetta. Hoito granylosyyttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä ja annosmuutokset saattavat olla tarpeen, jos potilaalla on vaikea neutropenia (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Ripuli

Sasitutumabigovitekaani voi aiheuttaa vaikean ripulin (ks. kohta 4.8). Sasitutumabigovitekaania ei pidä antaa, jos ripulin vaikeusaste on 3 tai 4 hoidon suunniteltuna ajankohtana, ja hoitoa jatketaan vasta, kun tila on lievittynyt asteeseen ≤ 1 (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Jos ripulin ilmaantuessa ei ole tiedossa infektiota, joka voisi olla ripulin aiheuttaja, on aloitettava hoito loperamidilla. Myös muita

tukitoimia (esim. menetetyn nesteen ja elektrolyyttien korvaaminen) voidaan ottaa käyttöön kliinisen tarpeen mukaan.

Potilaat, joilla sasisutsumabigovitekaanihoito aiheuttaa epänormaalin voimakkaan kolinergisen vasteen (esim. vatsanväänteitä, ripulia tai syljeneritystä), voivat saada asianmukaista hoitoa (esim. atropiinia) seuraavien sasisutsumabigovitekaanihoitojen yhteydessä.

Yliherkkyys

Sasisutsumabigovitekaani voi aiheuttaa vaikeaa ja hengenvaarallista yliherkkyttä (ks. kohta 4.8). Sasisutsumabigovitekaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu anafylaktisia reaktioita, ja sasisutsumabigovitekaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sasisutsumabigovitekaanille (ks. kohta 4.3).

Sasisutsumabigovitekaania saaville potilaille suositellaan ennen infuusiota annettavaa esihoitoa, kuten kuumelääkettä, H1- ja H2-salpaajia tai kortikosteroideja (esim. 50 mg hydrokortisonia tai vastaavaa hoitoa joko suun kautta tai laskimoon). Potilaita on seurattava tarkasti jokaisen sasisutsumabigovitekaani-infuusion ajan ja vähintään 30 minuuttia jokaisen infuusion jälkeen infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Sasisutsumabigovitekaanin infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy infuusioon liittyvä reaktio. Sasisutsumabigovitekaanin käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla ilmenee hengenvaarallinen infuusioon liittyvä reaktio (ks. kohta 4.2).

Pahoinvointi ja oksentelu

Sasisutsumabigovitekaani aiheuttaa pahoinvointia (ks. kohta 4.8). Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) ehkäisyyn suositellaan antiemeettistä ennaltaehkäisevää hoitoa kahdella tai kolmella lääkevalmisteella (esim. deksametasoni yhdessä joko 5-hydroksitryptamiini 3 [5-HT₃]-reseptorinsalpaajan tai neurokiniini 1 [NK₁]-reseptorinsalpaajan sekä tarvittaessa muiden lääkevalmisteiden kanssa).

Sasisutsumabigovitekaania ei pidä antaa, jos hoidon suunniteltuna antoajankohtana ilmenee asteen 3 pahoinvointia tai asteen 3–4 oksentelua, ja hoitoa voidaan jatkaa vain käyttäen ylimääräisiä tukitoimenpiteitä ja vasta sitten, kun tila on lievittänyt asteeseen ≤ 1 (ks. kohta 4.2). Myös muita pahoinvointilääkkeitä ja tukitoimenpiteitä voidaan ottaa käyttöön kliinisen tarpeen mukaan. Kaikille potilaille tulee antaa pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon kotona otettavia lääkevalmisteita ja selkeät ohjeet.

Käyttö potilaille, joilla UGT1A1-aktiivisuus on heikentynyt

SN-38 (sasisutsumabigovitekaanin pienimolekyylinen osa) metaboloituu uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasin (UGT1A1) välityksellä. UGT1A1-geenin muunnokset, kuten UGT1A1*28-alleeli, aiheuttavat UGT1A1-entsyymin heikentynyttä aktiivisuutta. UGT1A1*28-alleelin suhteen homotsygoottisilla henkilöillä saattaa olla suurentunut neutropenian, kuumeisen neutropenian ja anemian riski. Heillä saattaa olla myös suurentunut sasisutsumabigovitekaanihoidon aloituksen jälkeen ilmenevien haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.8). Noin 20 % mustaihoisista, 10 % valkoihoisista ja 2 % itäaasialaisista ovat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelin suhteen. UGT1A1*28-alleelin lisäksi tietyissä populaatioissa saattaa esiintyä muita heikentyneeseen toimintaan liittyviä alleleja. Jos potilaan UGT1A1-aktiivisuuden tiedetään olevan heikentynyt, häntä on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Jos UGT1A1-status ei ole tiedossa, sen määrittäminen ei ole tarpeen, sillä haittavaikutusten hoito, mukaan lukien suositellut annosmuutokset, on sama kaikilla potilailla.

Alkio- ja sikiötoksisuus

Vaikutusmekanisminsa perusteella sasisitsumabigovitekaani voi olla teratogeeninen ja/tai aiheuttaa alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Sasisitsumabigovitekaanin sisältämä komponentti, SN-38, on genotoksinen, ja genotoksisuus kohdistuu nopeasti jakautuviin soluihin. Raskaana oleville naisille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä. Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkistettava ennen sasisitsumabihoidon aloitusta, ovatko he raskaana (ks. kohta 4.6).

Natrium

Tämän lääkevalmisteen valmistelussa antoa varten käytetään natriumia sisältävää liuosta (ks. kohta 6.6). Tämä on otettava huomioon potilaan kaikista natriumin lähteistä saaman natriumin päivittäisen kokonaismäärän suhteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

UGT1A1:n estäjät

Sasisitsumabigovitekaanin samanaikainen anto UGT1A1:n estäjien kanssa saattaa suurentaa haittavaikutusten ilmaantuvuutta systeemisen SN-38-altistuksen mahdollisen suurenemisen takia. Sasisitsumabigovitekaania on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat UGT1A1:n estäjiä (esim. propofolia, ketokonatsolia tai EGFR-tyrosiinikinaasin estäjiä).

UGT1A1:n indusorit

SN-38-altistus saattaa pienentyä, jos potilas saa samanaikaisesti UGT1A1-entsyymien indusoreja. Sasisitsumabigovitekaania on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat UGT1A1:n indusoreja (esim. karbamatsiipiniä, fenytoiinia, rifampisiiniä, ritonaviiria tai tipranaviiria).

Potilaista, jotka saivat UGT1A1:n estäjiä (N = 16) tai indusoreja (N = 5) sasisitsumabigovitekaanihoidon aikana, on saatavilla niukasti tietoja. Näiden tietojen mukaan altistukset vapaalle SN-38:lle olivat vastaavanlaisia kuin potilailla, jotka eivät saaneet UGT1A1:n estäjiä tai indusoreja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sasisitsumabigovitekaanihoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Raskaus

Sasisitsumabigovitekaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavilla tietoja.

Vaikutusmekanisminsa perusteella sasisitsumabigovitekaani voi kuitenkin olla teratogeeninen ja/tai aiheuttaa alkio- ja sikiökuolleisuutta, kun sitä annetaan raskauden aikana. Sasisitsumabigovitekaanin sisältämä komponentti, SN-38, on genotoksinen, ja genotoksisuus kohdistuu nopeasti jakautuviin soluihin.

Sasisitsumabigovitekaania ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa sasisitsumabigovitekaanilla.

Ennen sositutsumabigovitekaanihoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on varmistettava, onko hän raskaana.

Naisten, jotka tulevat raskaaksi, on ilmoitettava asiasta välittömästi lääkärille.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö sositutsumabigovitekaani tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava sositutsumabigovitekaanihoidon ajaksi sekä 1 kuukauden ajaksi viimeisen annoksen saamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen havaintojen perusteella sositutsumabigovitekaani saattaa heikentää hedelmällisyyttä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. kohta 5.3). Sositutsumabigovitekaanin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sositutsumabigovitekaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Se voi aiheuttaa esimerkiksi huimausta tai väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sositutsumabigovitekaania saaneilla potilailla useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat ripuli (64,5 %), pahoinvointi (64,2 %), neutropenia (64,2 %), väsymys (52,5 %), alopesia (44,3 %), anemia (43,2 %), oksentelu (38,0 %), ummetus (36,3 %), vähentynyt ruokahalu (28,1 %), yskä (22,7 %) ja vatsakipu (20,8 %).

