

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.

Sacituzumab govitekan je konjugat protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) usmjeren na glikoprotein Trop-2. Sacituzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (hRS7 IgG1 κ) koje prepoznaje glikoprotein Trop-2. Mala molekula, SN-38, inhibitor je topoizomerase I, koji se kovalentno veže za protutijelo putem spone koja se može hidrolizirati. Oko 7 do 8 molekula SN-38 veže se za jednu molekulu protutijela.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bjelkasti do žućkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trodelvy je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su primili dvije ili više prethodnih sistemskih terapija, uključujući najmanje jednu terapiju za uznapredovalu bolest (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Trodelvy smiju propisivati i primjenjivati u bolesnika samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni terapija protiv raka i mora se primjenjivati u okruženju u kojem je dostupna potpuna oprema za oživljavanje.

Doziranje

Preporučena doza sacituzumab govitekana je 10 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se putem intravenske infuzije jednom tjedno na 1. dan i 8. dan 21-dnevnog ciklusa liječenja. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Preventivno liječenje

Prije svake doze sacituzumab govitekana preporučuje se liječenje u svrhu prevencije reakcija povezanih s infuzijom i prevencije mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze zbog reakcija povezanih s infuzijom

Brzinu infuzije sacituzumab govitekana potrebno je smanjiti ili je infuziju potrebno privremeno prekinuti ako se u bolesnika pojavi reakcija povezana s infuzijom. Primjenu sacituzumab govitekana potrebno je trajno prekinuti ako se pojave po život opasne reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Prilagodbe doze za zbrinjavanje nuspojava sacituzumab govitekana opisane su u tablici 1. Doza sacituzumab govitekana ne smije se ponovno povećati nakon smanjenja doze zbog nuspojava.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

Nuspojava	Pojava	Prilagodba doze
Teška neutropenija		
Neutropenija 4. stupnja u trajanju od ≥ 7 dana, ILI Febrilna neutropenija 3. stupnja (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$ i vrućica $\geq 38,5$ °C), ILI U vrijeme planiranog liječenja, neutropenija 3. – 4. stupnja koja odgađa doziranje za 2 ili 3 tjedna radi oporavka do $\leq 1.$ stupnja	Prva	Primjena faktora stimulacije kolonija granulocita (GCSF)
	Druga	25 %-tno smanjenje doze
	Treća	50 %-tno smanjenje doze
	Četvrta	Prekid liječenja
U vrijeme planiranog liječenja, neutropenija 3. – 4. stupnja koja odgađa doziranje za više od 3 tjedna radi oporavka do $\leq 1.$ stupnja	Prva	Prekid liječenja
Teška toksičnost koja nije neutropenijska		
Nehematološka toksičnost 4. stupnja bilo kojeg trajanja, ILI Svaka liječenjem izazvana mučnina, povraćanje ili proljev 3. – 4. stupnja koji se ne može kontrolirati antiemetcima i lijekovima protiv proljeva, ILI Druga nehematološka toksičnost 3. – 4. stupnja koja traje > 48 sati unatoč optimalnom medicinskom zbrinjavanju, ILI U vrijeme planiranog liječenja, hematološka ili nehematološka toksičnost 3. – 4. stupnja koja nije neutropenijska i koja odgađa primjenu doze za 2 ili 3 tjedna radi oporavka do $\leq 1.$ stupnja	Prva	25 %-tno smanjenje doze
	Druga	50 %-tno smanjenje doze
	Treća	Prekid liječenja
U slučaju hematološke ili nehematološke toksičnosti 3. – 4. stupnja koja nije neutropenijska, mučnine 3. stupnja ili povraćanja 3. – 4. stupnja, koji se ne smanje do $\leq 1.$ stupnja unutar 3 tjedna	Prva	Prekid liječenja

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika od ≥ 65 godina starosti. Podaci o primjeni sacituzumab govitekana u bolesnika od ≥ 75 godina starosti su ograničeni.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba početne doze kada se sacituzumab govitekan primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin $\leq 1,5$ puta gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST]/alanin aminotransferaza [ALT] < 3 GGN).

Sigurnost sacituzumab govitekana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena. Sacituzumab govitekan nije ispitivan u bolesnika s vrijednostima bilirubina u serumu $> 1,5$ GGN ili AST-om ili ALT-om > 3 GGN u bolesnika bez metastaza na jetri ili AST-om ili

ALT-om > 5 GGN u bolesnika s metastazama na jetri. U ovih bolesnika treba izbjegavati primjenu sacituzumab govitekana.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba početne doze kada se sacituzumab govitekan primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Sacituzumab govitekan nije ispitivan u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (klirens kreatinina [CrCl] ≤ 15 ml/min).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sacituzumab govitekana u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sacituzumab govitekan namijenjen je samo za intravensku primjenu. Mora se primijeniti kao intravenska infuzija, a ne kao intravenski bolus.

Prva infuzija: infuziju treba primijeniti u trajanju od tri sata.

Naredne infuzije: infuziju treba primijeniti u trajanju od jednog do dva sata ako je bolesnik dobro podnio prethodne infuzije.

Bolesnike treba promatrati tijekom svake infuzije i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije na pojavu znakova ili simptoma reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Neutropenija

Sacituzumab govitekan može izazvati tešku ili po život opasnu neutropeniju (vidjeti dio 4.8). Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je apsolutni broj neutrofila ispod 1500/mm³ 1. dana bilo kojeg ciklusa ili ako je broj neutrofila ispod 1000/mm³ 8. dana bilo kojeg ciklusa. Stoga se preporučuje praćenje krvne slike bolesnika kako je klinički indicirano tijekom liječenja. Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati u slučaju neutropenijske vrućice. Liječenje faktorom stimulacije kolonija granulocita i prilagodbe doze mogu biti potrebni u slučaju teške neutropenije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Proljev

Sacituzumab govitekan može izazvati teški proljev (vidjeti dio 4.8). Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je prisutan proljev 3. – 4. stupnja u planirano vrijeme liječenja i liječenje treba nastaviti samo kada se proljev smanji do ≤ 1. stupnja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Prilikom pojave proljeva, i ako se ne može utvrditi prisutnost infektivnog uzroka, treba započeti liječenje loperamidom.

Mogu se uvesti i dodatne suportivne mjere (npr. nadomjestak tekućine i elektrolita) kako je klinički indicirano.

Bolesnici kod kojih se javi prekomjeran kolinergični odgovor na liječenje sacituzumab govitekanom (npr. grčevi u abdomenu, proljev, lučenje slina itd.) mogu primiti odgovarajuće liječenje (npr. atropin) za naredna liječenja sacituzumab govitekanom.

Preosjetljivost

Sacituzumab govitekan može izazvati tešku i po život opasnu preosjetljivost (vidjeti dio 4.8). Anafilaktičke reakcije zabilježene su u kliničkim ispitivanjima sa sacituzumab govitekanom te je uporaba sacituzumab govitekana kontraindicirana u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na sacituzumab govitekan (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika koji primaju sacituzumab govitekan preporučuje se liječenje prije infuzije, uključujući antipireticima, blokatorima H1 i H2 receptora ili kortikosteroidima (npr. 50 mg hidrokortizona ili ekvivalentna terapija, oralno ili intravenski). Bolesnike treba pažljivo promatrati na pojavu reakcija povezanih s infuzijom tijekom svake primjene infuzije sacituzumab govitekana i najmanje 30 minuta nakon dovršetka primjene svake infuzije. Brzinu infuzije sacituzumab govitekana treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu infuzije ako se kod bolesnika javi reakcija povezana s infuzijom. Sacituzumab govitekan treba trajno prekinuti u slučaju pojave po život opasnih reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje

Sacituzumab govitekan je emetogen (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preventivno liječenje antiemetocima koje uključuje dva ili tri lijeka (npr. deksametazon s antagonistom receptora 5-hidroksitriptamina 3 [5-HT₃] ili antagonistom receptora neurokinina 1 [NK-1], kao i drugi indicirani lijekovi) za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom.

Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je prisutna mučnina 3. stupnja ili povraćanje 3. - 4. stupnja u planirano vrijeme liječenja i liječenje treba nastaviti samo uz dodatne suportivne mjere kada se nuspojave smanje do ≤ 1. stupnja (vidjeti dio 4.2). Mogu se uvesti i dodatni antiemetici i druge suportivne mjere kako je klinički indicirano. Svim bolesnicima treba dati lijekove za uzimanje kod kuće uz jasne upute za prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja.

Primjena u bolesnika sa smanjenom aktivnošću UGT1A1

SN-38 (skupina male molekule sacituzumab govitekana) se metabolizira putem uridin difosfat-glukuronozil transferaze (UGT1A1). Genetske varijante gena UGT1A1 kao što je alel UGT1A1*28 dovode do smanjene aktivnosti enzima UGT1A1. Osobe koje su homozigotne na alel UGT1A1*28 potencijalno su izložene povišenom riziku od neutropenije, febrilne neutropenije i anemije te mogu biti izložene povišenom riziku od drugih nuspojava nakon početka liječenja sacituzumab govitekanom (vidjeti dio 4.8). Približno 20 % crnaca, 10 % bijelaca i 2 % osoba istočnoazijskog porijekla je homozigotno na alel UGT1A1*28. U određenim populacijama mogu biti prisutni i drugi aleli osim UGT1A1*28 koji dovode do smanjene funkcije. Bolesnike kod kojih je poznato da imaju smanjenu aktivnost UGT1A1 treba pažljivo nadzirati u pogledu nuspojava. Ako nije poznato, nije potrebno ispitivanje statusa UGT1A1 jer će liječenje nuspojava, uključujući prilagodbe preporučene doze, biti isto za sve bolesnike.

Embriofetalna toksičnost

Na osnovu mehanizma djelovanja, sacituzumab govitekan može izazvati teratogenost i/ili embriofetalnu smrtnost kada se primjenjuje u trudnica. Sacituzumab govitekan sadrži genotoksičnu komponentu, SN-38, i cilja stanice koje se brzo dijele. Trudnice i žene reproduktivne dobi treba upoznati s potencijalnim rizikom po fetus. Status trudnoće svih ženskih osoba reproduktivne dobi treba provjeriti prije početka primjene sacituzumab govitekana (vidjeti dio 4.6).

Natrij

Ovaj će se lijek dodatno pripremiti za primjenu pomoću otopine koja sadržava natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno uzeti u obzir u odnosu na ukupni bolesnikov dnevni unos natrija iz svih izvora.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Inhibitori UGT1A1

Istodobna primjena sacituzumab govitekana s inhibitorima UGT1A1 može povećati incidenciju nuspojava zbog potencijalnog povećanja sistemske izloženosti SN-38. Sacituzumab govitekan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju inhibitore UGT1A1 (npr. propofol, ketokonazol, inhibitori EGFR tirozin kinaze).

Induktori UGT1A1

Izloženost SN-38 može biti smanjena u bolesnika koji istodobno primaju induktore enzima UGT1A1. Sacituzumab govitekan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju induktore UGT1A1 (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir).

Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su primali inhibitore (N = 16) ili induktore (N = 5) UGT1A1 tijekom liječenja sacituzumab govitekanom pokazuju da je u navedenih bolesnika izloženost slobodnom SN-38 bila usporediva s izloženošću u bolesnika koji nisu primali inhibitor ili induktor UGT1A1.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja sacituzumab govitekanom i 3 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni sacituzumab govitekana u trudnica. Međutim, na temelju njegovog mehanizma djelovanja, sacituzumab govitekan može izazvati teratogenost i/ili embriofetalnu smrtnost ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Sacituzumab govitekan sadrži genotoksičnu komponentu, SN-38, i cilja stanice koje se brzo dijele.

Sacituzumab govitekan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje sacituzumab govitekanom.

Status trudnoće svih žena reproduktivne dobi treba provjeriti prije početka primjene sacituzumab govitekana.

Žene koje zatrudne odmah se trebaju obratiti svom liječniku.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sacituzumab govitekan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja sacituzumab govitekanom i tijekom 1 mjeseca nakon zadnje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza na životinjama, sacituzumab govitekan može negativno utjecati na plodnost ženki reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o učinku sacituzumab govitekana na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sacituzumab govitekan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. omaglica, umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom bile su: proljev (64,5 %), mučnina (64,2 %), neutropenija (64,2 %), umor (52,5 %), alopecija (44,3 %), anemija (43,2 %), povraćanje (38,0 %), konstipacija (36,3 %), smanjeni apetit (28,1 %), kašalj (22,7 %) i bolovi u abdomenu (20,8 %).

Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom bile su febrilna neutropenija (4,5 %) i proljev (3,6 %).

Najčešće nuspojave 3. stupnja ili višeg stupnja bile su neutropenija (49,5 %), leukopenija (12,0 %), proljev (10,7 %), anemija (10,1 %), febrilna neutropenija (6,6 %), umor (5,2 %), hipofosfatemija (5,2 %), mučnina (4,1 %) i povraćanje (3,0 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil sacituzumab govitekana dobiven je iz objedinjenih podataka iz dva klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo 366 bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine za liječenje trostruko negativnog raka dojke. Medijan izloženosti sacituzumab govitekanu u ovom skupu podataka iznosio je 4,9 mjeseci.

U tablici 2 prikazane su nuspojave koje su prijavljene kod primjene sacituzumab govitekana. Učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka, pri čemu određeni broj događaja za nuspojavu može imati neki drugi uzrok osim sacituzumab govitekana, kao što je bolest, drugi lijekovi ili nepovezani uzroci. Težina nuspojava procijenjena je na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), pri čemu je 1. stupanj = blago, 2. stupanj = umjereno, 3. stupanj = teško, 4. stupanj = opasno po život, 5. stupanj = smrtni ishod.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene opadajućim redoslijedom za učestalosti svih stupnjeva težine.

