

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trodely 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens pulvera flakons satur 200 mg sacituzumaba govitekāna (*sacituzumab govitecan*). Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 10 mg sacituzumaba govitekāna.

Sacituzumaba govitekāns ir pret Trop-2 virzītas antivielas-zāļu konjugāts (*antibody-drug conjugate*, ADC). Sacituzumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas (hRS7 IgG1κ), kas atpazīst Trop-2. Mazā molekula SN-38 ir topoizomerāzes I inhibitors, kas ar hidrolizējamu saiti ir kovalenti pievienots antivielai. Katrai antivielas molekulai ir pievienotas aptuveni 7-8 SN-38 molekulas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
Gandrīz balts vai dzeltenīgs pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trodely monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušu pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku trīskārši negatīvu krūts vēzi (*metastatic, triple-negative breast cancer*, mTNBC) ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši divas vai vairākas sistēmiskas terapijas, tostarp vismaz vienu no tām progresējošas slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Trodely pacientiem drīkst nozīmēt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretvēža terapijas izmantošanā, un ievadīšanu drīkst veikt tikai vidē, kurā pieejamas viss reanimācijai nepieciešamais aprīkojums.

#### Devas

Ieteicamā sacituzumaba govitekāna deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas, ievadot intravenozas infūzijas veidā reizi nedēļā 21 dienas ārstēšanas cikla 1. un 8. dienā. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

#### Profilaktiskā ārstēšana

Pirms katras sacituzumaba govitekāna devas ieteicams veikt profilaktiskus pasākumus, lai novērstu ar infūziju saistītas reakcijas un ķīmijterapijas izraisītu sliktu dūšu un vemšanu (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Devas pielāgošana ar infūziju saistītu reakciju gadījumā

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, sacituzumaba govitekāna infūzijas ātrums ir jāsamazina vai infūzija uz laiku jāpārtrauc. Ja rodas dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas, sacituzumaba govitekāna lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

Devas pielāgošana sacituzumaba govitekāna izraisītu nevēlamu blakusparādību novēršanai ir aprakstīta 1. tabulā. Sacituzumaba govitekāna devu nedrīkst atkārtoti palielināt pēc tam, kad deva ir samazināta nevēlamu blakusparādību dēļ.

#### **1. tabula. Ieteicamās devas pielāgošanas nevēlamu blakusparādību gadījumā**

<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Gadījums</b>	<b>Devas pielāgošana</b>
<b>Smaga neitropēnija</b>		
4. pakāpes neitropēnija $\geq 7$ dienas VAI 3. pakāpes febrilā neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $< 1000/\text{mm}^3$ un drudzis $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ), VAI Plānotās ārstēšanas laikā 3.-4. pakāpes neitropēnija, kas aizkavē devas ievadīšanu 2 vai 3 nedēļas, kamēr sasniegta $\leq 1$ . pakāpe	Pirmais	Ievadīt granulocītu koloniju stimulējošo faktoru ( <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , GCSF)
	Otrais	Devas samazināšana par 25%
	Trešais	Devas samazināšana par 50%
	Ceturtais	Ārstēšanas pārtraukšana
Plānotās ārstēšanas laikā 3.-4. pakāpes neitropēnija, kas aizkavē devas ievadīšanu vairāk nekā 3 nedēļas, kamēr sasniegta $\leq 1$ . pakāpe	Pirmais	Ārstēšanas pārtraukšana
<b>Ar neitropēniju nesaistīta smaga toksicitāte</b>		
Jebkura ilguma 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte VAI Jebkura ārstēšanas izraisīta 3.-4. pakāpes slikta dūša, vemšana vai caureja, ko nevar kontrolēt ar pretvemšanas līdzekļiem un pretcaurejas līdzekļiem. VAI Cita 3.-4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, kas nepāriet $> 48$ stundas, neskatoties uz optimāliem medicīniskiem pasākumiem, VAI Plānotās ārstēšanas laikā ar neitropēniju nesaistīta hematoloģiska vai nehematoloģiska 3.-4. pakāpes toksicitāte, kas aizkavē devas ievadīšanu 2 vai 3 nedēļas, kamēr sasniegta $\leq 1$ . pakāpe	Pirmais	Devas samazināšana par 25%
	Otrais	Devas samazināšana par 50%
	Trešais	Ārstēšanas pārtraukšana
Ar neitropēniju nesaistītas hematoloģiskas vai nehematoloģiskas 3.-4. pakāpes toksicitātes gadījumā, 3. pakāpes slikta dūša vai 3.-4. pakāpes vemšanas gadījumā, kas 3 nedēļu laikā nemazinās līdz $\leq 1$ . pakāpei	Pirmais	Ārstēšanas pārtraukšana

### Īpašās pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 65$  gadi, deva nav jāpielāgo. Dati par sacituzumaba govitekānu lietošanu pacientiem, kuru vecums ir  $\geq 75$  gadi, ir ierobežoti.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama, kad sacituzumaba govitekānu ievada pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns  $\leq 1,5$  normas augšējā robeža [NAR] un aspartāta aminotransferāze [ASAT]/alanīna aminotransferāze [ALAT]  $< 3$  NAR).

Sacituzumaba govitekāna drošums pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīts. Sacituzumaba govitekāns nav pētīts pacientiem ar bilirubīna līmeni serumā > 1,5 NAR vai ASAT vai ALAT > 3 NAR pacientiem bez metastāzēm aknās vai ASAT vai ALAT > 5 NAR pacientiem ar metastāzēm aknās. Šiem pacientiem sacituzumaba govitekānu nedrīkst lietot.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama, kad sacituzumaba govitekānu ievada pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem.

Sacituzumaba govitekāns nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā (kreatinīna klīrens [CrCl] ≤ 15 ml/min).

#### *Pediātriskā populācija*

Sacituzumaba govitekāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Sacituzumaba govitekāns ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā, nevis intravenozas injekcijas vai bolus veidā.

Pirmā infūzija: infūzija jāievada 3 stundu laikā.

Turpmākās infūzijas: ja iepriekšējās infūzijas bija panesamas, infūzija jāievada no 1 līdz 2 stundu laikā.

Pacienti ir jānovēro katras infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas, lai konstatētu ar infūziju saistītu reakciju pazīmes vai simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Neitropēnija

Sacituzumaba govitekāns var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sacituzumaba govitekānu nedrīkst ievadīt, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1500/mm<sup>3</sup> jebkura cikla 1. dienā vai ja neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par 1000/mm<sup>3</sup> jebkura cikla 8. dienā. Tādēļ ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt pacientu asins ainu atbilstoši klīniskajām indikācijām. Sacituzumaba govitekānu nedrīkst lietot neitropēniskā drudža gadījumā. Smagas neitropēnijas dēļ var būt nepieciešama ārstēšana ar granulocītu koloniju stimulējošu faktoru un devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

## Caureja

Sacituzumaba govitekāns var izraisīt smagu caureju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sacituzumaba govitekānu nedrīkst ievadīt, ja plānotās ārstēšanas laikā ir 3.-4. pakāpes caureja, un ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, kad tā sasniedz ≤ 1. pakāpi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Sākoties caurejai un ja nav iespējams noteikt ar infekciju saistītu cēloni, jāsāk ārstēšana ar loperamīdu. Var izmantot arī papildu atbalstošus pasākumus (piemēram, šķidruma un elektrolītu aizstāšanu), ja tas ir klīniski indicēts.

Pacienti, kuriem ir pārmērīga holīnerģiska reakcija uz ārstēšanu ar sacituzumaba govitekānu (piemēram, vēdera krampji, caureja, siekalošanās u.c.), var saņemt atbilstošu ārstēšanu (piemēram, atropīnu), lai turpinātu ārstēšanu ar sacituzumaba govitekānu.