Sositutsumabigovitekaania saaneilla potilailla useimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset olivat kuumeinen neutropenia (4,5 %) ja ripuli (3,6 %).

Yleisimmät vähintään vaikeusasteen 3 haittavaikutukset olivat neutropenia (49,5 %), leukopenia (12,0 %), ripuli (10,7 %), anemia (10,1 %), kuumeinen neutropenia (6,6 %), väsymys (5,2 %), hypofosfatemia (5,2 %), pahoinvointi (4,1 %) ja oksentelu (3,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Sositutsumabigovitekaanin turvallisuusprofiili on johdettu kahden kliinisen tutkimuksen yhdistetyistä tiedoista. Tutkimuksiin osallistui 366 potilasta, jotka saivat sositutsumabigovitekaania 10 mg/painokilo kolmoisnegatiivisen rintasyövän (triple-negative breast cancer, TNBC) hoitoon. Mediaanialtistus sositutsumabigovitekaanille tässä tietoaineistossa oli 4,9 kuukautta.

Taulukossa 2 on esitetty sositutsumabigovitekaanin käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat mistä syystä tahansa ilmaantuneiden haittatapahtumien esiintymistiheyksiin, jolloin osalla tietyn haittavaikutuksen tapahtumista saattaa olla muita aiheuttajia kuin sositutsumabigovitekaani, kuten sairaus, muut lääkevalmisteet tai tähän hoitoon liittymättömät syyt. Lääkkeen haittavaikutusten vaikeusasteet arvioitiin CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan seuraavin määritelmien: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = hengenvaarallinen ja 5 = kuolema.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmä- ja esiintymistiheysluokittain. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\ 000$, $< 1 / 1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on

esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyyksien mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutusluettelo

MedDRA-elinjärjestelmä	Kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyys (%)	Kaikki vaikeusasteet (%) n = 366	Vaikeusaste ≥ 3 (%) n = 366
Infektiot			
Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	15,3	1,1
Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	13,1	0,3
Keuhkokuume	Yleinen	5,2	3,3
Nasofaryngiitti	Yleinen	5,2	0,0
Sinuiitti	Yleinen	4,4	0,0
Keuhkoputkitulehdus	Yleinen	3,8	0,3
Influenssa	Yleinen	2,5	0,5
Suuherpes	Yleinen	2,5	0,0
Veri ja imukudos			
Neutropenia	Hyvin yleinen	64,2	49,5
Anemia	Hyvin yleinen	43,2	10,1
Leukopenia	Hyvin yleinen	19,4	12,0
Lymfosytopenia	Hyvin yleinen	10,9	2,5
Kuumeinen neutropenia	Yleinen	6,6	6,6
Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys ¹	Hyvin yleinen	36,6	1,9
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Vähentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	28,1	1,4
Hypokalemia	Hyvin yleinen	16,7	2,5
Hypomagnesemia	Hyvin yleinen	15,0	0,3
Hyperglykemia	Hyvin yleinen	11,7	1,6
Hypofosfatemia	Yleinen	8,7	5,2
Hypokalsemia	Yleinen	7,1	0,8
Psyykkiset häiriöt			
Unettomuus	Hyvin yleinen	11,7	0,0
Ahdistuneisuus	Yleinen	6,3	0,3
Hermosto			
Päänsärky	Hyvin yleinen	19,4	0,8
Huimaus	Hyvin yleinen	13,7	0,0
Makuhäiriö	Yleinen	9,0	0,0
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Yskä	Hyvin yleinen	22,7	0,0
Voimakas, vetinen nuha	Yleinen	6,6	0,0
Nenän tukkoisuus	Yleinen	6,0	0,0
Nenäveren vuoto	Yleinen	5,2	0,0
Rasitushengenahdistus	Yleinen	4,1	0,0
Limaa tuottava yskä	Yleinen	3,8	0,0
Ylähengitystieperäinen yskäoire	Yleinen	2,7	0,0
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	64,5	10,7
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	64,2	4,1
Oksentelu	Hyvin yleinen	38,0	3,0
Ummetus	Hyvin yleinen	36,3	0,5
Vatsakipu	Hyvin yleinen	20,8	2,2
Suutulehdus	Yleinen	9,6	0,8
Ylävatsan kipu	Yleinen	6,8	0,3
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen	5,7	0,0
Vatsan turvotus	Yleinen	5,5	0,0

MedDRA-elinjärjestelmä	Kaikkien vaikeusasteiden esiintyvyyys (%)	Kaikki vaikeusasteet (%) n = 366	Vaikeusaste ≥ 3 (%) n = 366
Iho ja ihonalainen kudos			
Alopesia	Hyvin yleinen	44,3	0,0
Ihottuma	Hyvin yleinen	15,8	1,1
Kutina	Hyvin yleinen	12,0	0,0
Kuiva iho	Yleinen	9,0	0,0
Makulopapulaarinen ihottuma	Yleinen	6,8	0,0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Selkäkipu	Hyvin yleinen	18,3	0,8
Nivelkipu	Hyvin yleinen	13,7	0,3
Muskuloskeetaalinen rintakipu	Yleinen	6,3	0,0
Lihaskouristukset	Yleinen	5,2	0,0
Munuaiset ja virtsatiet			
Dysuria	Yleinen	4,4	0,3
Hematuria	Yleinen	2,7	0,3
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsytys	Hyvin yleinen	52,5	5,2
Kipu	Yleinen	7,1	0,8
Vilunväristykset	Yleinen	5,5	0,0
Tutkimukset			
Painon lasku	Hyvin yleinen	10,1	0,0
Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen	8,5	1,4
Aktivoidun osittaisen tromboplastiiniajan pidentyminen	Yleinen	4,1	0,5

1: Hoidonannon jälkeisen päivän loppuun mennessä raportoidut yliherkkyyttä tapahtumat. Sisältää seuraavilla suositelluilla termeillä koodatut tapahtumat: hengenahdistus; hypotensio; kasvojen punoitus; eryteema; epämukava tunne rinnassa; hengityksen vinkuminen; edeema; urtikaria; anafylaktinen reaktio; suun haavaumat; ihon kesiminen; kielen turvotus; kuristava tunne kurkussa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Aika neutropenian ilmaantumiseen ensimmäisen hoitosyklin aloitusajankohdasta laskien oli 15 päivää (mediaani). Neutropenian keston mediaani oli 8 päivää.

Neutropeniaa ilmeni 64,2 %:lla (235/366) sasiutsumabigovitekaania saaneista potilaista, mukaan lukien asteen 3–4 neutropenia 49,5 %:lla potilaista. Neutropenia oli syynä annoksen pienentämiseen 6,3 %:lla (23/366) potilaista.

Kuumeista neutropeniaa ilmeni 6,6 %:lla (24/366) sasiutsumabigovitekaania saaneista potilaista. Kuumeinen neutropenia oli syynä annoksen pienentämiseen 1,9 %:lla (7/366) potilaista.

Käyttö potilaille, joilla UGT1A1-aktiivisuus on heikentynyt

Asteen 3–4 neutropenian ilmaantuvuus oli 57 % (40/70) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen homotsygoottisia, 47 % (115/246) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen heterotsygoottisia, ja 45 % (117/261) potilailla, jotka olivat villityypin alleelin suhteen homotsygoottisia. Asteen 3–4 kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli 19 % (13/70) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen homotsygoottisia, 4 % (10/246) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen heterotsygoottisia, ja 4 % (10/261) potilailla, jotka olivat villityypin alleelin suhteen homotsygoottisia. Asteen 3–4 anemian ilmaantuvuus oli 24 % (17/70) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen homotsygoottisia, 8 % (20/246) potilailla, jotka olivat UGT1A1*28-alleelin suhteen heterotsygoottisia, ja 10 % (26/261) potilailla, jotka olivat villityypin alleelin suhteen homotsygoottisia.