Tablica 2: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost za sve stupnjeve težine	Svi stupnjevi težine (%) n=366	≥ 3. stupanj težine (%) n=366
Infekcije i infestacije			
infekcija mokraćnih putova	vrlo često	15,3	1,1
infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često	13,1	0,3
upala pluća	često	5,2	3,3
nazofaringitis	često	5,2	0,0

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost za sve stupnjeve težine	Svi stupnjevi težine (%) n=366	≥ 3. stupanj težine (%) n=366
sinusitis	često	4,4	0,0
bronhitis	često	3,8	0,3
gripa	često	2,5	0,5
oralni herpes	često	2,5	0,0
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
neutropenija	vrlo često	64,2	49,5
anemija	vrlo često	43,2	10,1
leukopenija	vrlo često	19,4	12,0
limfopenija	vrlo često	10,9	2,5
febrilna neutropenija	često	6,6	6,6
Poremećaji imunološkog sustava			
preosjetljivost ¹	vrlo često	36,6	1,9
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjeni apetit	vrlo često	28,1	1,4
hipokalijemija	vrlo često	16,7	2,5
hipomagnezijemija	vrlo često	15,0	0,3
hiperglikemija	vrlo često	11,7	1,6
hipofosfatemija	često	8,7	5,2
hipokalcijemija	često	7,1	0,8
Psihijatrijski poremećaji			
nesanica	vrlo često	11,7	0,0
anksioznost	često	6,3	0,3
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	vrlo često	19,4	0,8
omaglica	vrlo često	13,7	0,0
disgeuzija	često	9,0	0,0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			
kašalj	vrlo često	22,7	0,0
rinoreja	često	6,6	0,0
začepljen nos	često	6,0	0,0
epistaksa	često	5,2	0,0
dispneja u naporu	često	4,1	0,0
produktivni kašalj	često	3,8	0,0
sindrom kašlja gornjih dišnih putova	često	2,7	0,0
Poremećaji probavnog sustava			
proljevanje	vrlo često	64,5	10,7
mučnina	vrlo često	64,2	4,1
povraćanje	vrlo često	38,0	3,0
konstipacija	vrlo često	36,3	0,5
bolovi u abdomenu	vrlo često	20,8	2,2
stomatitis	često	9,6	0,8
bolovi u gornjem dijelu abdomena	često	6,8	0,3
gastroezofagealna refluksna bolest	često	5,7	0,0
distenzija abdomena	često	5,5	0,0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
alopecija	vrlo često	44,3	0,0
osip	vrlo često	15,8	1,1
svrbež	vrlo često	12,0	0,0
suha koža	često	9,0	0,0
makulopapularni osip	često	6,8	0,0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
bol u leđima	vrlo često	18,3	0,8
artralgija	vrlo često	13,7	0,3
mišićnokoštani bol u prsištu	često	6,3	0,0
mišićni grčevi	često	5,2	0,0

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost za sve stupnjeve težine	Svi stupnjevi težine (%) n=366	≥ 3. stupanj težine (%) n=366
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
disurija	često	4,4	0,3
hematurija	često	2,7	0,3
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	vrlo često	52,5	5,2
bol	često	7,1	0,8
zimica	često	5,5	0,0
Pretrage			
gubitak na tjelesnoj težini	vrlo često	10,1	0,0
povišena alkalna fosfataza u krvi	često	8,5	1,4
produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	često	4,1	0,5

1: Događaji preosjetljivosti prijavljeni do kraja dana nakon primjene liječenja. Uključuje događaje razvrstane prema sljedećim preporučenim pojmovima: dispneja; hipotenzija; navale crvenila; eritem; osjećaj nelagode u prsištu; piskanje; edem; urtikarija; anafilaktička reakcija; čir u ustima; ekfolijacija kože; otečen jezik; stezanje u grlu.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Medijan vremena do pojave neutropenije nakon početka prvog ciklusa liječenja iznosio je 15 dana. Medijan trajanja neutropenije iznosio je 8 dana.

Neutropenija se javila u 64,2 % (235/366) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom, uključujući neutropeniju 3. – 4. stupnja u 49,5 % bolesnika. Neutropenija je predstavljala razlog smanjenja doze u 6,3 % (23/366) bolesnika.

Febrilna neutropenija javila se u 6,6 % (24/366) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Febrilna neutropenija je predstavljala razlog smanjenja doze u 1,9 % (7/366) bolesnika.

Primjena u bolesnika sa smanjenom aktivnošću UGT1A1

Incidencija neutropenije 3. – 4. stupnja iznosila je 57 % (40/70) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 47 % (115/246) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 45 % (117/261) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa. Incidencija febrilne neutropenije 3. – 4. stupnja iznosila je 19 % (13/70) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 4 % (10/246) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 4 % (10/261) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa. Incidencija anemije 3. – 4. stupnja iznosila je 24 % (17/70) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 8 % (20/246) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 10 % (26/261) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa.

Proljev

Medijan vremena do pojave proljeva nakon početka prvog ciklusa liječenja iznosio je 13 dana. Medijan trajanja proljeva iznosio je 8 dana.

Proljev se javio u 64,5 % (236/366) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Događaji 3. stupnja javili su se u 10,7 % (39/366) bolesnika. Jedan od 366 bolesnika (< 1 %) prekinuo je liječenje zbog proljeva. Neutropenijski kolitis zabilježen je u < 1 % (1/366) bolesnika.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti prijavljene do kraja dana nakon primjene doze zabilježene su u 36,6 % (134/366) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Preosjetljivost 3. i viših stupnjeva javila se u 1,9 % (7/366) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Incidencija reakcija preosjetljivosti koje su dovele do trajnog prekida primjene sacituzumab govitekana iznosila je 0,3 % (1/366).

Imunogenost

U svim kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenim sacituzumab govitekanom, 9 (1,1 %) od 785 bolesnika razvilo je protutijela na sacituzumab govitekan. Među njima je njih 6 (0,8 % svih bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom) imalo neutralizirajuća protutijela na sacituzumab govitekan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, doze do 18 mg/kg (približno 1,8 puta veće od maksimalne preporučene doze od 10 mg/kg tjelesne težine) dovele su do veće incidencije teške neutropenije.

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti na pojavu znakova ili simptoma nuspojava, posebice teške neutropenije, te započeti s odgovarajućim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, druga monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FX17.

Mehanizam djelovanja

Sacituzumab govitekan vezuje se za stanice raka koje eksprimiraju Trop-2 i potom se internalizira, kasnije oslobađajući SN-38 kidanjem sponse koja se može hidrolizirati. SN-38 stupa u interakciju s topoizomerasom I i sprječava ponovnu ligaciju jednostrukog prekida lanca izazvanog topoizomerasom I. Posljedično oštećenje DNA dovodi do apoptoze i smrti stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost sacituzumab govitekana procijenjene su u ispitivanju ASCENT (IMMU-132-05), međunarodnom, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 3 provedenom na 529 bolesnika s neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su doživjeli relaps nakon najmanje dva prethodna kemoterapijska režima (nije bilo gornje granice) za rak dojke. Ranija adjuvantna ili neoadjuvantna terapija za više ograničenu bolest smatrala se jednim od potrebnih prethodnih režima ako je u roku od 12 mjeseci nakon završetka kemoterapije došlo do razvoja neoperabilne, lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti. Svi bolesnici prethodno su primali liječenje taksanom u adjuvantnoj, neoadjuvantnoj ili uznapredovalo fazi, osim ako su imali kontraindikacije ili nisu podnosili taksane. Inhibitori poli-ADP ribeza polimeraze (PARP) bili su dozvoljeni kao jedan od dva prethodna kemoterapijska režima za bolesnike s dokumentiranom mutacijom zametne linije BRCA1/BRCA2.