## Paaugstināta jutība

Sacituzumaba govitekāns var izraisīt smagu un dzīvībai bīstamu paaugstinātu jutību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sacituzumaba govitekāna klīniskajos pētījumos ir novērotas anafilaktiskas reakcijas, un sacituzumaba govitekāna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret sacituzumaba govitekānu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem sacituzumaba govitekānu, ieteicama ārstēšana pirms infūzijas, ieskaitot pretvīrusu līdzekļus, H1 un H2 blokatorus vai kortikosteroīdus (piemēram, 50 mg hidrokortizona vai līdzvērtīgu līdzekli iekšķīgi vai intravenozi). Pacienti ir rūpīgi jānovēro katras infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc katras infūzijas, lai konstatētu ar infūziju saistītu reakciju pazīmes vai simptomus. Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, sacituzumaba govitekāna infūzijas ātrums ir jāsamazina vai infūzija uz laiku jāpārtrauc. Ja rodas dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas, sacituzumaba govitekāna lietošana jāpārtrauc pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Slikta dūša un vemšana

Sacituzumaba govitekāns ir emetogēns (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama vemšanas profilaktiska ārstēšana ar divām vai trim zālēm (piemēram, deksametazons ar 5-hidroksitriptamīna 3 [5-HT<sub>3</sub>] receptoru antagonistu vai neirokinīna-1 [NK-1] receptoru antagonistu, kā arī citām zālēm atbilstoši indikācijām), lai novērstu ķīmijterapijas izraisītu sliktu dūšu un vemšanu (CINV).

Sacituzumaba govitekānu nedrīkst ievadīt, ja plānotās ārstēšanas laikā ir 3. pakāpes slikta dūša vai 3.-4. pakāpes vemšana, un ārstēšanu drīkst turpināt tikai tad, kad ar papildu atbalsta pasākumu palīdzību sasniegta ≤ 1. pakāpe (skatīt 4.2. apakšpunktu). Var lietot arī papildu pretvemšanas līdzekļus un citus atbalstošus pasākumus atbilstoši klīniskajām indikācijām. Visiem pacientiem jāizsniedz mājās lietojamas zāles ar skaidriem norādījumiem sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai.

## Lietošana pacientiem ar samazinātu UGT1A1 aktivitāti

SN -38 (sacituzumaba govitekāna mazmolekulārā daļa) tiek metabolizēta ar uridīna difosfāta glikuronsiltransferāzi (UGT1A1). UGT1A1 gēna ģenētiskie varianti, piemēram, UGT1A1\*28 alēle, samazina UGT1A1 enzīmu aktivitāti. Individīdiem, kuriem ir homozigota UGT1A1\*28 alēle, potenciāli ir paaugstināts neitropēnijas, febrilās neitropēnijas un anēmijas risks, un pēc sacituzumaba govitekāna terapijas uzsākšanas viņiem var būt paaugstināts citu nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apmēram 20% melnās rases populācijas, 10% baltās rases populācijas un 2% Austrumāzijas populācijas ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli. Dažās populācijās var būt pazeminātas funkcijas alēles, kas nav UGT1A1\*28 alēles. Pacienti ar zināmu samazinātu UGT1A1 aktivitāti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu nevēlamas blakusparādības. Ja UGT1A1 statuss nav zināms, nav nepieciešama tā pārbaude, jo nevēlamo blakusparādību ārstēšana, tostarp ieteicamās devas pielāgošana, ir vienāda visiem pacientiem.

## Embriofetālā toksicitāte

Ņemot vērā sacituzumaba govitekāna darbības mehānismu, tā lietošana grūtniecei var izraisīt teratogenitāti un/vai embrija-augļa nāvi. Sacituzumaba govitekāns satur genotoksisku komponentu SN-38 un ir vērsts pret šūnām, kas ātri dalās. Grūtnieces un sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par iespējamo risku auglim. Pirms sacituzumaba govitekāna lietošanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāpārbauda grūtniecības statuss (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Nātrijs

Šīs zāles tiks sagatavotas ievadīšanai, izmantojot nātriju saturošu šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā attiecībā uz pacienta uzņemto kopējo nātrija daudzumu no visiem avotiem dienas laikā.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

### UGT1A1 inhibitori

Sacituzumaba govitekāna vienlaicīga lietošana ar UGT1A1 inhibitoriem var palielināt nevēlamo blakusparādību biežumu, jo var palielināties SN-38 sistēmiskā iedarbība. Lietojot sacituzumaba govitekānu pacientiem, kuri saņem UGT1A1 inhibitorus (piemēram, propofolu, ketokonazolu, EGFR tirozīnkināzes inhibitorus), jāievēro piesardzība.

### UGT1A1 inducētāji

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem UGT1A1 enzīmu inducētājus, var samazināties SN-38 iedarbība. Lietojot sacituzumaba govitekānu pacientiem, kuri saņem UGT1A1 inducētājus (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, ritonavīru, tipranavīru), jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, kas pieejami par pacientiem, kuri saņēma UGT1A1 inhibitorus (N = 16) vai inducētājus (N = 5) sacituzumaba govitekāna terapijas laikā, brīvā SN-38 iedarbība šiem pacientiem bija salīdzināma ar tiem pacientiem, kuri nesaņēma UGT1A1 inhibitoru vai inducētāju.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Pacientiem vīriešiem, kuriem ir dzimumpartneres reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā ar sacituzumaba govitekānu un 3 mēnešus pēc pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

### Grūtniecība

Nav pieejami dati par sacituzumaba govitekāna lietošanu grūtniecēm. Ņemot vērā sacituzumaba govitekāna darbības mehānismu, tā lietošana grūtniecības laikā var izraisīt teratogenitāti un/vai embrija-augļa nāvi. Sacituzumaba govitekāns satur genotoksisku komponentu SN-38 un ir vērsts pret šūnām, kas ātri dalās.

Sacituzumaba govitekānu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar sacituzumaba govitekānu.

Pirms sacituzumaba govitekāna lietošanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāpārbauda grūtniecības statuss.

Sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sacituzumaba govitekāns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Zīdīšana jāpārtrauc ārstēšanas laikā ar sacituzumaba govitekānu un 1 mēnesi pēc pēdējās devas.

## Fertilitāte

Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, sacituzumaba govitekāns var pasliktināt fertilitāti sievietēm reproduktīvā vecumā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par sacituzumaba govitekāna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Sacituzumaba govitekāns nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, izraisot reiboni, nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, bija: caureja (64,5%), slikta dūša (64,2%), neitropēnija (64,2%), nogurums (52,5%), alopēcija (44,3%), anēmija (43,2%), vemšana (38,0%), aizcietējums (36,3%), samazināta ēstgriba (28,1%), klepus (22,7%) un sāpes vēderā (20,8%).

Visbiežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, bija febrilā neitropēnija (4,5%) un caureja (3,6%).

Visbiežāk novērotās 3. vai augstākās pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (49,5%), leikopēnija (12,0%), caureja (10,7%), anēmija (10,1%), febrilā neitropēnija (6,6%), nogurums (5,2%), hipofosfatēmija (5,2%), slikta dūša (4,1%) un vemšana (3,0%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sacituzumaba govitekāna drošuma profils ir iegūts no apkopotiem datiem divos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās 366 pacienti, kuri TNBC ārstēšanai saņēma sacituzumaba govitekānu 10 mg/kg ķermeņa masas. Sacituzumaba govitekāna iedarbības mediāna šajā datu kopā bija 4,9 mēneši.

2. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas, lietojot sacituzumaba govitekānu. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir balstīts uz jebkāda iemesla izraisītu nevēlamo blakusparādību novērošanas biežumu, kur daļai blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis sacituzumaba govitekāns, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi. Nevēlamo blakusparādību smagums tika novērtēts, pamatojoties uz vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE): 1. pakāpe - viegla, 2. pakāpe – vidēji smaga, 3. pakāpe - smaga, 4. pakāpe - dzīvībai bīstama un 5. pakāpe - nāve.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu smagumu pakāpju biežums	Visas smaguma pakāpes (%) n=366	Smaguma pakāpe ≥ 3 (%) n=366
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	15,3	1,1
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	13,1	0,3
Pneimonija	Bieži	5,2	3,3
Nazofaringīts	Bieži	5,2	0,0
Sinusīts	Bieži	4,4	0,0
Bronhīts	Bieži	3,8	0,3
Gripa	Bieži	2,5	0,5
Mutes dobuma herpes	Bieži	2,5	0,0
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
Neitropēnija	Ļoti bieži	64,2	49,5
Anēmija	Ļoti bieži	43,2	10,1
Leikopēnija	Ļoti bieži	19,4	12,0
Limfopēnija	Ļoti bieži	10,9	2,5
Febrila neitropēnija	Bieži	6,6	6,6
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
Paaugstināta jutība <sup>1</sup>	Ļoti bieži	36,6	1,9
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	28,1	1,4
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	16,7	2,5
Hipomagnēmija	Ļoti bieži	15,0	0,3
Hiperglikēmija	Ļoti bieži	11,7	1,6
Hipofosfatēmija	Bieži	8,7	5,2
Hipokalciēmija	Bieži	7,1	0,8
<b>Psihiskie traucējumi</b>			
Bezmiegs	Ļoti bieži	11,7	0,0
Trauksme	Bieži	6,3	0,3
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
Galvassāpes	Ļoti bieži	19,4	0,8
Reibonis	Ļoti bieži	13,7	0,0
Disgeizija	Bieži	9,0	0,0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>			
Klepus	Ļoti bieži	22,7	0,0
Iesnas	Bieži	6,6	0,0
Aizlikts deguns	Bieži	6,0	0,0
Deguna asiņošana	Bieži	5,2	0,0
Aizdusa pie slodzes	Bieži	4,1	0,0
Produktīvs klepus	Bieži	3,8	0,0
Augšējo elpceļu klepus sindroms	Bieži	2,7	0,0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
Caureja	Ļoti bieži	64,5	10,7
Slikta dūša	Ļoti bieži	64,2	4,1
Vemšana	Ļoti bieži	38,0	3,0
Aizcietējums	Ļoti bieži	36,3	0,5
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	20,8	2,2
Stomatīts	Bieži	9,6	0,8
Sāpes vēdera augšdaļā	Bieži	6,8	0,3
Gastroezofageālā atvērta slimība	Bieži	5,7	0,0
Vēdera uzpūšanās	Bieži	5,5	0,0
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
Alopēcija	Ļoti bieži	44,3	0,0
Izsitumi	Ļoti bieži	15,8	1,1
Nieze	Ļoti bieži	12,0	0,0



<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Visu smagumu pakāpju biežums</b>	<b>Visas smaguma pakāpes (%) n=366</b>	<b>Smaguma pakāpe ≥ 3 (%) n=366</b>
Sausa āda	Bieži	9,0	0,0
Makulopapulozi izsitumi	Bieži	6,8	0,0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
Sāpes mugurā	Ļoti bieži	18,3	0,8
Sāpes locītavās	Ļoti bieži	13,7	0,3
Krūšu kurvja skeleta un muskuļu sāpes	Bieži	6,3	0,0
Muskuļu spazmas	Bieži	5,2	0,0
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
Dizūrija	Bieži	4,4	0,3
Hematūrija	Bieži	2,7	0,3
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
Nespēks	Ļoti bieži	52,5	5,2
Sāpes	Bieži	7,1	0,8
Drebuļi	Bieži	5,5	0,0
<b>Izmeklējumi</b>			
Ķermeņa masas samazināšanās	Ļoti bieži	10,1	0,0
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži	8,5	1,4
Pagarināts aktīvētā parciālā tromboplastīna laiks	Bieži	4,1	0,5

1: Paaugstinātas jutības notikumi, par kuriem ziņots līdz dienas beigām pēc ārstēšanas. Ietver notikumus, kas apzīmēti ar šādiem termiņiem: aizdusa; hipotensija; pietvīkums; eritēma; nepatīkamas sajūtas krūškurvī; sēkšana; tūska; nātrene; anafilaktiska reakcija; čūlas mutē; ādas lobīšanās; pietūkusi mēle; saspringuma sajūta rīklē.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Neitropēnija*

Laika mediāna līdz neitropēnijas sākumam pēc pirmā ārstēšanas cikla sākuma bija 15 dienas. Ilguma mediāna bija 8 dienas.

Neitropēnija radās 64,2% (235/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, ieskaitot 3. pakāpes neitropēniju 49,5% pacientu. Neitropēnijas dēļ deva tika samazināta 6,3% (23/366) pacientu. Febrilā neitropēnija radās 6,6% (24/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Febrilās neitropēnijas dēļ deva tika samazināta 1,9% (7/366) pacientu.

#### *Lietošana pacientiem ar samazinātu UGT1A1 aktivitāti*

3.– 4. pakāpes neitropēnijas sastopamība bija 57% (40/70) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, 47% (115/246) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, un 45% (117/261) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli. 3.– 4. pakāpes febrilās neitropēnijas sastopamība bija 19% (13/70) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, 4% (10/246) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, un 4% (10/261) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli. 3.–4. pakāpes anēmijas sastopamība bija 24% (17/70) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, 8% (20/246) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1\*28 alēli, un 10% (26/261) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli.

#### *Caureja*

Laika mediāna līdz caurejas sākumam pēc pirmā ārstēšanas cikla sākuma bija 13 dienas. Caurejas ilguma mediāna bija 8 dienas.

Caureja radās 64,5% (236/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. 3. pakāpes notikumi radās 10,7% (39/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Viens no

366 pacientiem (< 1%) pārtrauca ārstēšanu caurejas dēļ. Neitropēnisko kolītu novēroja < 1% (1/366) pacientu.

#### *Paaugstināta jutība*

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots līdz dienas beigām pēc devas ievadīšanas, radās 36,6% (134/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. 3. un augstākas pakāpes paaugstināta jutība radās 1,9% (7/366) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Paaugstinātas jutības reakciju biežums, kuru dēļ sacituzumaba govitekāna lietošana tika pārtraukta pavisam, bija 0,3% (1/366).

#### *Imūngenitāte*

Klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuri saņēma sacituzumaba govitekānu, 9 (1,1%) no 785 pacientiem izveidojās antivielas pret sacituzumaba govitekānu; 6 no šiem pacientiem (0,8% no visiem pacientiem, kuri saņēma sacituzumaba govitekānu) radās neitralizējošas antivielas pret sacituzumaba govitekānu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos devas līdz 18 mg/kg (kas aptuveni 1,8 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas) izraisīja lielāku smagas neitropēnijas sastopamību.

Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nav nevēlamu blakusparādību pazīmju vai simptomu, jo īpaši smaga neitropēnija, un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielu-zāļu konjugāti, citas monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01FX17.

#### Darbības mehānisms

Sacituzumaba govitekāns saistās ar Trop-2 ekspresējošām vēža šūnām un tiek internalizēts, kam seko SN-38 atbrīvošana no hidrolizējamās saites. SN 38 mijiedarbojas ar topoizomerāzi I un novērš topoizomerāzes I izraisītu vienpavediena bojājumu atkārtotu sasaistīšanu. Rezultējošie DNS bojājumi izraisa apoptozi un šūnu nāvi.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Sacituzumaba govitekāna efektivitāte un drošums tika novērtēts starptautiskā 3. fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā ASCENT (IMMU-132-05), kurā piedalījās 529 pacienti ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku trīskārši negatīvu krūts vēzi (mTNBC), kuriem bija recidīvs pēc vismaz divām (bez augšējās robežas) iepriekšējām krūts vēža ķīmijterapijām. Iepriekšējā adjuvanta vai neoadjuvanta terapija ierobežotākas saslimšanas gadījumā tika kvalificēta kā viens no nepieciešamajiem iepriekšējiem režīmiem, ja 12 mēnešu laikā pēc ķīmijterapijas pabeigšanas tika novērota nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska slimība. Visi pacienti saņēma iepriekšēju ārstēšanu ar taksāniem adjuvantā, neoadjuvantā vai progresējošā stadijā, ja vien nebija kontrindikāciju vai taksānu nepanesība. Poli-ADP ribozes polimerāzes (PARP) inhibitori bija atļauti kā viena no

divām iepriekšējām ķīmijterapijām pacientiem ar dokumentētu dzimumšūnu līniju BRCA1/BRCA2 mutāciju.