Ripuli

Aika ripulin alkamiseen ensimmäisen hoitosyklin aloitusajankohdasta laskien oli 13 päivää (mediaani). Ripulin keston mediaani oli 8 päivää.

Ripulia ilmeni 64,5 %:lla (236/366) säsitusmabigovitekaania saaneista potilaista. Asteen 3 tapahtumia ilmeni 10,7 %:lla (39/366) potilaista. Yksi 366 potilaasta (< 1 %) lopetti hoidon ripulin takia. Neutropeenista koliittia havaittiin < 1 %:lla (1/366) potilaista.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita raportoitiin annostelupäivää seuraavan päivän loppuun mennessä 36,6 %:lla (134/366) säsitusmabigovitekaania saaneista potilaista. Vähintään asteen 3 yliherkkyyttä ilmeni 1,9 %:lla (7/366) säsitusmabigovitekaania saaneista potilaista. Pysyvään säsitusmabigovitekaanihoidon lopettamiseen johtaneiden yliherkkyysreaktioiden ilmaantuvuus oli 0,3 % (1/366).

Immunogeenisuus

Säsitusmabigovitekaanihoitoa saaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 9 potilaalla 785:stä (1,1 %) kehittyi vasta-aineita säsitusmabigovitekaanille. Heistä 6 potilaalla (0,8 %:lla kaikista säsitusmabigovitekaania saaneista potilaista) oli neutraloivia vasta-aineita säsitusmabigovitekaania vastaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa annetut annokset, jotka olivat enintään 18 mg/kg (noin 1,8-kertaisia suurimpaan suositeltuun annokseen 10 mg/painokilo nähden), johtivat vaikean neutropenian suurempaan ilmaantuvuuteen.

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tarkasti haittavaikutuksiin, erityisesti vaikeaan neutropeniaan, viittaavien merkkien tai oireiden varalta, ja on aloitettava asianmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaliset vasta-aineet ja vasta-ainelääke-konjugaatit, muut monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01FX17.

Vaikutusmekanismi

Säsitusmabigovitekaani sitoutuu Trop-2:ta ilmentäviin syöpäsoluihin ja siirtyy solun sisään, minkä jälkeen hydrolysoituvasta liitännäosasta vapautuu SN-38:aa. Vuorovaikutuksessa topoisomeraasi I:n kanssa SN-38 estää topoisomeraasi I:n indusoimien yhden juosteen katkoksen liittymisen uudelleen yhteen. Tästä aiheutuva DNA-vaurio johtaa apoptoosiin ja solukuolemaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Säsitusmabigovitekaanin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin ASCENT (IMMU-132-05) -tutkimuksessa, joka oli kansainvälinen, avoin, satunnaistettu vaiheen 3 monikeskustutkimus, johon osallistui 529 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut

kolmoisnegatiivinen rintasyöpä (mTNBC), joka oli uusiutunut vähintään kahden aiemman (ei ylärajaa) rintasyövän vuoksi annetun solunsalpaajahoidon jälkeen. Rajoittuneemman taudin aiempi adjuvantti- tai neoadjuvanttihoito hyväksyttiin osaksi vaadittuja aiempia hoito-ohjelmia, jos leikkaukseen soveltumaton, paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut tauti kehittyi 12 kuukauden kuluessa solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Kaikki potilaat olivat saaneet taksaanihoitoa joko adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitona tai pitkälle edenneen taudin hoitona, paitsi jos se oli vasta-aiheista tai he eivät sietäneet taksaanihoitoa. Poly-ADP-riboosipolymeraasin (PARP) estäjät olivat sallittuja toisena kahdesta aiemmasta solunsalpaajahoidosta potilailla, joilla oli dokumentoitu ituradan BRCA1/BRCA2-mutaatio.

Potilaat satunnaistettiin (1:1) saamaan joko 10 mg/kg sasisitumabigovitekaania infuusiona laskimoon 21 päivän mittaisen hoitosyklin päivänä 1 ja päivänä 8 tai lääkärin valitsemaa hoitoa, jota annettiin kehon pinta-alan perusteella ja hyväksytyjen tuotetietojen mukaisesti. Tutkija valitsi hoidon ennen satunnaistamista seuraavista yhdellä lääkevalmisteella annettavista hoito-ohjelmista: eribuliini (n = 139), kapesitabiini (n = 33), gemsitabiini (n = 38) tai vinorelbiini (paitsi jos potilaalla oli asteen ≥ 2 neuropatia, n = 52). Tutkimukseen soveltuivat potilaat, joilla oli vakaita etäpesäkkeitä aivoissa (potilaat, jotka olivat saaneet esihoitoa, joiden tauti ei ollut etenevä, jotka eivät saaneet kouristuslääkkeitä ja jotka olivat saaneet vakaalla annoksella kortikosteroideja ainakin 2 viikkoa). Magneettikuvausta aivoetäpesäkkeiden määrittämiseksi edellytettiin vain potilailta, joilla tiedettiin tai epäiltiin olevan etäpesäkkeitä aivoissa. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla tiedettiin olevan Gilbertin oireyhtymä, luustoon rajoittunut tauti, aiemmin todettu epästabili angina pectoris, sydäninfarkti tai sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, aktiivinen krooninen tulehdusellinen suolistotauti tai maha-suolikanavan perforaatio, ihmisen immuunikatovirus (HIV) tai aktiivinen hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio, sekä potilaat, jotka olivat saaneet eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen 30 päivän sisällä tai jotka olivat saaneet aiemmin irinotekaania.

Potilaiden hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (progression-free survival, PFS) potilailla, joilla ei ollut aivoetäpesäkkeitä lähtötilanteessa (BM-negatiiviset), ja sen mittasi sokkoutettu, riippumaton, keskitetty (blinded, independent, centralised review, BICR) radiologian asiantuntijoista koostuva asiantuntijaryhmä käyttämällä RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 -kriteerejä. Toissijaisia tehoa mittaavia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioimana koko populaatiossa, mukaan lukien kaikki potilaat riippumatta siitä, oliko heillä aivoetäpesäkkeitä, kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS), objektiivinen hoitovaste (objective response rate, ORR) ja vasteen kesto (duration of response, DOR).

Primaarianalyysi käsitti 235 BM-negatiivista potilasta sasisitumabigovitekaaniryhmässä ja 233 BM-negatiivista potilasta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä. Koko populaatio analyysi käsitti 267 potilasta sasisitumabigovitekaaniryhmässä ja 262 potilasta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä.

Koko populaatiossa (n = 529) potilaiden demografiset tiedot ja ominaisuudet lähtötilanteessa olivat: keskimääräinen ikä 54 vuotta (vaihteluväli: 27–82 vuotta) ja 81 % < 65-vuotiaita; 99,6 % naisia; 79 % valkoihoisia; 12 % mustaihoisia; aikaisempien systeemisten hoitojen määrän mediaani oli 4; 69 % oli saanut kahta tai kolmea aiempaa solunsalpaajahoidoa; 31 % oli saanut yli kolmea aiempaa solunsalpaajahoidoa; 42 %:lla oli etäpesäkkeitä maksassa; ja 12 %:lla oli parhailtaan tai oli aiemmin ollut aivoetäpesäkkeitä. 8 %:lla oli positiivinen BRCA1/BRCA2-mutaatiostatus; BRCA-status oli saatavilla 339 potilaalta. Kaikkien potilaiden ECOG-suorituskykypistemäärä oli 0 (43 %) tai 1 (57 %) heidän aloittaessaan tutkimuksessa. Mediaaniaika vaiheen 4 diagnoosista tutkimukseen aloittamiseen oli 16,2 kuukautta (vaihteluväli: -0,4 – 202,9 kuukautta). Yleisimpiä aiempia solunsalpaajahoidoja olivat syklofosfamidi (83 %), antrasykliini (83 %), mukaan lukien doksorubisiini (53 %), paklitakseli (78 %), karboplatiini (65 %), kapesitabiini (67 %), gemsitabiini (36 %), dosetakseli (35 %) ja eribuliini (33 %). Yhteensä 29 % potilaista oli saanut aiemmin PD-1/PD-L1-hoitoa. 13 % sasisitumabigovitekaaniryhmän potilaista kokonaispopulaatiossa oli saanut vain yhtä aiemman linjan systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin.