Bolesnici su randomizirani (1:1) da primaju sacituzumab govitekan od 10 mg/kg u obliku intravenske infuzije 1. dana i 8. dana 21-dnevnog ciklusa liječenja ili liječenje po izboru liječnika, a doza se temeljila na površini tijela i odobrenim uputama o lijeku. Liječenje po izboru liječnika određivao je ispitivač prije randomizacije između jednog od sljedećih režima s jednim lijekom: eribulin (n = 139), kapecitabin (n = 33), gemcitabin (n = 38) ili vinorelbin (osim ako je bolesnik imao neuropatiju ≥ 2 . stupnja, n = 52). Uvjete za uključivanje u ispitivanje ispunjavali su bolesnici sa stabilnim metastazama na mozgu (prethodno liječenim, neprogresivnim, bez lijekova protiv napadaja i na stabilnoj dozi kortikosteroida tijekom najmanje 2 tjedna). Magnetska rezonancija (MR) za utvrđivanje metastaza na

mozgu bila je neophodna samo za bolesnike s poznatim ili suspektim metastazama na mozgu. U ispitivanje nisu uključivani bolesnici s poznatom Gilbertovom bolešću, bolešću koja zahvaća samo kosti, poznatom povijesti nestabilne angine, infarkta miokarda ili kongestivnog zatajenja srca, aktivnom kroničnom upalnom bolešću crijeva ili gastrointestinalnom perforacijom, virusom humane imunodeficijencije (HIV), aktivnom infekcijom hepatitisa B ili C, bolesnici koji su primili živo cjepivo unutar 30 dana ili koji su prethodno primili irinotekan.

Bolesnici su primali liječenje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u bolesnika bez metastaza na mozgu na početku ispitivanja (tj. BMNeg) što je mjerila zaslijepljena, neovisna središnja revizorska skupina (engl. *blinded independent centralised review*, BICR) radioloških stručnjaka primjenom Kriterija za ocjenjivanje odgovora u solidnim tumorima (RECIST) v1.1. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti bile su PFS prema BICR-u za cjelokupnu populaciju, uključujući sve bolesnike sa i bez metastaza na mozgu, ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

U primarnu analizu uključeno je 235 BMNeg bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan i 233 BMNeg bolesnika u skupini koja je primala liječenje po izboru liječnika. U analizu cjelokupne populacije uključeno je 267 bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan i 262 bolesnika u skupini koja je primala liječenje po izboru liječnika.

Demografske karakteristike i karakteristike na početku liječenja cjelokupne populacije (n = 529) bile su: medijan dobi od 54 godine (raspon: 27–82 godine) i 81 % < 65 godina; 99,6 % žene; 79 % bijelci; 12 % crnci; medijan broja prethodnih sistemskih terapija bio je 4; 69 % bolesnika prethodno je primilo od 2 do 3 kemoterapijska režima; 31 % bolesnika prethodno je primilo > 3 kemoterapijska režima; 42 % bolesnika imalo je metastaze na jetri; 12 % bolesnika imalo je prisutne metastaze na mozgu ili povijest metastaza na mozgu; 8 % bolesnika imalo je pozitivan mutacijski status na BRCA1/BRCA2; BRCA status bio je dostupan za 339 bolesnika. Prilikom uključivanja u ispitivanje svi bolesnici imali su funkcionalni status prema ECOG-u 0 (43 %) ili 1 (57 %). Medijan vremena od dijagnoze 4. stadija do uključivanja u ispitivanje bio je 16,2 mjeseci (raspon: -0,4 do 202,9 mjeseci). Najčešći prethodni kemoterapijski režimi bili su ciklofosamid (83 %), antraciklin (83 %) uključujući doksorubicin (53 %), paklitaksel (78 %), karboplatin (65 %), kapecitabin (67 %), gemcitabin (36 %), docetaksel (35 %) i eribulin (33 %). Ukupno gledajući, 29 % bolesnika prethodno je primalo PD-1/PD-L1 terapiju. Trinaest posto bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan u cjelokupnoj populaciji primalo je samo 1 prethodnu liniju sistemske terapije kod metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti u BMNeg populaciji pokazali su statistički značajno poboljšanje uz sacituzumab govitekan u odnosu na liječenje po izboru liječnika u pogledu PFS-a i OS-a uz omjere hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) od 0,41 (n=468; 95 % CI: 0,32; 0,52; p-vrijednost: < 0,0001) odnosno 0,48 (n=468; 95 % CI: 0,38; 0,59; p-vrijednost: < 0,0001). Medijan PFS-a iznosio je 5,6 mjeseci naspram 1,7 mjeseci; medijan OS-a iznosio je 12,1 mjesec naspram 6,7 mjeseci, u bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan odnosno liječenje po izboru liječnika.

Rezultati djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji bili su dosljedni onima u BMNeg populaciji u unaprijed određenoj konačnoj analizi (s 11. ožujkom 2020. kao datumom završetka prikupljanja podataka) i sažeti su u tablici 3.

Tablica 3: Mjere ishoda djelotvornosti (cjelokupna populacija) – unaprijed određena konačna analiza

	Unaprijed određena konačna analiza (datum završetka prikupljanja podataka: 11. ožujka 2020.)	
	Sacituzumab govitekan n=267	Liječenje po izboru liječnika n=262
Preživljenje bez progresije bolesti¹		
Broj događaja (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,43 (0,35; 0,54)	
p-vrijednost ²	< 0,0001	
Ukupno preživljenje		
Broj smrtnih slučajeva (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medijan OS-a u mjesecima (95 % CI)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-vrijednost ²	< 0,0001	
Stopa ukupnog odgovora (ORR)		
Broj bolesnika s odgovorom na liječenje (%)	83 (31)	11 (4)
Omjer izgleda (95 % CI)	10,99 (5,66; 21,36)	
p-vrijednost ³	< 0,0001	
Potpuni odgovor, n (%)	10 (4)	2 (1)
Parcijalni odgovor, n (%)	73 (27)	9 (3)
Trajanje odgovora (DOR)		
Medijan DOR-a u mjesecima (95 % CI)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; nije procjenjivo)

1 PFS se definira kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve radiološki potvrđene progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prvo

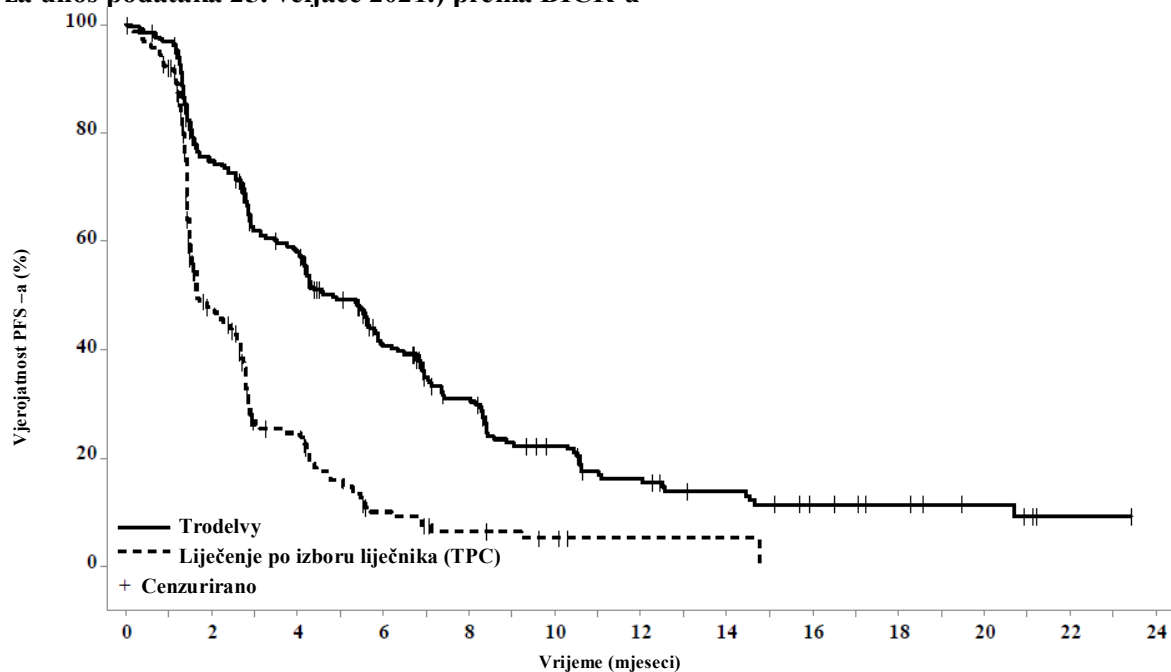
2 Stratificirani log-rang test prilagođen za faktore stratifikacije: broj prethodnih kemoterapijskih režima, prisutnost poznatih metastaza na mozgu prilikom uključivanja u ispitivanje i regija.