Pacienti tika randomizēti (1: 1), lai saņemtu 10 mg/kg sacituzumaba govitekāna intravenozas infūzijas veidā 21 dienas ārstēšanas cikla 1. un 8. dienā vai ārsta izvēlētu terapiju (*Treatment of Physician's Choice*, TPC), kas tika dozēta, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu un saskaņā ar apstiprināto zāļu informāciju. Pētnieks pirms randomizācijas noteica TPC, izmantojot vienu no šādām viena līdzekļa shēmām: eribulīns (n = 139), kapecitabīns (n = 33), gemcitabīns (n = 38) vai vinorelbīns (izņemot gadījumus, kad pacientam bija  $\geq 2$ . pakāpes neiropātija), n = 52). Piemēroti bija pacienti ar stabilām metastāzēm smadzenēs (iepriekš ārstēti, bez progresēšanas, bez pretkrampju līdzekļiem un stabilu kortikosteroīdu devu vismaz 2 nedēļas). Magnētiskās rezonanses attēlveidošana (*magnetic resonance imaging*, MRI), lai noteiktu smadzeņu metastāzes, bija nepieciešama tikai pacientiem ar zināmām smadzeņu metastāzēm vai aizdomām par tām. Tika izslēgti pacienti ar Gilberta slimību, tikai kaulu slimību, zināmu nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu vai sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, aktīvu hronisku iekaisīgu zarnu slimību vai kuņģa-zarnu trakta (*gastrointestinal*, GI) perforāciju, cilvēka imūndeficīta vīrusu (*human immunodeficiency virus*, HIV), aktīvu B vai C hepatīta infekciju, dzīvu vakcīnu pēdējo 30 dienu laikā vai iepriekš saņemtu irinotekānu.

Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) pacientiem bez metastāzēm smadzenēs (tas ir, *without brain metastases at baseline*, BMNeg), ko mēra maskēta, neatkarīga, centralizēta radioloģijas ekspertu vērtēšanas grupa (*blinded independent, centralized review*, BICR) saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra PFS pēc BICR visai populācijai, ieskaitot visus pacientus ar metastāzēm smadzenēs un bez tām, kopējo dzīvildzi (*overall survival*, OS), objektīvo atbildes reakciju (*objective response rate*, ORR) un atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response*, DOR).

Primārā analīze ietvēra 235 BMNeg pacientus sacituzumaba govitekāna grupā un 233 BMNeg pacientus TPC grupā. Kopējās populācijas analīze ietvēra 267 pacientus sacituzumaba govitekāna grupā un 262 pacientus TPC grupā. Kopējās populācijas (n = 529) demogrāfiskie dati un sākotnējie raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 54 gadi (diapazons: 27–82 gadi) un 81% <65 gadi; 99,6% sievietes; 79% baltās rases; 12% melnās rases; iepriekšējo sistēmisko terapiju skaita mediāna bija 4; 69% iepriekš bija saņēmuši no 2 līdz 3 ķīmijterapijām; 31% iepriekš bija saņēmuši > 3 iepriekšējas ķīmijterapijas; 42% bija metastāzes aknās; 12% bija smadzeņu metastāzes vai tādas anamnēzē. 8% BRCA1/BRCA2 mutāciju statuss bija pozitīvs; BRCA statuss bija pieejams par 339 pacientiem. Iestājoties pētījumā, visiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 (43%) vai 1 (57%). Laika mediāna no 4. stadijas diagnozes noteikšanas līdz pētījuma uzsākšanai bija 16,2 mēneši (diapazons: no -0,4 līdz 202,9 mēneši). Iepriekš visbiežāk izmantotā ķīmijterapija bija ciklofosfamīds (83%), antraciklīns (83%), ieskaitot doksorubicīnu (53%), paklitakselu (78%), karboplatīnu (65%), kapecitabīnu (67%), gemcitabīnu (36%), docetakselu (35%) un eribulīnu (33%). Kopumā 29% pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar PD-1/PD-L1. Trīspadsmit procenti pacientu sacituzumaba govitekāna grupā visā populācijā saņēma tikai vienu iepriekšēju sistēmiskās terapijas līniju metastātiskos apstākļos.

Efektivitātes rezultāti BMNeg populācijā uzrādīja statistiski nozīmīgu sacituzumaba govitekāna uzlabojumu salīdzinājumā ar TPC PFS un OS ar riska attiecību (RA) attiecīgi 0,41 (n=468; 95% TI: 0,32, 0,52; p-vērtība: < 0,0001) un 0,48 (n = 468; 95% TI: 0,38, 0,59; p-vērtība: < 0,0001). PFS mediāna attiecīgi bija 5,6 mēneši salīdzinājumā ar 1,7 mēnešiem; OS mediāna bija 12,1 mēnesis salīdzinājumā ar 6,7 mēnešiem pacientēm, kuras attiecīgi tika ārstētas ar sacituzumaba govitekānu un TPC.

Efektivitātes rezultāti kopējā populācijā bija atbilstoši BMNeg populācijai iepriekš norādītajā galīgajā analīzē (beigu datums 2020. gada 11. marts) un ir apkopoti 3. tabulā.

### 3. tabula. Efektivitātes mērķa kritēriji (kopējā populācija) – iepriekš noteiktā galīgā analīze

	Iepriekš noteiktā galīgā analīze (beigu datums 2020. gada 11. marts)	
	Sacituzumaba govitekāns n=267	Ārsta izvēlēta terapija (TPC) n=262
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas<sup>1</sup></b>		
Notikumu skaits (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Riska attiecība (95% TI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-vērtība <sup>2</sup>	< 0,0001	
<b>Kopējā dzīvildze</b>		
Nāvju skaits (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
OS mediāna mēnešos (95% TI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-vērtība <sup>2</sup>	< 0,0001	
<b>Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)</b>		
Reaģējušo pacientu skaits (%)	83 (31)	11 (4)
Izredžu attiecība (95% TI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-vērtība <sup>3</sup>	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	10 (4)	2 (1)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	73 (27)	9 (3)
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)</b>		
DOR mediāna mēnešos (95% TI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, NE)

1 PFS ir definēts kā laiks no randomizācijas datuma līdz datumam, kad tiek novērota pirmā radioloģiskā slimības progresēšana vai iestājas nāve jebkura iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk.

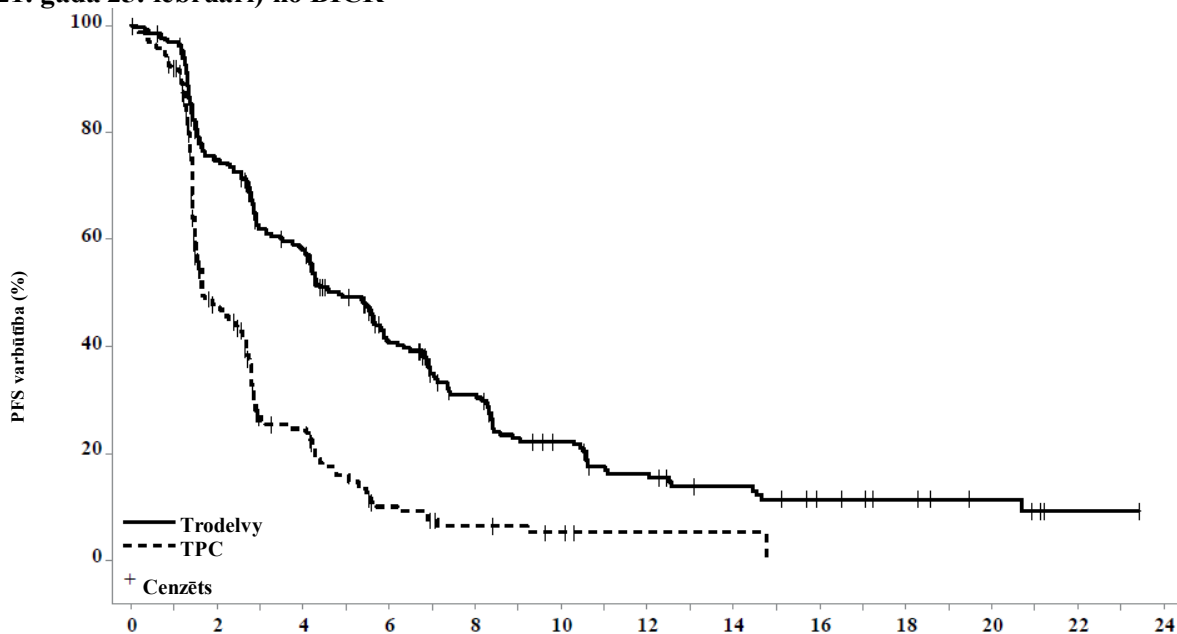
2 Stratificēts logaritmisko rangu tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: iepriekšējo ķīmijterapiju skaits, zināmā smadzeņu metastāžu klātbūtne pētījuma sākumā un reģions.