Tehoa koskevat tulokset BM-negatiivisessa populaatiossa osoittivat tilastollisesti merkitsevän säsitusmabigovitekaanihoidolla saavutetun pitenemisen etenemivapaassa elossaoloajassa (riskitiheyksien suhde [hazard ratio, HR] 0,41 [n = 468; 95 %:n luottamusväli: 0,32, 0,52; p-arvo: < 0,0001]) ja kokonaiselossaoloajassa (riskitiheyksien suhde 0,48 [n = 468; 95 %:n luottamusväli: 0,38, 0,59; p-arvo: < 0,0001]) verrattuna lääkäriin valitsemaan hoitoon. Etenemivapaan elossaoloajan mediaani oli 5,6 kuukautta säsitusmabigovitekaania saaneilla potilailla ja 1,7 kuukautta lääkäriin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla, ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 12,1 kuukautta säsitusmabigovitekaania saaneilla potilailla ja 6,7 kuukautta lääkäriin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla.

Etukäteen määritellyssä lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun päättymispäivä 11. maaliskuuta 2020) tehoa koskevat tulokset koko populaatiossa olivat yhdenmukaiset BM-negatiivisen populaation kanssa, ja ne on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

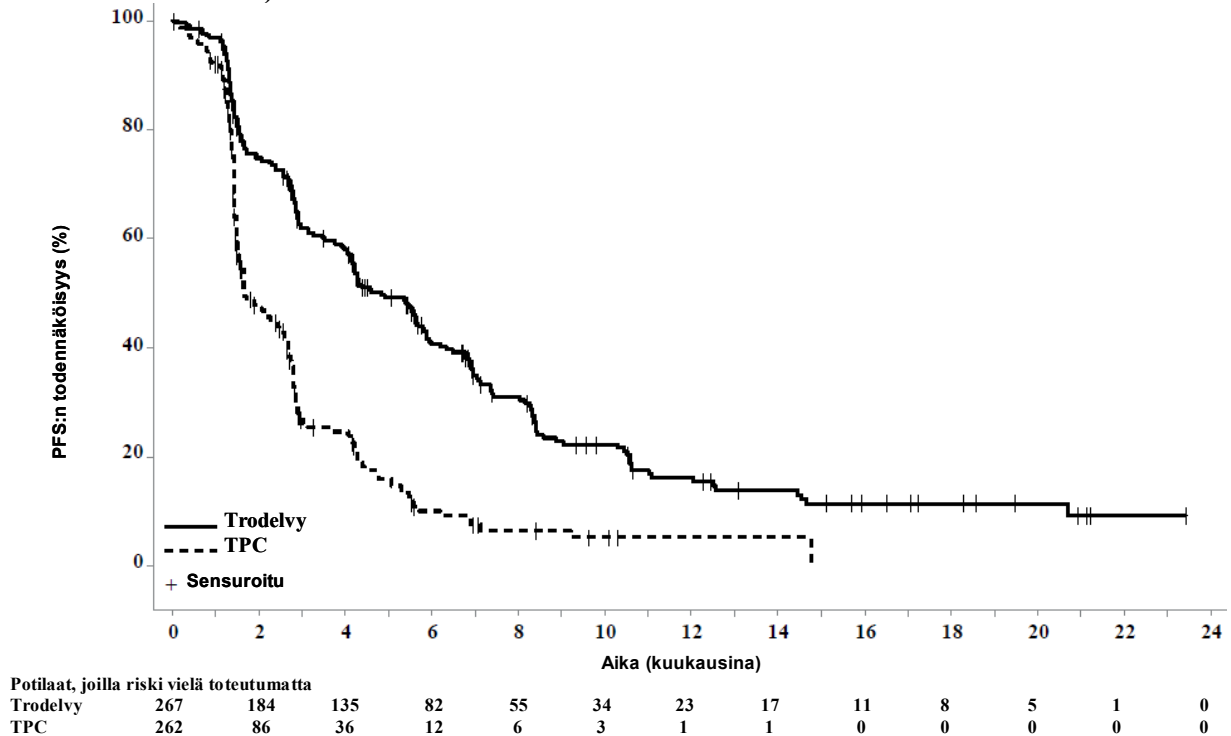
Taulukko 3: Tehoa mittaavat päätetapahtumat (koko populaatio) – etukäteen määritelty lopullinen analyysi

	Etukäteen määritelty lopullinen analyysi (tiedonkeruun päättymispäivä 11. maaliskuuta 2020)	
	Säsitusmabigovitekaani n = 267	Lääkäriin valitsema hoito (TPC) n = 262
Etenemivapaa elossaoloaika¹		
Tapahtumien määrä (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Etenemivapaan elossaoloajan mediaani kuukausina (95 %:n CI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n CI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-arvo ²	< 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Kuolemantapausten määrä (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 %:n CI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n CI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-arvo ²	< 0,0001	
Kokonaishoitovaste (ORR)		
Vasteen saaneiden määrä (%)	83 (31)	11 (4)
Kerroinsuhde (95 %:n CI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-arvo ³	< 0,0001	
Täydellinen vaste, n (%)	10 (4)	2 (1)
Osittainen vaste, n (%)	73 (27)	9 (3)
Vasteen kesto (DOR)		
Vasteen keston mediaani kuukausina (95 %:n CI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, ei arvioitavissa)

- 1 Etenemivapaa elossaoloaika on määritelty ajaksi satunnaistamispäivästä ensimmäiseen radiologisesti todettuun taudin etenemispäivään tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan, sen mukaan, kumpi tapahtuu ensin.
 - 2 Ositettu log-rank-testi vakioituna stratifikaatiotekijöiden mukaan: aiempien solunsalpaajahoitojen määrä, tiedossa olevat aivoetäpesäkkeet potilaiden aloittaessa tutkimuksessa ja alue.
 - 3 Perustuu Cochran–Mantel–Haenszelin testiin.
- CI = luottamusväli

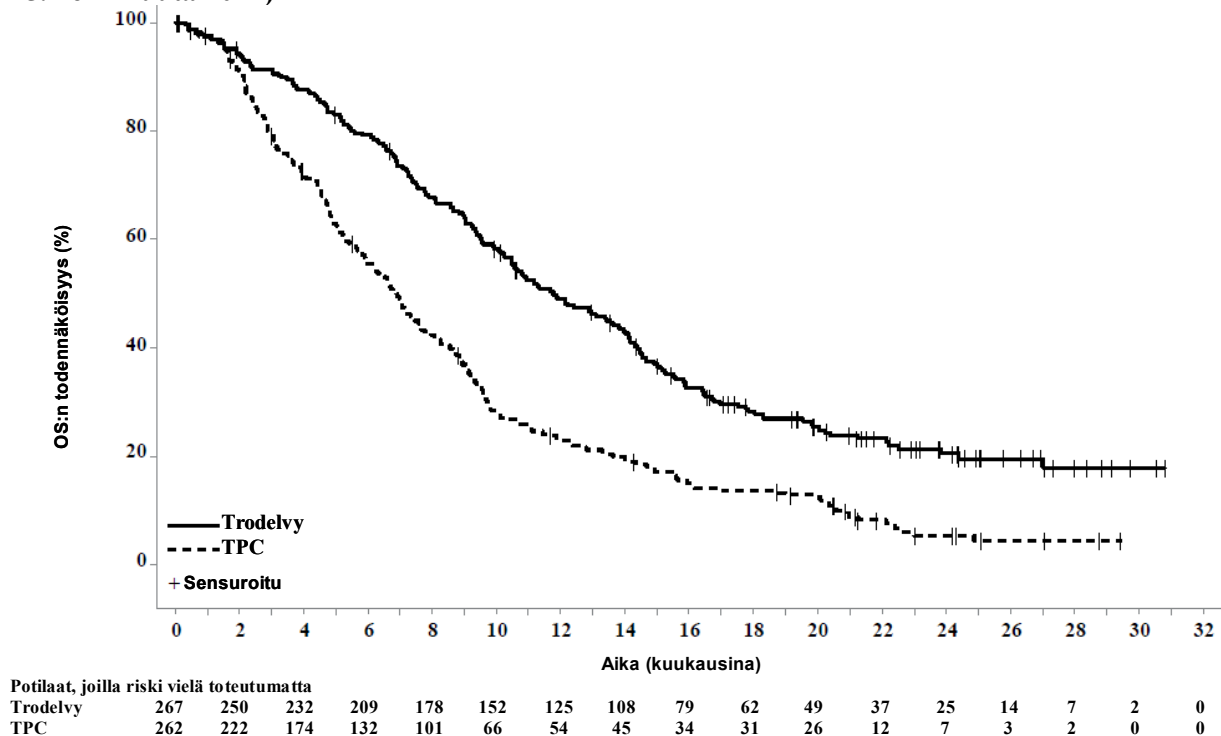
Päivitetystä tehoa koskevassa analyysissä (tietokannan lopullinen lukitus 25. helmikuuta 2021) tulokset olivat yhdenmukaiset etukäteen määritellyn lopullisen analyysin kanssa. BICR:n arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) oli 4,8 kuukautta sasisutsumabigovitekaania saaneilla potilailla ja 1,7 kuukautta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla (riskitiheyksien suhde 0,41, 95 %:n luottamusväli: 0,33, 0,52). Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 11,8 kuukautta sasisutsumabigovitekaania saaneilla potilailla ja 6,9 kuukautta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla (riskitiheyksien suhde 0,51, 95 %:n luottamusväli: 0,42, 0,63). BICR:n arvion mukaan päivitetty etenemisvapaa elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrät on esitetty kuvissa 1 ja 2.