3 Na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog testa.

CI = interval pouzdanosti

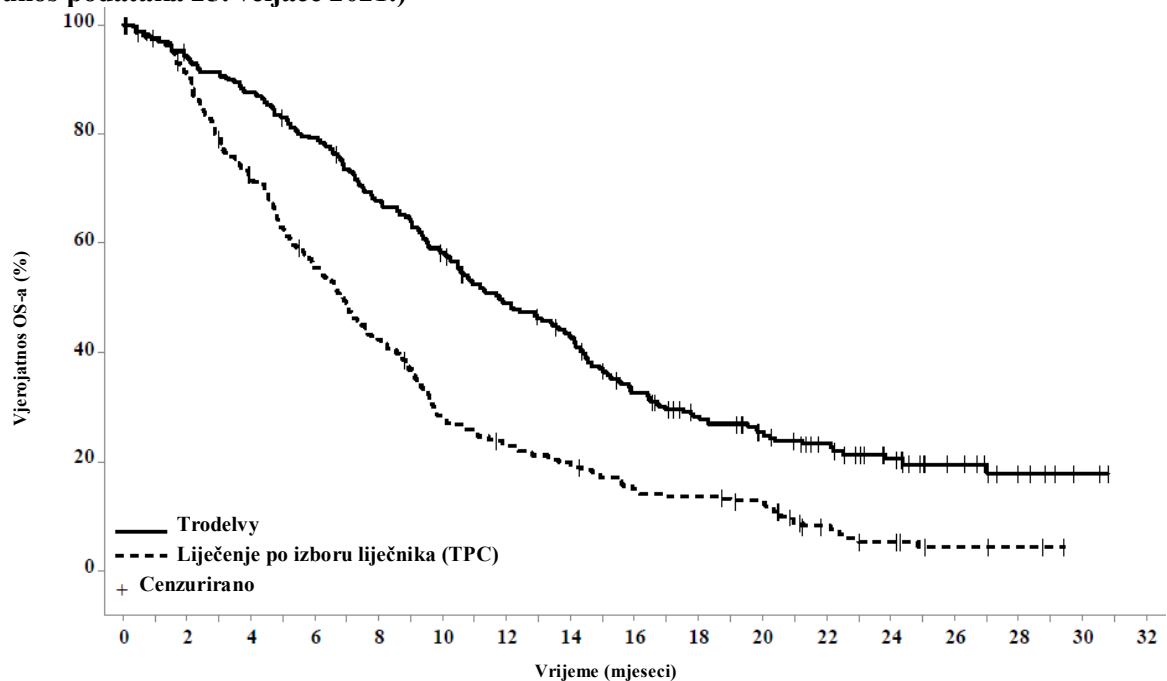
U ažuriranoj analizi djelotvornosti (konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.) rezultati su bili u skladu s prethodno određenom konačnom analizom. Medijan PFS-a u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom odnosno liječenjem po izboru liječnika iznosio je prema BICR-u 4,8 mjeseci naspram 1,7 mjeseci (HR 0,41; 95 % CI: 0,33; 0,52). Medijan OS-a bio je 11,8 mjeseci naspram 6,9 mjeseci (HR 0,51; 95 % CI: 0,42; 0,63). Kaplan-Meierove krivulje za ažurirani PFS prema BICR-u i OS prikazane su na slici 1 i slici 2.

Slika 1: Preživljenje bez progresije (cjelokupna populacija; konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.) prema BICR-u



Broj bolesnika izloženih riziku	
Trodelvy	267 184 135 82 55 34 23 17 11 8 5 1 0
TPC	262 86 36 12 6 3 1 1 0 0 0 0 0

Slika 2: Ukupno preživljenje (cjelokupna populacija; konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.)



Broj bolesnika izloženih riziku	
Trodelvy	267 250 232 209 178 152 125 108 79 62 49 37 25 14 7 2 0
TPC	262 222 174 132 101 66 54 45 34 31 26 12 7 3 2 0 0

Analiza podskupina

U analizama podskupina, poboljšanja PFS-a i OS-a u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom u usporedbi s liječenjem po izboru liječnika bila su dosljedna u svim podskupinama bolesnika bez obzira na dob, rasu, BRCA status, broj prethodnih sistemskih terapija ukupno (2 i >2, 2-3 i >3) i kod metastatske bolesti (1 i >1), prethodnu terapiju antraciklinom ili PDL1 i metastaze na jetri.

Metastaze na mozgu

Eksploratorna analiza PFS-a i OS-a u bolesnika s prethodno liječenim, stabilnim metastazama na mozgu pokazala je stratificirani omjer hazarda (HR) od 0,65 (n=61; 95 % CI: 0,35; 1,22) odnosno 0,87 (n=61, 95 % CI: 0,47; 1,63). Medijan PFS-a iznosio je 2,8 mjeseci naspram 1,6 mjeseci; medijan OS-a iznosio je 6,8 mjeseci naspram 7,5 mjeseci, u bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan odnosno liječenje po izboru liječnika.

Ekspresija Trop-2

Dodatne analize podskupina provedene su radi procjene djelotvornosti prema razinama ekspresije Trop-2 u tumoru, a rezultati su bili dosljedni kod različitih metoda procjene. U bolesnika s niskim razinama Trop-2, što se procjenjivalo membranskom H-ocjenom po kvartilima, korist od sacituzumab govitekana u odnosu na liječenje po izboru liječnika dokazana je za PFS (HR 0,64; 95 % CI: 0,37; 1,11) i OS (HR 0,71; 95 % CI: 0,42; 1,21).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sacituzumab govitekana u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumska farmakokinetika sacituzumab govitekana i SN-38 procijenjena je u ispitivanju IMMU-132-05 u populaciji bolesnika s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su primali sacituzumab govitekan kao monoterapiju u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Farmakokinetički parametri sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38 prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Sažetak srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38

	Sacituzumab govitekan	Slobodni SN-38
C _{max} [ng/ml]	242 000 (22 %)	90,6 (65 %)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/ml]	5 560 000 (24 %)	2730 (41 %)

C_{max}: maksimalna koncentracija u plazmi

AUC₀₋₁₆₈: površina ispod krivulje koncentracije u plazmi do 168 sati

Distribucija

Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, procijenjeni volumen distribucije sacituzumab govitekana u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 3,68 l.