3 Pamatojoties uz Kohrana-Mantela-Henszela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu.

TI = ticamības intervāls

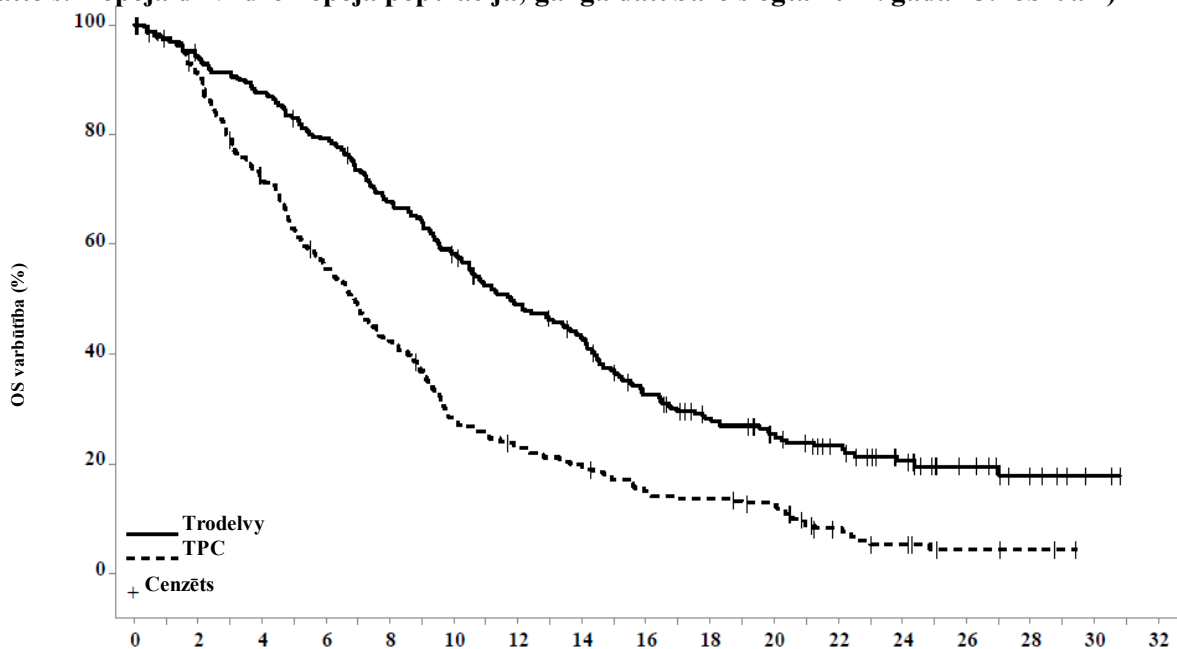
Atjauninātā efektivitātes analīzē (galīgā datubāze slēgta 2021. gada 25. februārī) rezultāti atbilda iepriekš noteiktajai galīgajai analīzei. PFS mediāna pēc BICR novērtējuma bija 4,8 mēneši salīdzinājumā ar 1,7 mēnešiem pacientēm, kuras attiecīgi tika ārstētas ar sacituzumaba govitekānu un TPC (RA: 0,41; 95% TI: 0,33; 0,52). OS mediāna bija 11,8 mēneši salīdzinājumā ar 6,9 mēnešiem (RA: 0,51; 95% TI: 0,42; 0,63). Kaplāna-Meijera līknes atjaunotajai PFS pēc BICR novērtējuma un OS ir attēlotas 1. un 2. attēlā.

**1. attēls: Dzīvildze bez slimības progresēšanas (kopējā populācija; galīgā datubāze slēgta 2021. gada 25. februārī) no BICR**



Laiks (mēneši)	Riskam pakļauto	pacientu skaits														
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			

**2. attēls. Kopējā dzīvildze kopējā populācija; galīgā datubāze slēgta 2021. gada 25. februārī)**



Laiks (mēneši)	Riskam pakļauto	pacientu skaits															
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

*Apakšgrupu analīze*

Apakšgrupu analīzēs PFS un OS uzlabojumi pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, salīdzinot ar TPC, bija saskaņīgi visās pacientu apakšgrupās neatkarīgi no vecuma, rases, BRCA statusa, iepriekšējās sistēmiskās terapijas kopumā (2 un > 2, 2 – 3 un > 3) metastātiskos apstākļos (1 un > 1), iepriekšējās terapijas ar antraciklīnu vai PDL1 un metastāzēm aknās.

### *Metastāzes smadzenēs*

PFS un OS izpētes analīze pacientiem ar iepriekš ārstētām, stabilām smadzeņu metastāzēm parādīja stratificētu HR 0,65 – attiecīgi (n = 61; 95% TI: 0,35, 1,22) un 0,87 (n = 61; 95% TI: (0,47, 1,63)). PFS mediāna attiecīgi bija 2,8 mēneši salīdzinājumā ar 1,6 mēnešiem; OS mediāna bija 6,8 mēneši salīdzinājumā ar 7,5 mēnešiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu un TPC.

### *Trop-2 ekspresija*

Tika veiktas papildu apakšgrupu analīzes, lai novērtētu efektivitāti pēc audzēja Trop-2 ekspresijas līmeņiem, un rezultāti bija saskanīgi, lietojot dažādas vērtēšanas metodes. Pacientiem ar zemu Trop-2 līmeni, izmantojot membrānas H punktu skaitu pēc kvartilēm, sacituzumaba govitekāna ieguvums salīdzinājumā ar TPC tika pierādīts gan attiecībā uz PFS (HR: 0,64; 95% TI: 0,37, 1,11), gan OS (HR: 0,71; 95% TI: 0,42, 1,21).

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt sacituzumaba govitekānu pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Sacituzumaba govitekāna un SN-38 farmakokinētika serumā tika vērtēta pētījumā IMMU-132-05 mTNBC pacientu populācijā, kas monoterapijas veidā saņēma sacituzumaba govitekāna devu 10 mg/kg ķermeņa masas. Sacituzumaba govitekāna un brīvās SN-38 farmakokinētiskie parametri ir sniegti 4. tabulā.

### **4. tabula. Sacituzumaba govitekāna un brīvā SN-38 vidējo FK parametru (CV %) kopsavilkums**

	<b>Sacituzumaba govitekāns</b>	<b>Brīvā SN-38</b>
C <sub>max</sub> [ng/ml]	242 000 (22%)	90,6 (65%)
AUC <sub>0-168</sub> [ng*h/ml]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C<sub>max</sub>: maksimālā koncentrācija plazmā

AUC<sub>0-168</sub>: laukums zem plazmas koncentrācijas līknes, 168 stundas

### Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, sacituzumaba govitekāna aprēķinātais stabilā stāvokļa izkļiedes tilpums bija 3,68 l.

### Eliminācija

Sacituzumaba govitekāna un brīvās SN-38 eliminācijas pusperioda (t<sub>1/2</sub>) mediāna pacientiem ar metastātisku trīskārši negatīvu krūts vēzi bija attiecīgi 23,4 un 17,6 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, sacituzumaba govitekāna klīrenss ir 0,133 l/h.

### Vielmaiņa

Sacituzumaba govitekāna vielmaiņas pētījumi nav veikti.

SN -38 (sacituzumaba govitekāna mazās molekulas daļa) tiek metabolizēta ar uridīna difosfāta glikuronosiltransferāzi (UGT1A1).

### Īpašās pacientu grupas

Farmakokinētikas analīzēs pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu (n = 527), netika konstatēta vecuma, rases vai vieglu nieru darbības traucējumu ietekme uz sacituzumaba govitekāna farmakokinētiku.

### *Nieru darbības traucējumi*

Ir zināms, ka eliminācija caur nierēm minimāli veicina SN-38, sacituzumaba govitekāna mazmolekulārās daļas, izdalīšanos. Nav datu par sacituzumaba govitekāna farmakokinētiku pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā ( $CrCl \leq 15$  ml/min).