Kuva 1: Etenemisvapaa elossaoloaika (koko populaatio; tietokannan lopullinen lukitseminen 25. helmikuuta 2021) BICR:n arvioimana



TPC = Lääkärin valitsema hoito

Kuva 2: Kokonaiselossaoloaika (koko populaatio; tietokannan lopullinen lukitseminen 25. helmikuuta 2021)



TPC = Lääkärin valitsema hoito

Alaryhmäanalyysi

Alaryhmäanalyysissä etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaiselossaoloaika paranivat sasisitutumabigovitekaania saaneilla potilailla lääkärin valitsemaa hoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna, ja paraneminen oli yhdenmukaista kaikissa potilasryhmissä riippumatta iästä, rodusta, BRCA-statuksesta, aiempien systeemisten hoitojen kokonaismäärästä (2 ja > 2, 2–3 ja > 3) ja aiempien metastasoituneen taudin vuoksi annettujen systeemisten hoitojen määrästä (1 ja > 1), aiemmasta antrasykliini- tai PDL1-hoidosta ja etäpesäkkeistä maksassa.

Aivoetäpesäkkeet

Etenemisvapaan elossaoloajan ja kokonaiselossaoloajan eksploratiivinen analyysi tehtiin potilaista, joilla oli aiemmin hoidettuja, vakaita aivoetäpesäkkeitä. Analyysin mukaan ositettu riskitehyyksien suhde (hazard ratio, HR) oli etenemisvapaalle elossaoloajalle 0,65 (n = 61; 95 %:n luottamusväli: 0,35, 1,22) ja kokonaiselossaoloajalle 0,87 (n = 61; 95 %:n luottamusväli: 0,47, 1,63). Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 2,8 kuukautta sasisitutumabigovitekaania saaneilla potilailla ja 1,6 kuukautta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla, ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 6,8 kuukautta sasisitutumabigovitekaania saaneilla potilailla ja 7,5 kuukautta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla.

Trop-2:n ilmentyminen

Muita alaryhmäanalyysjä tehtiin tehon arvioimiseksi kasvaimen Trop-2:n ilmentymisen tasojen perusteella. Tulokset olivat yhdenmukaiset käytetystä pisteytysmenetelmästä riippumatta. Potilaat, joiden Trop-2-tasot todettiin mataliksi käyttämällä solukalvon H-pisteytystä (membrane H-score) kvartiileittain, hyötyivät sasisitutumabigovitekaanihoidosta enemmän kuin lääkärin valitsemasta hoidosta, minkä osoittivat sekä etenemisvapaa elossaoloaika (riskitehyyksien suhde 0,64; 95 %:n luottamusväli: 0,37, 1,11) että kokonaiselossaoloaika (riskitehyyksien suhde 0,71; 95 %:n luottamusväli: 0,42, 1,21).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sositutsumabigovitekaanin käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sositutsumabigovitekaanin ja SN-38:n farmakokinetiikkaa seerumissa arvioitiin IMMU-132-05-tutkimuksen mTNBC-potilasryhmässä, jossa potilaat saivat sositutsumabigovitekaania ainoana lääkkeenä annoksella 10 mg/painokilo. Sositutsumabigovitekaanin ja vapaan SN-38:n farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Yhteenveto sositutsumabigovitekaanin ja vapaan SN-38:n farmakokineettisistä parametreistä (variaatiokerroin, %)

	Sositutsumabigovitekaani	Vapaa SN-38
C_{max} [ng/ml]	242 000 (22 %)	90,6 (65 %)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 560 000 (24 %)	2 730 (41 %)

C_{max} : huippupitoisuus plasmassa

AUC_{0-168} : pitoisuutta plasmassa kuvaavan käyrän alle jäävä pinta-ala 168 tunnin ajalta

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sositutsumabigovitekaanin arvioitu vakaan tilan jakautumistilavuus oli 3,68 l.

Eliminaatio

Sositutsumabigovitekaanin eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani oli 23,4 tuntia ja vapaan SN-38:n eliminaation puoliintumisajan mediaani oli 17,6 tuntia metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla. Populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sositutsumabigovitekaanin puhdistuma oli 0,133 l/h.

Metabolia

Sositutsumabigovitekaanilla ei ole tehty metaboliatutkimuksia.

SN-38 (sositutsumabigovitekaanin pienimolekyylinen osa) metaboloituu UGT1A1:n välityksellä.

Erityisryhmät

Sositutsumabigovitekaania saaneilla potilailla (n = 527) tehdyissä farmakokineettisissä analyyseissä ei todettu iän, rodun tai lievän munuaisten vajaatoiminnan vaikuttavan sositutsumabigovitekaanin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuvalla eliminaatiolla tiedetään olevan hyvin vähäinen merkitys SN-38:n, sositutsumabigovitekaanimolekyylin pienen osan, poistumiseen. Sositutsumabigovitekaania koskevia farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilailta, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma ≤ 15 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Sasitutumabigovitekaanialtistus on vastaavanlainen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini \leq viitealueen yläraja ja ASAT $>$ viitealueen yläraja tai bilirubiini $> 1,0$ -kertainen ja $< 1,5$ -kertainen viitealueen ylärajaan nähden ja ASAT-arvo mikä tahansa; $n = 59$), kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaalia (bilirubiini tai ASAT $<$ viitealueen yläraja; $n = 191$). Sasitutumabigovitekaanialtistuksesta potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Tällaisilla potilailla SN-38-altistus saattaa suurentua vähentyneen maksan UGT1A1:n aktiivisuuden seurauksena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro -mikrotumatestissä nisäkkään soluilla (kiinanhamsterin munasarjasoluilla) SN-38 oli klastogeeninen, mutta se ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä *in vitro* -käänteismutaatiotestissä (Amesin testi).

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneessa tutkimuksessa laskimoon annettu sasitutumabigovitekaani aiheutti kohdun limakalvon atrofiaa, kohtuverenvuotoa, lisääntynyttä munarakkuloiden atresiaa munasarjoissa ja emättimen epiteelisolujen atrofiaa annoksilla ≥ 60 mg/kg (1,9-kertaisia ihmisille suositeltuun annokseen 10 mg/kg nähden ruumiinpainon allometrisen skaalauksen perusteella).