Eliminacija

Medijan poluvremena eliminacije (t_{1/2}) sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38 u bolesnika s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke iznosio je 23,4 sata odnosno 17,6 sati. Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, klirens sacituzumab govitekana iznosi 0,133 l/h.

Metabolizam

Nisu provedena ispitivanja metabolizma sa sacituzumab govitekanom. SN-38 (skupina male molekule sacituzumab govitekana) se metabolizira putem UGT1A1.

Posebne populacije

Farmakokinetičke analize u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom (n = 527) nisu utvrdile postojanje utjecaja dobi, rase ili blagog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sacituzumab govitekana.

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da oštećenje funkcije bubrega minimalno doprinosi izlučivanju SN-38, skupine male molekule sacituzumab govitekana. Nema podataka o farmakokinetici sacituzumab govitekana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega ($CrCl \leq 15$ ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost sacituzumab govitekanu slična je u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin \leq GGN i AST $>$ GGN ili bilirubin $>$ 1,0 do $<$ 1,5 GGN i bilo koja vrijednost AST-a; $n = 59$) i u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (bilirubin ili AST $<$ GGN; $n = 191$).

Nije utvrđena izloženost sacituzumab govitekanu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre. Izloženost SN-38 može biti povišena u takvih bolesnika zbog smanjenja djelovanja jetrenog UGT1A1.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

SN-38 se pokazao klastogenim u *in vitro* mikronukleus testu stanica sisavaca u jajnim stanicama kineskog hrčka i nije se pokazao mutagenim u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Ames). U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima, intravenska primjena sacituzumab govitekana dovela je do atrofije endometrija, krvarenja maternice, povećane atrezije folikula jajnika i atrofije epitelnih stanica vagine pri dozama od ≥ 60 mg/kg (1,9 puta veća doza od preporučene doze za ljude od 10 mg/kg na osnovu alometrijskog skaliranja tjelesne težine).

Neklinički podaci za novu pomoćnu tvar, MES, ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

2-(*N*-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES)
polisorbat 80 (E433)
trehaloza dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju. Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najviše 24 sata zaštićena od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna, prozirna bočica od 50 ml od stakla tipa I, s elastomernim butilnim čepom, zatvorena aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapičom, koja sadrži 200 mg sacituzumab govitekana.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka Trodelvy na temelju bolesnikove tjelesne težine na početku svakog ciklusa liječenja (ili češće ako se bolesnikova tjelesna težina promijeni za više od 10 % od prethodne primjene lijeka).
- Ostavite potrebni broj bočica da se zagrije do sobne temperature (20 °C – 25 °C).
- U svaku bočicu sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Dobivena koncentracija bit će 10 mg/ml.
- Lagano promiješajte bočice i pričekajte do 15 minuta da se sadržaj rastvori. Nemojte tresti. Prije primjene treba vizualno pregledati da u lijeku nema vidljivih čestica i da nije došlo do promjene boje. Otopina treba biti bez vidljivih čestica, bistra i žuta. Nemojte koristiti rekonstituiranu otopinu ako je zamućena ili ako je promijenila boju.
- Upotrijebite odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban za dobivanje odgovarajuće doze na osnovu bolesnikove tjelesne težine.
- Odredite konačan volumen otopine za infuziju za isporuku odgovarajuće doze u rasponu koncentracije sacituzumab govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Izvucite i bacite volumen otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju iz konačne infuzijske vrećice koji je jednak potrebnom volumenu rekonstituirane otopine.
- Štrcaljkom izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz bočice ili bočica. Bacite sav neiskorišteni sadržaj koji preostane u bočici ili bočicama.
- U cilju minimiziranja pjenušanja polako ubrizgajte potrebni volumen rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu od polivinilklorida, polipropilena ili kopolimera etilena i propilena. Nemojte tresti sadržaj.
- Po potrebi prilagodite volumen u infuzijskoj vrećici otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako biste dobili koncentraciju od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml (ukupan volumen ne smije prelaziti 500 ml). Smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost rekonstituiranog lijeka nije utvrđena s drugim infuzijskim otopinama.
- Za bolesnike tjelesne težine veće od 170 kg, jednako podijelite ukupnu dozu lijeka Trodelvy na dvije infuzijske vrećice od 500 ml i primijenite jednu za drugom u trajanju od 3 sata za prvu infuziju i u trajanju od 1 do 2 sata za naredne infuzije.
- Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati zaštićena od svjetlosti u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 24 sata. Ne zamrzavati. Nakon rashlađivanja, razrijeđenu otopinu koja je postigla sobnu temperaturu do 25 °C primijenite u roku od 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Primjena

- Infuzijska vrećica treba biti prekrivena tijekom primjene lijeka bolesniku do završetka primjene doze. Nije potrebno prekrivati infuzijsku cjevčicu niti koristiti cjevčicu sa zaštitom od svjetlosti tijekom infuzije.
- Lijek Trodelvy primijenite u obliku intravenske infuzije. Zaštitite infuzijsku vrećicu od svjetlosti.
- Može se koristiti infuzijska pumpa.
- Lijek Trodelvy nemojte miješati, niti primjenjivati u obliku infuzije, s drugim lijekovima.
- Po završetku primjene infuzije isperite intravensku liniju s 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1592/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenoga 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
sacituzumab govitekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: 2-(N-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES), polisorb 80, trehaloza dihidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1592/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat
sacituzumab govitekan
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg

10 mg/ml nakon rekonstitucije

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju sacituzumab govitekan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Trodelvy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Trodelvy
3. Kako ćete primati lijek Trodelvy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Trodelvy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Trodelvy i za što se koristi

Trodelvy je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar pod nazivom sacituzumab govitekan. Jedan dio lijeka je monoklonsko antitijelo koje se specifično vezuje na protein na površini stanica raka dojke koji se zove Trop-2. Drugi djelatni dio lijeka Trodelvy je SN-38, tvar koja može uništiti stanice raka. Nakon što se lijek poveže sa stanicama raka, SN-38 ulazi u stanice raka i uništava ih te na taj način pomaže u borbi protiv raka.

Trodelvy se koristi za liječenje jedne vrste raka dojke u odraslih osoba koji se zove trostruko negativni rak dojke.

Lijek se koristi kada rak nije moguće ukloniti kirurškim putem, jer se proširio na područja izvan dojke (lokalno uznapredovao) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastazirao). Lijek Trodelvy treba primijeniti tek nakon što su bolesnici primili najmanje dvije druge terapije protiv raka, uključujući najmanje jedno liječenje za lokalno uznapredovali rak ili rak koji je metastazirao.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja o načinu djelovanja lijeka Trodelvy ili o tome zašto Vam je ovaj lijek propisan.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Trodelvy

Ne smijete primati lijek Trodelvy ako ste **alergični na **sacituzumab govitekan** ili neki drugi **sastojak** ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se liječniku za savjet.**

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije povezane s infuzijom

Lijek Trodelvy primjenjuje se kapanjem u venu. Neke osobe mogu razviti reakcije povezane s

infuzijom koje mogu biti teške ili opasne po život. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako primijetite neki od sljedećih znakova i simptoma **reakcija povezanih s infuzijom**:

- svrbež
- iznenadna pojava otečenih, blijedih crvenih kvržica ili plaka (koprivnjače) na koži
- vrućica
- iznenadna teška drhtavica praćena osjećajem hladnoće
- prekomjerno znojenje
- otežano disanje i piskanje
- bol u prsnoj koži, lupanje srca

Liječnik Vam može dati druge lijekove prije lijeka Trodelvy koji će pomoći u ublažavanju simptoma. Tijekom svake infuzije i 30 minuta nakon toga, pažljivo će Vas se pratiti na pojavu ovih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom. Liječnik će smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti primjenu infuzije ako Vam se javi ozbiljna reakcija povezana s infuzijom.