### *Aknu darbības traucējumi*

Sacituzumaba govitekāna iedarbība ir līdzīga pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ( $bilirubīns \leq NAR$  un  $ASAT > NAR$  vai  $bilirubīns > 1,0$  līdz  $< 1,5$  NAR un jebkura līmeņa ASAT;  $n = 59$ ) un pacientiem ar normālu aknu darbību ( $bilirubīns$  vai  $ASAT < NAR$ ;  $n = 191$ ).

Sacituzumaba govitekāna iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma. Šādiem pacientiem SN-38 iedarbība var būt palielināta, jo samazinās aknu UGT1A1 aktivitāte.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

SN-38 bija klastogēns *in vitro* zīdītāju šūnu mikro kodolu testā Ķīnas kāmju olnīcu šūnās un nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumā ar *cynomolgus* pērtiķiem sacituzumaba govitekāna intravenoza ievadīšana izraisīja endometrija atrofiju, dzemdes asiņošanu, palielinātu olnīcu folikulu atrēziju un maksts epitēlija šūnu atrofiju, lietojot  $\geq 60$  mg/kg devas (1,9 reizes vairāk nekā cilvēkiem ieteicamā deva 10 mg/kg, pamatojoties uz ķermeņa masas allometrisko mērogošanu).

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti attiecībā uz jauno jauno palīgvielu MES, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

2-(N-morfolīn) etānsulfoskābe (MES)

Polisorbāts 80 (E433)

Trehalozes dihidrāts

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc šķīduma sagatavošanas

Sagatavotais šķīdums nekavējoties jāizlieto atšķaidīta šķīduma infūzijām sagatavošanai. Ja infūzijas maisu ar atšķaidītu šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (no 2°C līdz 8°C) līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases bezkrāsaina, caurspīdīga stikla 50 ml flakons, kas satur 200 mg sacituzumaba govitekāna, ar elastomēra butila aizbāzni, kas pārklāts ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Trodely ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašās apstrādes un iznīcināšanas procedūras.

### Šķīduma sagatavošana

- Aprēķiniet nepieciešamo Trodelvy devu (mg), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu katra ārstēšanas cikla sākumā (vai biežāk, ja pacienta ķermeņa masa kopš iepriekšējās ievadīšanas ir mainījies par vairāk nekā 10%).
- Ļaujiet vajadzīgajam flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai (no 20°C līdz 25°C).
- Ar sterilu šļirci lēnām injicējiet 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām katrā flakonā. Tiks iegūta koncentrācija 10 mg/ml.
- Viegli pagroziet flakonus un šķīdiniet pulveri līdz 15 minūtēm. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt bez redzamām daļiņām, dzidram un dzeltenam. Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja tas ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Nekavējoties izmantojiet to, lai sagatavotu atšķaidītu infūziju šķīdumu.

### Atšķaidīšana

- Aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu pacienta ķermeņa masai atbilstošu devu.
- Nosakiet infūzijas šķīduma galīgo tilpumu, lai ievadītu atbilstošu devu sacituzumaba govitekāna koncentrācijas diapazonā no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml.
- Izvelciet un izmetiet tādu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpumu no pēdējā infūzijas maisa, kas ir līdzvērtīgs nepieciešamajam sagatavotā šķīduma tilpumam.
- Ar šļirci izvelciet aprēķināto sagatavotā šķīduma daudzumu no flakona (-iem). Izmetiet flakonā (-os) palikušo neizmanto to daļu.
- Lai samazinātu putu veidošanos, lēnām injicējiet nepieciešamo tilpumu sagatavotā šķīduma polivinilhlorīda, polipropilēna vai etilēna/propilēna kopolimēra infūzijas maisā. Nekratiet saturu.
- Ja nepieciešams, pielāgojiet infūzijas maisa tilpumu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml (kopējais tilpums nedrīkst pārsniegt 500 ml). Jāizmanto tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, jo sagatavoto zāļu stabilitāte nav noteikta ar citiem infūzijas šķīdumiem.
- Pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 170 kg, kopējo Trodelvy devu vienādi sadaliet starp diviem 500 ml infūziju maisiem un veiciet pirmo infūziju 3 stundu laikā un pēc tam nākamās infūzijas 1-2 stundu laikā.
- Ja infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas. Nesasaldēt. Pēc uzglabāšanas ledusskapī ievadiet atšķaidīto šķīdumu istabas temperatūrā līdz 25°C 8 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).

### Ievadīšana

- Veicot ievadīšanu pacientam, infūzijas maiss ir jāpārklāj, līdz devas ievadīšana ir pabeigta. Infūzijas laikā nav jāpārklāj infūzijas caurulītes vai nav jāizmanto pret gaismas iedarbību aizsargājošas caurulītes.



- Ievadiet Trodelvy intravenozas infūzijas veidā. Pasargājiet infūzijas maisu no gaismas.
- Var izmantot infūzijas sūkni.
- Nesajauciet Trodelvy ar citām zālēm un neievadiet to infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo kanālu ar 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.

#### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1592/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 22. novembrī

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,  
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trodelvy 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
sacituzumab govitecan

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens pulvera flakons satur 200 mg sacituzumaba govitekāna. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 10 mg sacituzumaba govitekāna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: 2-(N-morfolīn) etānsulfoskābe (MES), polisorbāts 80 un trehalozes dihidrāts.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas un atšķaidīšanas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksiskas zāles

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1592/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Trodely 200 mg pulveris koncentrātam  
sacituzumab govitecan  
i.v. lietošanai pēc šķīduma sagatavošanas un atšķaidīšanas.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

200 mg  
10 mg/ml pēc šķīduma sagatavošanas

**6. CITA**

Citotoksiskas zāles



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Trodelvy 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sacituzumab govitecan

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Trodelvy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trodelvy lietošanas
3. Kā Trodelvy Jums tiks ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trodelvy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Trodelvy un kādam nolūkam to lieto**

Trodelvy ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu sacituzumaba govitekānu. Viena zāļu daļa ir monoklonāla antivielas, kas īpaši piesaistās proteīnam ar nosaukumu Trop-2, kas atrodas uz krūts vēža šūnu virsmas. Otra Trodelvy aktīvā daļa ir SN-38, viela, kas var iznīcināt vēža šūnas. Kad šīs zāles ir piesaistījušās vēža šūnām, SN-38 iekļūst vēža šūnās un iznīcina tās, tādējādi palīdzot cīnīties ar vēzi.

**Trodelvy lieto pieaugušajiem krūts vēža ārstēšanai, ko sauc par trīskārši negatīvu krūts vēzi.**

Šīs zāles lieto gadījumos, kad vēzi nav iespējams likvidēt ar ķirurģisku iejaukšanos, jo vēzis ir izplatījies ārpus krūts (lokāli progresējis) vai izplatījies uz citām ķermeņa vietām (metastāzējies). Trodelvy drīkst lietot tikai pēc tam, kad pacienti saņēmuši vismaz divas citas pretvēža terapijas, un vismaz vienai no tām jābūt lokāli progresējoša vēža vai metastātiska vēža ārstēšanai.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kādi jautājumi par Trodelvy iedarbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Trodelvy lietošanas**

**Jūs nedrīkstat saņemt Trodelvy, ja Jums ir alerģija pret sacituzumaba govitekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.** Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, jautājiet padomu ārstam.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Ar infūziju saistītas reakcijas

Trodelvy ievada ar pilienu infūziju vēnā. Dažiem cilvēkiem var rasties ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt smagas vai dzīvībai bīstamas. **Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums rodas kāda no šīm ar infūziju saistīto reakciju pazīmēm un simptomiem:

- nieze;
- pēkšņa bāli sarkanu uztūkumu vai plankumu (pūslīšu) parādīšanās uz ādas;
- drudzis;
- pēkšņi izteikti drebuļi, ko pavada aukstuma sajūta;
- pārmērīga svīšana;
- apgrūtināta elpošana un sēkšana;
- sāpes krūškurvī un sirdsklauves.

Pirms Trodelvy lietošanas ārsts var Jums ievadīt noteiktas zāles, lai atvieglotu simptomus. Katras infūzijas laikā un 30 minūtes pēc tās Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai noteiktu, vai nerodas šīs ar infūziju saistīto reakciju pazīmes un simptomi. Ārsts samazinās infūzijas ātrumu vai pārtrauks to, ja Jums radīsies nopietna ar infūziju saistīta reakcija.