Uudella apuaineella, MES:illä, tehtyjen toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

2-(*N*-morfolino)etaanisulfonihappo (MES)
Polysorbaatti 80 (E433)
Trehaloosidihydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi laimennetun liuoksen valmistukseen infuusiota varten. Jos laimennettua liuosta sisältävää infuusiopussia ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I värittömästä, kirkkaasta lasista valmistettu 50 ml:n injektiopullo, jossa on elastomeeributyyliulppa ja joka on suljettu alumiinisella repäisykorkilla. Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon, joka sisältää 200 mg sasisutsumabigovitekaania.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Trodelvy on sytotoksinen lääkevalmiste. Asianmukaisia käsittely- ja hävittämistoimenpiteitä täytyy noudattaa.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske tarvittava Trodelvy-annos (mg) potilaan painon mukaan kunkin hoitosyklin alussa (tai useammin, jos potilaan paino on muuttunut enemmän kuin 10 % edellisestä antokerrasta).
- Anna tarvittavan määrän injektiopulloja lämmitä huoneenlämpöön (20–25° C).
- Lisää steriilillä ruiskulla hitaasti 20 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) kuhunkin injektiopulloon, jolloin pitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml.
- Pyörittele injektiopulloja varovasti ja anna liueta 15 minuutin ajan. Ei saa ravistaa. Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta ja keltaista, eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Älä käytä käyttökuntoon saatettua liuosta, jos se on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia.
- Käytä välittömästi laimennetun infuusionesteen valmistukseen.

Laimennus

- Laske, kuinka paljon käyttökuntoon saatettua liuosta tarvitaan potilaan painon mukaiseen oikeaan annokseen.
- Määritä oikean annoksen antamiseksi tarvittava lopullinen infuusionesteen määrä. Liuoksen sasisutsumabigovitekaanipitoisuuden on oltava 1,1–3,4 mg/ml.
- Vedä ja hävitä lopullisesta infuusiopussista 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä määrä, joka vastaa tarvittavaa käyttökuntoon saatetun liuoksen määrää.
- Vedä ruiskulla injektiopullo(i)sta laskettu määrä käyttökuntoon saatettua liuosta. Hävitä käyttämätön injektiopulloihin jäänyt liuos.
- Vältäaksesi vaahdon muodostumisen ruiskuta tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti polyvinyylidikloridista, polypropeenista tai eteeni-propeenikopolymeeristä valmistettuun infuusiopussiin. Sisältöä ei saa ravistaa.
- Säädä tarvittaessa infuusiopussissa olevaa nestemäärää 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä, jotta pitoisuudeksi saadaan 1,1–3,4 mg/ml (kokonaisnestemäärä saa olla enintään 500 ml). Vain 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä saa käyttää, sillä käyttökuntoon saatetun valmisteen säilyvyyttä ei ole määritetty muilla infuusioliuoksilla.
- Yli 170 kg painaville potilaille Trodelvy-valmisteen kokonaisannos jaetaan tasaisesti kahteen 500 ml:n infuusiopussiin, ja infuusiot annetaan peräkkäin, niin että ensimmäinen infuusio kestää 3 tuntia ja seuraavat infuusiot 1–2 tuntia.
- Jos laimennettua liuosta sisältävää infuusiopussia ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8° C) valolta suojattuna enintään 24 tuntia. Ei saa jäätyä. Jääkaapista ottamisen jälkeen laimennettu liuos on annettava huoneenlämmössä (enintään 25° C:ssä) säilytettynä 8 tunnin sisällä (infuusioaika mukaan lukien).

Anto

- Infuusiopussi tulee peittää annon ajaksi, ja se on pidettävä peitettynä infuusion loppuun saakka. Infuusioletkuja ei tarvitse peittää, eikä ole tarpeen käyttää valolta suojaavia letkuja infuusion aikana.
- Anna Trodelvy infuusiona laskimoon. Suojaa infuusiopussi valolta.
- Infuusiopumppua voidaan käyttää.
- Älä sekoita Trodelvy-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Kun infuusio on annettu, huuhtelee laskimolinja 20 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1592/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trodelvy 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
sositutsumabigovitekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kuiva-aineinjektiopullo sisältää 200 mg sositutsumabigovitekaania. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 10 mg sositutsumabigovitekaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: 2-(N-morfolino)etaanisulfonihappo (MES), polysorbaatti 80, trehalosidihydraatti.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1592/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Trodelvy 200 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
sazitumabigovitekaani
i.v. käyttöön saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg

10 mg/ml käyttöön saattamisen jälkeen

6. MUUTA

Sytotoksinen

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Trodelvy 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos sositutsumabigovitekaani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trodelvy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Trodelvy-valmistetta
3. Miten Trodelvy-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trodelvy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trodelvy on ja mihin sitä käytetään

Trodelvy on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena sositutsumabigovitekaania. Tämän lääkeaineen yhtenä osana on monoklonaalinen vasta-aine, joka kiinnittyy erityisesti rintasyöpäsolujen pinnalla olevaan Trop-2-proteiiniin. Trodelvy-valmisteen toinen vaikuttava osa on SN-38, joka pystyy tuhoamaan syöpäsoluja. Kun lääkeaine on kiinnittynyt syöpäsoluihin, SN-38 siirtyy syöpäsolujen sisään ja tuhoaa ne, mikä auttaa taistelussa syöpää vastaan.

Trodelvy-valmistetta käytetään kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon aikuisille.

Läkettä käytetään silloin, kun syövän poistaminen leikkaushoidolla ei ole mahdollista, koska syöpä on levinnyt rintojen ulkopuolelle (paikallisesti edennyt) tai se on levinnyt muualle elimistöön (metastasoitunut eli lähettänyt etäpesäkkeitä). Ennen kuin potilaalle voidaan antaa Trodelvy-valmistetta, hänen on täytynyt kokeilla vähintään kahta muuta syöpähoitoa, joista ainakin yksi on ollut paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeitä lähettäneen syövän hoitoon.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka Trodelvy toimii tai miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Trodelvy-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Trodelvy-valmistetta, jos olet allerginen sositutsumabigovitekaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Trodelyvystä annetaan tiputuksena (infuusiona) suoneen. Joillekin ihmisille voi kehittyä infuusioon liittyviä reaktioita, jotka voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. **Hakeudu välittömästi hoitoon**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **infuusioon liittyviin reaktioihin** viittaavista merkeistä ja oireista:

- kutina
- turvonneiden, vaaleahkon punaisten kohoumien tai läiskien (paukamien) äkillinen ilmaantuminen iholle
- kuume
- äkillinen voimakas vapina, johon liittyy palelu
- liukahikoilu
- hengitysvaikeudet ja hengityksen vinkuminen
- rintakipu ja sydämentykytys.

Ennen Trodelyvystä annettua infuusiota lääkäri saattaa antaa sinulle lääkkeitä, jotka auttavat lievittämään näitä oireita. Sinua seurataan tarkasti infuusion ajan ja 30 minuuttia infuusion jälkeen infuusioon liittyviin reaktioihin viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Lääkäri hidastaa infuusionopeutta tai lopettaa infuusion, jos sinulla ilmenee vaikea infuusioon liittyvä reaktio.

Neutropenia

Tämä lääke voi aiheuttaa neutropeniaa. Se on tila, jossa neutrofiilien määrä veressä on liian pieni, mikä suurentaa infektioiden riskiä. Nämä infektiot voivat olla vaikeita ja hengenvaarallisia. **Hakeudu välittömästi hoitoon**, jos sinulla ilmenee seuraavia **neutropenian tai infektioiden** merkkejä tai oireita:

- kuume (vähintään 38,5° C:n lämpö)
- vilunväristykset tai hikoilu
- kurkkukipu, suun haavaumat tai hammassärky
- vatsakipu
- kipu peräaukon lähellä
- kipu tai polttava tunne virtsatessa tai tihentynyt virtsaamisen tarve
- ripuli tai haavaumat peräaukon ympärillä
- yskä tai hengenahdistus.

Lääkäri ottaa verinäytteitä seuratakseen veresi neutrofiilimäärää. Sinulle ei anneta Trodelyvystä valmistettua, jos neutrofiilien määrä on tietyn määrän alle minkä tahansa hoitosyklin päivänä 1 tai päivänä 8.