Neutropenija

Ovaj lijek može uzrokovati neutropeniju, stanje kod kojeg je prisutan suviše nizak broj neutrofila u krvi, što povećava rizik od infekcija. Ove infekcije mogu biti teške i opasne po život. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako primijetite sljedeće znakove i simptome **neutropenije ili infekcija**:

- vrućica (tjelesna temperatura od 38,5 °C ili viša)
- zimica ili znojenje
- grlobolja, ranice u ustima ili zubobolja
- bol u trbuhu
- bol blizu anusa
- bol ili osjećaj peckanja tijekom mokrenja ili češće mokrenje
- proljev ili ranice oko anusa
- kašalj ili nedostatak zraka

Liječnik će Vam uzeti uzorke krvi radi praćenja broja neutrofila u Vašoj krvi. Nećete primiti lijek Trodelvy ako su neutrofilni ispod određene razine 1. dana ili 8. dana bilo kojeg ciklusa liječenja. Liječnik će prilagoditi količinu lijeka koji primete u slučaju teške neutropenije.

Proljev

Potražite hitnu liječničku pomoć ako patite od **teškog proljeva** dok primete lijek Trodelvy. Vaše liječenje lijekom Trodelvy odgodit će se dok se stanje s proljevom ne poboljša. Primate ćete loperamid za liječenje proljeva, pod uvjetom da nemate infekciju. Po potrebi ćete primiti i tekućine. Liječnik Vam također može dati lijek, kao što je atropin, koji će Vam pomoći kod grčeva u trbuhu, proljeva i pretjeranog lučenja slina u ustima prije Vaše naredne infuzije.

Mučnina i povraćanje

Ovaj lijek može izazvati mučninu i povraćanje. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako patite od teške **mučnine i povraćanja** dok primete lijek Trodelvy. Liječnik će Vam dati određene lijekove prije terapije protiv raka, kao i između infuzija, za ublažavanje mučnine i povraćanja. **Nećete primiti** lijek Trodelvy ako **imate tešku mučninu i povraćanje**, nego ćete ga primiti samo kada Vam ovi simptomi budu pod kontrolom.

Bolesnici koji imaju gen UGT1A1*28

Neki su bolesnici skloniji pojavi određenih nuspojava ovog lijeka uslijed njihova genetičkog profila. Ako imate gen UGT1A1*28, Vaš organizam sporije razgrađuje ovaj lijek. To znači da je veća vjerojatnost da ćete razviti određene nuspojave (kao što je neutropenija, s vrućicom ili bez nje te nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)) u odnosu na osobe koje nemaju ovaj gen. Liječnik će pažljivo pratiti ove bolesnike.

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru prije nego što primite lijek Trodelvy ako:

- imate problema s jetrom
- imate problema s bubrezima
- ste žena reproduktivne dobi (pogledajte dijelove „Trudnoća“, „Kontracepcija kod muškaraca i žena“ i „Dojenje“)
- uzimate lijekove za liječenje drugih stanja (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Trodelvy“)
- ste imali probleme nakon primanja bilo kojih infuzija u prošlosti.

Dokimate lijek Trodelvy, liječnik će Vas pažljivo pratiti na nuspojave. Ako Vam se jave bilo kakve ozbiljne nuspojave, liječnik Vam može dati druge lijekove za liječenje nuspojava, promijeniti količinu lijeka Trodelvy kojuimate ili u potpunosti prekinuti primjenu lijeka Trodelvy.

Pogledajte dio 4. za popis svih mogućih nuspojava povezanih s lijekom Trodelvy.

Djeca i adolescenti

Lijek Trodelvy ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nisu dostupne informacije o njegovom djelovanju u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Trodelvy

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti **bilo koje druge lijekove**. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji lijek Trodelvy djeluje te mogu povisiti razinu djelatne tvari lijeka Trodelvy u krvi i tako povećati rizik od nuspojava, a to su:

- **propofol**, daje se kao anestetik u kirurgiji.
- **ketokonazol**, koristi se za liječenje gljivičnih infekcija.
- **inhibitori tirozin kinaza**, koriste se za liječenje raka (lijekovi čiji naziv završava na „nib“).

Neki lijekovi mogu sniziti razinu djelatne tvari lijeka Trodelvy u krvi i tako smanjiti njegov učinak:

- **karbamazepin** ili **fenitoin**, koriste se za liječenje epilepsije.
- **rifampicin**, koristi se za liječenje tuberkuloze.
- **ritonavir** ili **tipranavir**, koriste se za liječenje HIV-a.

Trudnoća

Trodelvy **se ne smije koristiti** tijekom trudnoće jer može naškoditi djetetu. Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Trodelvy i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Trodelvy.

Muškarci koji imaju partnerice koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Trodelvy.

Dojenje

Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Trodelvy i tijekom mjesec dana nakon zadnje doze. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i može li utjecati na dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Trodelvy može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima npr. zbog osjećaja omaglice, umora. Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima, korištenja alata ili rada sa strojevima nakon primanja lijeka Trodelvy.

3. Kako ćete primati lijek Trodelvy

Lijek Trodelvy će Vam davati samo liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Važno je da liječnik ili medicinska sestra zaduženi za Vašu skrb potvrde da možete uzimati ovaj lijek obavljanjem krvnih pretraga prije liječenja.

Lijekovi koji se daju prije liječenja lijekom Trodelvy

Dobit ćete određene lijekove prije nego što primite lijek Trodelvy radi sprječavanja reakcija povezanih s infuzijom te mučnine i povraćanja. Vaš će liječnik odlučiti koji lijekovi su Vam potrebni i koju količinu trebate uzeti.

Koliko lijeka Trodelvy ćete primiti

Liječenje od raka ponavlja se u ciklusima od 21 dana (tri tjedna). Preporučena doza lijeka Trodelvy je **10 mg po kilogramu tjelesne težine** na početku svakog ciklusa (1. dan svakog ciklusa) i ponovno nakon jednog tjedna (8. dan svakog ciklusa).

Kako ćete primati lijek

Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam lijek putem intravenske infuzije (infuzije u venu).

Prva infuzija: prvu infuziju lijeka primat ćete u trajanju od 3 sata.

Druga i naredne infuzije: ostale infuzije primat ćete u trajanju od 1 do 2 sata ako je Vaša prva infuzija protekla bez problema.

Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas tijekom i 30 minuta nakon svake infuzije na znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije povezane s infuzijom

Liječnik će usporiti brzinu infuzije lijeka ako Vam se javi reakcija povezana s infuzijom. Primjena lijeka prekinut će se ako reakcija povezana s infuzijom bude opasna po život. Pogledajte dio 2.

Doza lijeka u slučaju pojave nekih nuspojava

Liječnik može promijeniti Vašu dozu ili prekinuti primjenu ako Vam se jave određene nuspojave. Pogledajte dio 4.

Ako primite više lijeka Trodelvy nego što ste trebali

S obzirom da Vam infuziju daje liječnik ili drugi odgovarajuće obučeni član medicinskog osoblja, predoziranje je malo vjerojatno. Ako nehotično primite previše lijeka, liječnik će Vas pratiti i pružiti Vam dodatno liječenje po potrebi.