### Neitropēnija

Šīs zāles var izraisīt neitropēniju, kas ir stāvoklis, kad asinīs ir pārāk maz neitrofilu, kas palielina infekciju risku. Šīs infekcijas var būt smagas un dzīvībai bīstamas. **Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Jums rodas kāda no šīm **neitropēnijas vai infekcijas** pazīmēm un simptomiem:

- drudzis (temperatūra 38,5°C vai augstāka);
- drebuļi vai svīšana;
- rīkles iekaisums, čūlas mutes dobumā vai zobu sāpes;
- sāpes vēderā;
- sāpes tūpļa tuvumā;
- sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot vai biežāka urinēšana;
- caureja vai čūlas ap anālo atveri;
- klepus vai elpas trūkums.

Ārsts ņems asins paraugus, lai kontrolētu neitrofilu līmeni Jūsu asinīs. Jums netiks ievadīts Trodelvy, ja jebkura ārstēšanas cikla 1. vai 8. dienā neitrofilo leikocītu skaits būs zemāks par noteiktu līmeni. Ja Jums būs smaga neitropēnija, ārsts pielāgos Jums ievadīto zāļu daudzumu.

### Caureja

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Trodelvy lietošanas laikā Jums ir **smaga caureja**. Ārstēšana ar Trodelvy tiks atlikta, līdz caureja būs mazinājusies. Caurejas ārstēšanai Jūs saņemsiet loperamīdu, ja vien Jums nav infekcijas. Ja nepieciešams, Jums tiks dots arī šķidrums. Pirms nākamās infūzijas ārsts var arī Jums dot zāles, piemēram, atropīnu, lai palīdzētu pret krampjiem vēderā, caureju un pārmērīgu siekalu izdalīšanos.

### Slikta dūša un vemšana

Šīs zāles var izraisīt sliktu dūšu un vemšanu. **Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību**, ja Trodelvy lietošanas laikā Jums ir izteikta **slikta dūša un stipra vemšana**.

Pirms vēža terapijas un starp infūzijas sesijām ārsts Jums dos noteiktas zāles, lai mazinātu sliktu dūšu un vemšanu. Jums **netiks ievadīts** Trodelvy, ja Jums **ir izteikta slikta dūša un stipra vemšana**, un Jūs saņemsiet Trodelvy tikai tad, kad simptomi būs mazināti.

## Pacienti ar UGT1A1\*28 gēnu

Dažiem pacientiem ģenētikas dēļ ir lielāka iespēja, ka zāles izraisīs noteiktas blakusparādības. Ja Jums ir UGT1A1\*28 gēns, Jūsu organisms sašķeļ zāles lēnāk. Tas nozīmē, ka pastāv lielāka iespēja, ka Jums parādīsies noteiktas blakusparādības (piemēram, neitropēnija ar drudzi vai bez tā un zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija)) salīdzinājumā ar tiem, kam šī gēna nav. Šos pacientus rūpīgi uzraudzīs ārsts.

### **Pirms Trodelvy ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:**

- aknu darbības traucējumi;
- nieru darbības traucējumi;
- esat sieviete reproduktīvā vecumā (skatīt “Grūtniecība”, “Vīriešu un sieviešu kontracepcija” un “Barošana ar krūti”);
- lietojat zāles citu slimību ārstēšanai (skatīt “Citas zāles un Trodelvy”);
- iepriekš bijušas problēmas pēc infūziju saņemšanas.

Kamēr Jums tiek ievadīts Trodelvy, ārsts rūpīgi novēros, vai Jums nerodas blakusparādības. Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, ārsts var Jums dot citas zāles šo blakusparādību ārstēšanai, var mainīt saņemto Trodelvy daudzumu vai pilnībā pārtraukt Trodelvy lietošanu.

Visu ar Trodelvy saistīto iespējamo blakusparādību sarakstu skatīt 4. punktā.

### **Bērni un pusaudži**

Trodelvy nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par to, kā tās darbojas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Trodelvy**

Pastāstiet ārstam **par visām zālēm**, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Trodelvy darbību un var paaugstināt Trodelvy aktīvās vielas līmeni asinīs, palielinot blakusparādību risku. Tās ir:

- **propofols**, ko lieto kā anestēzijas līdzekli ķirurģijā;
- **ketokonazols**, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- **tirozīnkināzes inhibitori**, ko lieto vēža ārstēšanai (zāles, kuru izskaņa ir “nibs”).

Dažas zāles var pazemināt Trodelvy aktīvās vielas līmeni asinīs, samazinot tā iedarbību:

- **karbamazepīns** vai **fenitoīns**, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- **rifampicīns**, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- **ritonavīrs** vai **tipranavīrs**, ko lieto HIV ārstēšanai.

### **Grūtniecība**

Trodelvy **nedrīkst lietot** grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt bērnam. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.

### **Vīriešu un sieviešu kontracepcija**

Trodelvy lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās Trodelvy devas lietošanas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīriešiem, kuriem ir dzimumpartneres, kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

## Barošana ar krūti

**Nebarojiet ar krūti** ārstēšanas ar Trodelvy laikā un 1 mēnesi pēc pēdējās devas. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un varētu ietekmēt bērnu.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trodelvy var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, izraisot reiboni, nogurumu. Tādēļ pēc Trodelvy lietošanas jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli, izmantojot instrumentus vai apkalpojot mehānismus.

### 3. Kā Trodelvy Jums tiks ievadīts

Trodelvy Jums ievadīs tikai ārsts vai medmāsa, kam ir pieredze pretvēža terapijas lietošanā.

Ir svarīgi, lai ārsts vai medmāsa, kas specializējas Jūsu aprūpē, būtu apstiprinājusi, ka varat lietot šīs zāles, pirms ārstēšanas, veicot asins analīzi.

#### Pirms ārstēšanas ar Trodelvy ievadītās zāles

Pirms Trodelvy saņemšanas Jums tiks ievadītas noteiktas zāles, lai palīdzētu apturēt ar infūziju saistītas reakcijas, sliktu dūšu un vemšanu. Ārsts izlems, kādas zāles un kādā daudzumā Jums var būt vajadzīgas.

#### Cik daudz Trodelvy Jums ievadīs

Jūsu vēža ārstēšanu atkārtos 21 dienu (3 nedēļu) ciklos. Ieteicamā Trodelvy deva ir **10 mg uz ķermeņa masas kilogramu** katra cikla sākumā (katra cikla 1. dienā) un pēc tam atkal vienu nedēļu vēlāk (katra cikla 8. dienā).

#### Kā Trodelvy Jums tiks ievadīts

Ārsts vai medmāsa ievadīs zāles, izmantojot intravenozu infūziju (pilienu veidā vēnā).

**Pirmā infūzija:** pirmā zāļu infūzija Jums tiks ievadīta 3 stundu laikā.

**Otrā un nākamās infūzijas:** ja pirmā infūzija bija bez starpgadījumiem, pārējās infūzijas Jums tiks ievadītas 1-2 stundu laikā.

Ārsts vai medmāsa uzraudzīs Jūs infūzijas laikā un 30 minūtes pēc tās, lai noteiktu ar infūziju saistīto reakciju pazīmes un simptomus.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Ja Jums radīsies ar infūziju saistīta reakcija, ārsts samazinās zāļu infūzijas ātrumu. Zāļu lietošana tiks pārtraukta, ja ar infūziju saistīta reakcija būs dzīvībai bīstama. Skatīt 2. punktu.

#### Zāļu deva, ja rodas noteiktas blakusparādības

Ārsts var mainīt vai pārtraukt devu, ja Jums rodas noteiktas blakusparādības. Skatīt 4. punktu.

#### **Ja Jums ir ievadīts vairāk Trodelvy nekā noteikts**

Tā kā infūziju ievadīs ārsts vai cits atbilstoši apmācīts personāls, pārdozēšana ir maz ticama. Ja nejauši saņemsiet pārāk daudz zāļu, ārsts Jūs uzraudzīs un, ja nepieciešams, veiks papildu ārstēšanu.

#### **Ja Trodelvy deva tiek izlaista**

Ja aizmirstat ierasties vai neierodaties uz apmeklējumu, zvaniet ārstam vai ārstniecības centram, lai vienotos par citu apmeklējumu pēc iespējas drīzāk. Negaidiet līdz nākamajam plānotajam apmeklējumam. Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir ļoti svarīgi neizlaist devu.