Lääkäri muuttaa sinulle annettavan lääkkeen määrää, jos sinulla ilmenee vaikea neutropenia.

Ripuli

Hakeudu välittömästi hoitoon, jos sinulla ilmenee **vaikea ripuli** Trodelyvystä hoidon aikana.

Trodelyvystä hoitoasi lykätään, kunnes ripuli on parantunut. Sinulle annetaan loperamidia ripulin hoitoon, jos ripuli ei ole infektion aiheuttama. Saat myös nesteytystä tarvittaessa.

Lääkäri saattaa myös antaa sinulle vatsakouristusten, ripulin ja liiallisen syljen erityksen lievittämiseksi lääkettä, kuten atropiinia, ennen seuraavaa infuusiohoitoa.

Pahoinvointi ja oksentelu

Tämä lääke voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. **Hakeudu välittömästi hoitoon**, jos sinulla ilmenee vaikeaa **pahoinvointia ja oksentelua** Trodelyvystä hoidon aikana.

Lääkäri antaa sinulle lääkkeitä ennen syöpähoitoa sekä infuusiokertojen välillä pahoinvoinnin ja oksentelun lievittämiseen. Sinulle **ei anneta** Trodelyvystä valmistettua, jos **pahoinvointi ja oksentelu on vaikea-asteista**, ja saat Trodelyvystä valmistettua vasta sitten, kun oireesi ovat hallinnassa.

Potilaat, joilla on UGT1A1*28-geeni

Joillakin potilailla on perimänsä vuoksi tavallista suurempi todennäköisyys saada tiettyjä haittavaikutuksia lääkkeestä. Jos sinulla on UGT1A1*28-geeni, elimistösi hajottaa lääkettä hitaammin. Tämä tarkoittaa, että sinulla on suurempi todennäköisyys saada tiettyjä sivuvaikutuksia (kuten neutropeniaa, johon saattaa liittyä kuumetta, ja punasolujen vähäisyyttä [anemiaa]) kuin henkilöillä, joilla ei ole kyseistä geeniä. Lääkärit seuraavat tällaisia potilaita tarkasti.

Ennen kuin sinulle annetaan Trodelvy-valmistetta, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos

- sinulla on maksavaivoja
- sinulla on munuaisvaivoja
- olet nainen, joka voi tulla raskaaksi (ks. kohdat ”Raskaus”, ”Ehkäisy miehillä ja naisilla” ja ”Imetys”)
- otat lääkkeitä muiden sairauksien hoitoon (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Trodelvy”)
- sinulla on ilmennyt mitä tahansa ongelmia aikaisemmin saamiesi infuusioiden yhteydessä.

Kun sinulle annetaan Trodelvy-valmistetta, lääkäri seuraa sinua tarkasti haittavaikutusten varalta. Jos sinulla ilmenee vakavia haittavaikutuksia, lääkäri saattaa antaa sinulle muita lääkkeitä näiden haittavaikutusten hoitoon, muuttaa saamasi Trodelvy-valmisteen määrää tai lopettaa Trodelvy-hoitosi kokonaan.

Katso luettelo kaikista Trodelvy-valmisteseen liittyvistä mahdollisista haittavaikutuksista kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

Trodelvy-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, koska sen vaikutuksesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Trodelvy

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa **muita lääkkeitä**. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Trodelvy toimii, ja ne saattavat suurentaa Trodelvy-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuutta veressä, mikä suurentaa haittavaikutusten riskiä. Tällaisia ovat

- **propofoli**, annetaan nukutukseen leikkauksen yhteydessä
- **ketokonatsoli**, käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- **tyrosiinikinaasin estäjät**, käytetään syövän hoitoon (lääkkeet, joiden nimen lopussa on -nibi).

Jotkin lääkkeet saattavat pienentää Trodelvy-valmisteen vaikuttavan aineen pitoisuutta veressä ja heikentää sen vaikutusta. Tällaisia ovat

- **karbamatsepiini tai fenytoiini**, käytetään epilepsian hoitoon
- **rifampisiini**, käytetään tuberkuloosin hoitoon
- **ritonaviiri tai tipranaviiri**, käytetään HIV:n hoitoon.

Raskaus

Trodelvy-valmistetta **ei pidä käyttää** raskauden aikana, koska se voi olla haitallista lapselle. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta välittömästi lääkärille.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Trodelvy-hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen Trodelvy-annoksen saamisen jälkeen.

Miesten, joilla on naiskumppani, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen Trodelvy-annoksen saamisen jälkeen.

Imetys

Et saa imettää Trodelvy-hoidon aikana etkä 1 kuukauteen viimeisen Trodelvy-annoksen saamisen jälkeen. Ei tiedetä, kulkeutuuko tämä lääke rintamaitoon ja voiko se mahdollisesti olla haitallista lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trodelvy saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa esimerkiksi huimausta tai väsymystä. Tämän vuoksi sinun on noudatettava varovaisuutta ajaessasi ja käyttäessäsi työkaluja tai koneita saatuasi Trodelvy-valmistetta.

3. Miten Trodelvy-valmistetta annetaan

Trodelvy-valmisteen voi antaa vain syövän hoitoon perehtynyt lääkäri tai sairaanhoitaja.

On tärkeää, että sinua hoitava lääkäri tai sairaanhoitaja on vahvistanut verikokeilla ennen hoidon aloittamista, että sinulle voidaan antaa tätä lääkettä.

Ennen Trodelvy-hoitoa annettavat lääkkeet

Ennen Trodelvy-hoitoa sinulle annetaan lääkkeitä infuusion liittyvien reaktioiden ja mahdollisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Lääkäri päättää, mitä lääkkeitä saatat tarvita ja kuinka paljon niitä otetaan.

Kuinka paljon Trodelvy-valmistetta annetaan

Syöpähoitosi toistetaan 21 päivän (3 viikon) sykleinä. Suositeltu Trodelvy-annos on **10 mg painokiloa kohti** kunkin hoitosyklin alussa (kunkin syklin päivänä 1) ja uudestaan viikon kuluttua (kunkin syklin päivänä 8).

Miten Trodelvy-valmistetta annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen infuusiona laskimoon (tiputus suoneen), josta se pääsee verenkiertoon.

Ensimmäinen infuusio: ensimmäinen lääkeinfuusio annetaan 3 tunnin aikana.

Toinen ja sitä seuraavat infuusiot: seuraavat infuusiot annetaan 1–2 tunnin aikana, jos ensimmäinen infuusio on sujunut ongelmitta.

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkkailee sinua infuusion aikana ja 30 minuutin ajan kunkin infuusion jälkeen infuusion liittyviin reaktioihin viittaavien merkkien ja oireiden varalta.

Infuusion liittyvät reaktiot

Lääkäri hidastaa lääkkeen infuusionopeutta, jos sinulla ilmenee infuusion liittyvä reaktio. Jos infuusion liittyvä reaktio on hengenvaarallinen, lääkkeen anto lopetetaan. Ks. kohta 2.

Lääkeannos tiettyjen haittavaikutusten ilmetessä

Lääkäri saattaa muuttaa annosta tai lopettaa annostelun, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia. Ks. kohta 4.

Jos sinulle annetaan enemmän Trodelvy-valmistetta kuin pitäisi

Koska infuusion antaa lääkäri tai muu asianmukaisen koulutuksen saanut henkilö, yliannostus on epätodennäköistä. Jos kuitenkin saat vahingossa liikaa lääkettä, lääkäri tarkkailee sinua ja antaa sinulle lisähoitoa tarvittaessa.

Jos Trodelvy-annos jää väliin

Jos unohdat vastaanottokäyntisi tai et pääse tulemaan, soita lääkärille tai sinua hoitavaan keskuksen sopiaaksesi uudesta ajasta mahdollisimman pian. Älä odota seuraavaan suunniteltuun käyntiin saakka. Jotta hoito olisi mahdollisimman tehokas, on hyvin tärkeää, ettei yhtään annosta jää väliin.