Ako propustite dozu lijeka Trodelvy

Ako zaboravite ili propustite termin, nazovite svog liječnika ili centar za liječenje da zakažete novi termin što je moguće prije. Nemojte čekati do narednog planiranog posjeta. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, iznimno je važno da se ne propusti doza.

Ako prekinete liječenje lijekom Trodelvy

Ne biste smjeli prijevremeno prekidati terapiju bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Terapija za rak dojke lijekom Trodelvy obično zahtijeva određeni broj liječenja. Broj infuzija koje ćete primiti ovisi o tome koliko dobro reagirate na liječenje. Stoga trebate nastaviti primati lijek Trodelvy čak i ako ne primjećujete poboljšanje simptoma i dok Vaš liječnik ne odluči da liječenje lijekom Trodelvy treba prekinuti. Ako se liječenje prekine prijevremeno, može doći do ponovne pojave simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih vrlo čestih ozbiljnih nuspojava (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- **Nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)** što može izazvati sljedeće znakove i simptome:
 - vrućica, tjelesna temperatura od 38,5 °C ili viša: to se zove febrilna neutropenija,
 - zimica ili znojenje,
 - grlobolja, ranice u ustima ili zubobolja,
 - bol u trbuhu,
 - bol blizu anusa ili ranice oko anusa,
 - bol ili osjećaj peckanja tijekom mokrenja ili često mokrenje,
 - proljev,
 - kašalj ili nedostatak zraka.

- **Proljev** (čak i bez drugih znakova)

- **Reakcije preosjetljivosti (uključujući reakcije povezane s infuzijom)** koje mogu izazvati sljedeće znakove i simptome:
 - oticanje usana, jezika, očiju, grla ili lica,
 - oticanje ili izdignuti crveni kožni osip koji svrbi,
 - iznenadna pojava otečenih, blijedih crvenih kvržica ili plaka (koprivnjača) na koži,
 - vrućica,
 - iznenadan napadaj teške drhtavice praćen osjećajem hladnoće,
 - prekomjerno znojenje,
 - piskanje, stezanje u prsnoj koži ili grlu, nedostatak zraka, omaglica, nesvjestica,
 - bol u prsnoj koži, lupanje srca.

- **Mučnina, povraćanje**

Druge moguće nuspojave

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Ako bilo koja od njih postane teška ili ozbiljna, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj peckanja tijekom mokrenja te učestala i neodgodiva potreba za mokrenjem,
- kašalj, grlobolja, curenje iz nosa, glavobolja i kihanje,
- anemija,
- nizak broj bijelih krvnih stanica (limfocita ili leukocita),
- gubitak apetita,
- niska razina kalija ili magnezija u krvi,
- visoka razina šećera u krvi,
- problemi sa spavanjem,
- omaglica,
- zatvor, bol u trbuhu,
- opadanje kose, osip, svrbež po cijelom tijelu,

- bol u leđima, bol u zglobovima,
- umor,
- gubitak tjelesne težine.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća,
- začepljen nos,
- bol u licu, piskanje,
- simptomi slični gripi, infekcija herpesom u ustima,
- niska razina fosfata ili kalcija u krvi,
- tjeskoba,
- promjena osjeta okusa,
- krvarenje iz nosa, nedostatak zraka prilikom vježbanja, kašalj sa sekretom,
- upaljena i bolna usta, bol u gornjem dijelu trbuha, refluks, nadutost trbuha,
- suha koža,
- bol u mišićima prsnog koša, mišićni grčevi,
- krv u mokraći,
- zimica,
- povećanje razine enzima koji se zove alkalna fosfataza i neuobičajeni rezultati krvnih pretraga povezanih sa zgrušavanjem krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Trodelvy

Zdravstveni će radnici lijek Trodelvy čuvati u bolnici ili klinici u kojoj se liječite. Pojednosti o čuvanju navedene su u nastavku:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i bočici iza oznake „Rok valjanosti:“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najviše 24 sata zaštićena od svjetlosti.
- Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je rekonstituirana otopina zamućena ili da je promijenila boju.

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Trodelvy sadrži:

- Djelatna tvar je sacituzumab govitekan. Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.
- Drugi sastojci su 2-(N-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES), polisorbat 80 i trehaloza dihidrat.

Kako lijek Trodelvy izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bjelkasti do žućkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka Trodelvy na temelju bolesnikove tjelesne težine na početku svakog ciklusa liječenja (ili češće ako se bolesnikova tjelesna težina promijeni za više od 10 % od prethodne primjene lijeka).
- Ostavite potrebni broj bočica da se zagrije do sobne temperature (20 °C – 25 °C).
- U svaku bočicu sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Dobivena koncentracija bit će 10 mg/ml.
- Lagano promiješajte bočice i pričekajte do 15 minuta da se sadržaj rastvori. Nemojte tresti. Prije primjene treba vizualno pregledati da u lijeku nema vidljivih čestica i da nije došlo do promjene boje. Otopina treba biti bez vidljivih čestica, bistra i žuta. Nemojte koristiti rekonstituiranu otopinu ako je zamućena ili ako je promijenila boju.
- Upotrijebite odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban za dobivanje odgovarajuće doze na temelju bolesnikove tjelesne težine.

- Odredite konačan volumen otopine za infuziju za isporuku odgovarajuće doze u rasponu koncentracije sacituzumab govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Izvucite i bacite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) iz konačne infuzijske vrećice koji je jednak potrebnom volumenu rekonstituirane otopine.
- Štrcaljkom izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz bočice ili bočica. Bacite sav neiskorišteni sadržaj koji preostane u bočici ili bočicama.
- U cilju minimiziranja pjenušanja polako ubrizgajte potrebni volumen rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu od polivinilklorida, polipropilena ili kopolimera etilena i propilena. Nemojte tresti sadržaj.
- Po potrebi prilagodite volumen u infuzijskoj vrećici otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako biste dobili koncentraciju od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml (ukupan volumen ne smije prelaziti 500 ml). Smije se koristiti samo otopina natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost rekonstituiranog lijeka nije utvrđena s drugim infuzijskim otopinama.
- Za bolesnike tjelesne težine veće od 170 kg, jednako podijelite ukupnu dozu lijeka Trodelvy na dvije infuzijske vrećice od 500 ml i primijenite jednu za drugom u trajanju od 3 sata za prvu infuziju i u trajanju od 1 do 2 sata za naredne infuzije.
- Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati zaštićena od svjetlosti u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 24 sata. Ne zamrzavati. Nakon rashlađivanja, razrijeđenu otopinu koja je postigla sobnu temperaturu do 25 °C primijenite u roku od 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Primjena

- Infuzijska vrećica treba biti prekrivena tijekom primjene lijeka bolesniku do završetka primjene doze. Nije potrebno prekrivati infuzijsku cjevčicu niti koristiti cjevčicu sa zaštitom od svjetlosti tijekom infuzije.
- Lijek Trodelvy primijenite u obliku intravenske infuzije. Zaštitite infuzijsku vrećicu od svjetlosti.
- Može se koristiti infuzijska pumpa.
- Lijek Trodelvy nemojte miješati, niti primjenjivati u obliku infuzije, s drugim lijekovima.
- Po završetku primjene infuzije isperite intravensku liniju s 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.