## Ja pārtraucat ārstēšanu ar Trodelvy

Jums nedrīkstat priekšlaicīgi pārtraukt terapiju, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Krūts vēža terapijai ar Trodelvy parasti nepieciešamas vairākas procedūras. Saņemto infūziju skaits būs atkarīgs no tā, kā reaģējat uz ārstēšanu. Tādēļ Jums jāturpina saņemt Trodelvy pat tad, ja redzat, ka simptomi uzlabojas, un līdz ārsts izlemj, ka Trodelvy lietošana jāpārtrauc. Ja ārstēšana tiek pārtraukta pārāk agri, simptomi var atgriezties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### Nopietnas blakusparādības

**Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāda no šīm bieži sastopamajām nopietnajām blakusparādībām (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):**

- **Mazs balto asins šūnu skaits (neitropēnija)**, kas var izraisīt šādas pazīmes un simptomus:
  - drudzis, kad ķermeņa temperatūra ir 38,5°C un vairāk – to sauc par febrilo neitropēniju;
  - drebuļi vai svīšana;
  - rīkles iekaisums, čūlas mutes dobumā vai zobu sāpes;
  - sāpes vēderā;
  - sāpes tūplā vai ap tūpli esošo čūlu tuvumā;
  - sāpes vai dedzinoša sajūta urinējot vai bieža urinēšana;
  - caureja;
  - klepus vai elpas trūkums.
- **Caureja** (pat bez citām pazīmēm)
- **Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot ar infūziju saistītas reakcijas)**, kas var izraisīt šādas pazīmes un simptomus:
  - pietūkušas lūpas, mēle, acis, kakls vai seja;
  - uztūkuši vai piepacelti, niezoši, sarkani izsitumi uz ādas;
  - pēkšņa bāli sarkanu uztūkumu vai plankumu (pūslīšu) parādīšanās uz ādas;
  - drudzis;
  - pēkšņi izteikti drebuļi, ko pavada aukstuma sajūta;
  - pārmērīga svīšana;
  - sēkšana, sasprindzinājums krūškurvī vai kaklā, elpas trūkums, reibonis, ģīboņa sajūta, aizdusa;
  - sāpes krūškurvī un sirdsklauves.
- **Slikta dūša, vemšana**

### Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja kādas no tām kļūst smagas vai nopietnas, nekavējoties informējiet ārstu.

**Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- dedzinoša sajūta urinēšanas laikā un bieža un steidzama nepieciešamība urinēt;
- klepus, iekaisis kakls, iesnas, galvassāpes un šķavas;
- anēmija;
- zems balto asins šūnu (limfocītu vai leikocītu) līmenis;

- samazināta ēstgriba;
- zems kālija vai magnija līmenis asinīs;
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- miega traucējumi;
- reibonis;
- aizcietējums, sāpes vēderā;
- matu izkrišana, izsitumi, vispārēja nieze;
- sāpes mugurā, sāpes locītavās;
- nogurums;
- svāra zudums.

#### **Ļoti bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- plaušu infekcija;
- aizlikts deguns;
- sāpes sejā, sēkšana;
- gripai līdzīgi simptomi, herpes infekcija mutē;
- zems fosfātu vai kalcija līmenis asinīs;
- trauksme;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- deguna asiņošana, elpas trūkums pie slodzes, klepus ar krēpām;
- iekaisusi un sāpīga mute, sāpes vēdera augšdaļā, atviltis, vēdera uzpūšanās;
- sausa āda;
- muskuļu sāpes krūškurvī, muskuļu spazmas;
- urīns asinīs;
- drebuļi;
- enzīma, ko sauc par sārmaino fosfatāzi, pieaugums un patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas saistīti ar asins recēšanu.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### **5. Kā uzglabāt Trodelvy**

Trodelvy veselības aprūpes speciālisti uzglabās slimnīcā vai klīnikā, kurā saņemat terapiju.

Uzglabāšanas informācija ir norādīta tālāk.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un flakona pēc “Der.līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Ja pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka sagatavotais šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.

Trodelvy ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašas procedūras, rīkojoties un likvidējot.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Trodelvy satur

- Aktīvā viela ir sacituzumaba govitekāns. Viens pulvera flakons satur 200 mg sacituzumaba govitekāna. Pēc sagatavošanas viens ml šķīduma satur 10 mg sacituzumaba govitekāna.
- Citas sastāvdaļas ir 2-(N-morfolīn) etānsulfoskābe (MES), polisorbāts 80 un trehalozes dihidrāts.

### Trodelvy ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir gandrīz balts vai dzeltenīgs pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas tiek piegādāts stikla flakonā. Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Īrija

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### 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.  
STel: + 420 910 871 986

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

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

### Norge

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

### Ελλάδα

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

### Österreich

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830



**España**

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

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Trodelvī ir citotoksiskas zāles. Jāievēro īpašās procedūras, rīkojoties un likvidējot.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot turpmāk minētās.

**Šķīduma sagatavošana**

- Aprēķiniet nepieciešamo Trodelvī devu (mg), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu katrā ārstēšanas cikla sākumā (vai biežāk, ja pacienta ķermeņa masa kopš iepriekšējās ievadīšanas ir mainījies par vairāk nekā 10%).
- Ļaujiet vajadzīgajam flakonam sasilt līdz istabas temperatūrai (no 20°C līdz 25°C).
- Ar sterilu šļirci lēnām injicējiet 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām katrā flakonā. Iegūtā koncentrācija būs 10 mg/ml.
- Viegli pagroziet flakonus un šķīdiniet pulveri līdz 15 minūtēm. Nekratiet. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdumā nav daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt bez

redzamām daļiņām, dzidram un dzeltenam. Nelietojiet sagatavoto šķīdumu, ja tas ir duļķains vai mainījis krāsu.

- Nekavējoties izmantojiet to, lai sagatavotu atšķaidītu infūziju šķīdumu.

#### Atšķaidīšana

- Aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu pacienta ķermeņa masai atbilstošu devu.
- Nosakiet infūzijas šķīduma galīgo tilpumu, lai ievadītu atbilstošu devu sacitumaba govitekāna koncentrācijas diapazonā no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml.
- Izvelciet un izmetiet tādu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpumu no pēdējā infūzijas maisa, kas ir līdzvērtīgs nepieciešamajam sagatavotā šķīduma tilpumam.
- Ar šļirci izvelciet aprēķināto sagatavotā šķīduma daudzumu no flakona (-iem). Izmetiet flakonā (-os) palikušo neizmantoto daļu.
- Lai samazinātu putu veidošanos, lēnām injicējiet nepieciešamo tilpumu sagatavotā šķīduma polivinilhlorīda, polipropilēna vai etilēna/propilēna kopolimēra infūzijas maisā. Nekratiet saturu.
- Ja nepieciešams, pielāgojiet infūzijas maisa tilpumu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml (kopējais tilpums nedrīkst pārsniegt 500 ml). Jāizmanto tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, jo izšķīdināto zāļu stabilitāte nav noteikta ar citiem infūzijas šķīdumiem.
- Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz 170 kg, kopējo Trodelvy devu vienādi sadaliet starp diviem 500 ml infūziju maisiem un veiciet pirmo infūziju 3 stundu laikā un pēc tam nākamās infūzijas 1-2 stundu laikā.
- Ja infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas. Nesasaldēt. Pēc uzglabāšanas ledusskapī ievadiet atšķaidīto šķīdumu istabas temperatūrā līdz 25°C 8 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).

#### Ievadīšana

- Veicot ievadīšanu pacientam, infūzijas maiss ir jāpārklāj, līdz devas ievadīšana ir pabeigta. Infūzijas laikā nav jāpārklāj infūzijas caurulītes vai nav jāizmanto pret gaismas iedarbību aizsargājošas caurulītes.
- Ievadiet Trodelvy intravenozas infūzijas veidā. Pasargājiet infūzijas maisu no gaismas.
- Var izmantot infūzijas sūkni.
- Nesajauciet Trodelvy ar citām zālēm un neievadiet to infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet intravenozo kanālu ar 20 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām.

#### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.