Jos lopetat Trodelvy-hoidon

Älä lopeta hoitoa enneaikaisesti keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Rintasyövän hoito Trodelvy-valmisteella edellyttää tavallisesti useita hoitokertoja. Sinulle annettavien infuusioiden määrä riippuu siitä, kuinka reagoit hoitoon. Tämän vuoksi sinun on jatkettava Trodelvy-hoitoa, vaikka huomaisitkin oireidesi lievittyvän, kunnes lääkäri päättää, että Trodelvy-hoito lopetetaan. Jos hoito lopetetaan liian aikaisin, oireesi saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Hakeudu välittömästi hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista hyvin yleisistä haittavaikutuksista (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- **Valkosolujen vähäisyys (neutropenia)**, joka saattaa aiheuttaa seuraavia oireita:
 - kuume, joka on vähintään 38,5° C:n ruumiinlämpö: tätä kutsutaan kuumeiseksi neutropeniaksi
 - vilunväristykset tai hikoilu
 - kurkkukipu, suun haavaumat tai hammassärky
 - vatsakipu
 - kipu peräaukon lähellä tai haavaumat peräaukon ympärillä
 - kipu tai polttava tunne virtsatessa tai tihentynyt virtsaamisen tarve
 - ripuli
 - yskä tai hengenahdistus.
- **Ripuli** (myös ilman muita oireita)
- **Yliherkkyysoireet (mukaan lukien infuusion liittyvät reaktiot)**, jotka saattavat aiheuttaa seuraavia oireita:
 - huulten, kielen, silmien, kurkun tai kasvojen turvotus
 - turvonnut tai koholla oleva kutiava punainen ihottuma
 - turvonneiden, vaaleahkon punaisten kohoumien tai läiskien (paukamien) äkillinen ilmaantuminen iholle
 - kuume
 - äkillinen voimakas vapinakohtaus, johon liittyy palelu
 - liikahikoilu
 - hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa, kuristava tunne kurkussa, hengenahdistus, huimaus, heikotus ja hengästyneisyys
 - rintakipu ja sydämentykytys.
- **Pahoinvointi ja oksentelu**

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Jos mikä tahansa näistä muuttuu vaikeaksi tai vakavaksi, kerro siitä välittömästi lääkärille.

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- polttava tunne virtsatessa sekä tihentynyt ja voimakas virtsaamisen tarve
- yskä, kurkkukipu, vuotava nenä, päänsärky ja aivastelu
- anemia
- valkosolujen (lymfosyyttien tai leukosyyttien) vähäisyys
- vähentynyt ruokahalu
- veren matalat kalium- tai magnesiumarvot
- korkea verensokeri
- univaikkeudet
- huimaus
- ummetus ja vatsakipu
- hiustenlähtö, ihottuma ja yleinen kutina
- selkäkipu ja nivelkipu
- väsymys
- painon lasku.

Yleinen (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- keuhkokuume
- tukkoinen nenä
- kipu kasvoissa, hengityksen vinkuminen
- flunssan kaltaiset oireet ja herpesinfektio suussa
- veren matalat fosfaatti- tai kalsiumarvot
- ahdistuneisuus
- makuuainmuutokset
- nenäverenvuoto, hengenahdistus liikunnan yhteydessä ja limainen yskä
- tulehtunut ja kipeä suu, kipu ylävatsan alueella, refluksi ja vatsan turvotus
- kuiva iho
- lihaskipu rinnassa ja lihaskouristukset
- veri virtsassa
- vilunväristykset
- alkaaliseksi fosfataasiksi kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen ja poikkeavat tulokset veren hyytymistä mittaavissa verikokeissa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trodelvy-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Trodelvy-valmistetta siinä sairaalassa tai sillä klinikalla, jossa sinulle annetaan hoitoa. Säilytystä koskevat ohjeet ovat seuraavat:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Jos käyttökuntoon saatettua ja laimennettua liuosta sisältävää infuusiopussia ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 24 tuntia valolta suojattuna.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että käyttökuntoon saatettu liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia.

Trodelyvy on sytotoksinen lääke. Asianmukaisia käsittely- ja hävittämistoimenpiteitä täytyy noudattaa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trodelyvy sisältää

- Vaikuttava aine on sositutsumabigovitekaani. Yksi kuiva-aineinjektiopullo sisältää 200 mg sositutsumabigovitekaania. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 10 mg sositutsumabigovitekaania.
- Muut aineet ovat 2-(N-morfolino)etaanisulfonihappo (MES), polysorbaatti 80 ja trehaloosidihydraatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lääke on luonnonvalkoinen tai kellertävä kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, joka toimitetaan lasisessa injektiopullossa. Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Trodelyv on solunsalpaaja. Asianmukaisia käsittely- ja hävittämistoimenpiteitä täytyy noudattaa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu alla.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske tarvittava Trodelyv-annos (mg) potilaan painon mukaan kunkin hoitosyklin alussa (tai useammin, jos potilaan paino on muuttunut enemmän kuin 10 % edellisestä antokerrasta).
- Anna tarvittavan määrän injektio-pulloja lämmitä huoneenlämpöön (20–25° C).
- Lisää steriilillä ruiskulla hitaasti 20 ml natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) kuhunkin injektio-pulloon, jolloin pitoisuudeksi saadaan 10 mg/ml.
- Pyörittele injektio-pulloja varovasti ja anna liueta 15 minuutin ajan. Ei saa ravistaa. Valmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuoksen on oltava kirkasta ja keltaista, eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Älä käytä käyttökuntoon saatettua liuosta, jos se on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia.
- Käytä välittömästi laimennetun infuusionesteen valmistukseen.

Laimennus

- Laske, kuinka paljon käyttökuntoon saatettua liuosta tarvitaan potilaan painon mukaiseen oikeaan annokseen.
- Määritä oikean annoksen antamiseksi tarvittava lopullinen infuusionesteen määrä. Liuoksen sositussumabigovitekaanipitoisuuden on oltava 1,1–3,4 mg/ml.
- Vedä ja hävitä lopullisesta infuusiopussista 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä määrä, joka vastaa tarvittavaa käyttökuntoon saatetun liuoksen määrää.
- Vedä ruiskulla injektio-pullo(i)sta laskettu määrä käyttökuntoon saatettua liuosta. Hävitä käyttämätön injektio-pulloihin jäänyt liuos.
- Vältäaksesi vaahdon muodostumisen ruiskuta tarvittava määrä käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti polyvinyylikloridista, polypropeenista tai eteeni-propeenikopolymeeristä valmistettuun infuusiopussiin. Sisältöä ei saa ravistaa.
- Säädä tarvittaessa infuusiopussissa olevaa nestemäärää 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä, jotta pitoisuudeksi saadaan 1,1–3,4 mg/ml (kokonaisnestemäärä saa olla enintään 500 ml). Vain 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä saa käyttää, sillä käyttökuntoon saatetun valmisteen säilyvyyttä ei ole määritetty muilla infuusioliuoksilla.
- Yli 170 kg painaville potilaille Trodelyv-valmisteen kokonaisannos jaetaan tasaisesti kahteen 500 ml:n infuusiopussiin, ja infuusiot annetaan peräkkäin, niin että ensimmäinen infuusio kestää 3 tuntia ja seuraavat infuusiot 1–2 tuntia.
- Jos laimennettua liuosta sisältävää infuusiopussia ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8° C) valolta suojattuna enintään 24 tuntia. Ei saa jäätyä. Jääkaapista ottamisen jälkeen laimennettu liuos on annettava huoneenlämmössä (enintään 25° C:ssä) säilytettynä 8 tunnin sisällä (infuusioaika mukaan lukien).

Anto

- Infuusiopussi tulee peittää annon ajaksi, ja se on pidettävä peitettynä infuusion loppuun saakka. Infuusioletkuja ei tarvitse peittää, eikä ole tarpeen käyttää valolta suojaavia letkuja infuusion aikana.
- Anna Trodelyv infuusiona laskimoon. Suojaa infuusiopussi valolta.
- Infuusiopumppua voidaan käyttää.
- Älä sekoita Trodelyv-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa äläkä anna sitä infuusiona muiden lääkevalmisteiden kanssa.

- Kun infuusio on annettu, huuhtele laskimolinja 20 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.