

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trodely 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon poeder bevat 200 mg sacituzumab govitecan.
Na reconstitutie bevat één ml oplossing 10 mg sacituzumab govitecan.

Sacituzumab govitecan is een Trop-2-gericht antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, *antibody-drug conjugate*). Sacituzumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (hRS7 IgG1κ) dat Trop-2 herkent. De kleine molecuul, SN-38, is een topo-isomerase I-remmer, die covalent aan het antilichaam is gebonden via een hydrolyseerbare linker. Aan elk antilichaammolecuul zijn ongeveer 7-8 moleculen SN-38 vastgehecht.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Gebroken wit tot geelachtig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trodely is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC) die twee of meer eerdere systemische therapieën hebben gekregen, waaronder ten minste één voor gevorderde ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Trodely mag alleen worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker en mag alleen worden toegediend in een omgeving waar alle faciliteiten voor reanimatie beschikbaar zijn.

Dosering

De aanbevolen dosis sacituzumab govitecan is 10 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend als intraveneuze infusie op dag 1 en dag 8 van behandelcycli van 21 dagen. De behandeling dient te worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Preventiebehandeling

Voorafgaand aan elke dosis sacituzumab govitecan wordt behandeling ter preventie van infusiegerelateerde reacties en preventie van door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CINV, *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen voor infusiegerelateerde reacties

De infusiesnelheid van sacituzumab govitecan dient te worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt een infusiegerelateerde reactie krijgt. Bij levensbedreigende infusiegerelateerde reacties dient sacituzumab govitecan definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Dosisaanpassingen om bijwerkingen van sacituzumab govitecan te behandelen worden in tabel 1 beschreven. De dosis sacituzumab govitecan dient niet opnieuw te worden verhoogd nadat een dosisverlaging voor bijwerkingen is doorgevoerd.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bijwerking	Optreden	Dosisaanpassing
Ernstige neutropenie		
Graad 4 neutropenie ≥ 7 dagen, OF Graad 3 febriële neutropenie (absolute neutrofielentelling $< 1\ 000/\text{mm}^3$ en koorts $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$), OF Op het moment van de geplande behandeling, graad 3-4 neutropenie die de dosering met 2 of 3 weken uitstelt voor herstel tot \leq graad 1	Eerste	Toedienen van granulocytenkoloniestimulerende factor (GCSF)
	Tweede	Dosisverlaging van 25%
	Derde	Dosisverlaging van 50%
	Vierde	Stopzetten van behandeling
Op het moment van de geplande behandeling, graad 3-4 neutropenie die de dosering langer dan 3 weken uitstelt voor herstel tot \leq graad 1	Eerste	Stopzetten van behandeling
Ernstige niet-neutropenische toxiciteit		
Graad 4 niet-hematologische toxiciteit van welke duur dan ook, OF Elke graad 3-4 nausea, braken of diarree als gevolg van een behandeling die niet onder controle is met anti-emetica en antidiarrhoica, OF Overige graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit die > 48 uur aanhoudt ondanks optimale medische behandeling, OF Op het moment van de geplande behandeling, graad 3-4 niet-neutropenische hematologische of niet-hematologische toxiciteit die de dosering met 2 of 3 weken uitstelt voor herstel tot \leq graad 1	Eerste	Dosisverlaging van 25%
	Tweede	Dosisverlaging van 50%
	Derde	Stopzetten van behandeling
In geval van graad 3-4 niet-neutropenische hematologische of niet-hematologische toxiciteit, graad 3 nausea of graad 3-4 braken, die niet binnen 3 weken herstelt tot \leq graad 1	Eerste	Stopzetten van behandeling

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ≥ 65 jaar oud. Er zijn beperkte gegevens over sacituzumab govitecan bij patiënten ≥ 75 jaar.

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig bij toediening van sacituzumab govitecan aan patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine $\leq 1,5$ bovengrens van de normaalwaarde [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT]/alanineaminotransferase [ALAT] < 3 ULN).

De veiligheid van sacituzumab govitecan bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis is niet vastgesteld. Sacituzumab govitecan is niet onderzocht bij patiënten met serumbilirubine > 1,5 ULN, of ASAT of ALAT > 3 ULN bij patiënten zonder levermetastasen, of ASAT of ALAT > 5 ULN bij patiënten met levermetastasen. Bij deze patiënten dient het gebruik van sacituzumab govitecan te worden vermeden.

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig bij toediening van sacituzumab govitecan aan patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Sacituzumab govitecan is niet onderzocht bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte (creatinineklaring [CrCl] ≤ 15 ml/min).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sacituzumab govitecan bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Sacituzumab govitecan is uitsluitend voor intraveneus gebruik. Het moet worden toegediend als een intraveneuze infusie, niet als een intraveneuze push- of bolusinfusie.

Eerste infusie: de infusie moet gedurende een periode van 3 uur worden toegediend.

Daaropvolgende infusies: indien voorgaande infusies werden verdragen, dient de infusie te worden toegediend gedurende een periode van 1 tot 2 uur.

Patiënten moeten tijdens elke infusie en gedurende ten minste 30 minuten na elke infusie worden geobserveerd op tekenen of symptomen van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Neutropenie

Sacituzumab govitecan kan ernstige of levensbedreigende neutropenie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Sacituzumab govitecan mag niet worden toegediend als de absolute neutrofielentelling lager is dan 1 500/mm³ op dag 1 van een cyclus of als de neutrofielentelling lager is dan 1 000/mm³ op dag 8 van een cyclus. Daarom wordt aanbevolen de bloedwaarden van patiënten tijdens de behandeling te controleren zoals klinisch aangewezen. Sacituzumab govitecan mag niet worden toegediend in geval van neutropene koorts. Behandeling met granulocytenkoloniestimulerende factor en dosisaanpassingen kunnen nodig zijn vanwege ernstige neutropenie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Diarree

Sacituzumab govitecan kan ernstige diarree veroorzaken (zie rubriek 4.8). Sacituzumab govitecan mag niet worden toegediend in geval van graad 3-4 diarree op het moment van de geplande behandeling en de behandeling mag alleen worden voortgezet als deze is verholpen tot ≤ graad 1 (zie rubriek 4.2).

en 4.8). Bij de eerste manifestaties van diarree en als er geen infectieuze oorzaak kan worden vastgesteld, dient een behandeling met loperamide te worden gestart. Aanvullende ondersteunende maatregelen (bijv. vocht en substitutie van elektrolyten) kunnen ook worden toegepast zoals klinisch aangewezen.

Patiënten die een overmatige cholinerge respons vertonen op behandeling met sacituzumab govitecan (bijv. buikkramp, diarree, speekselvloed, enz.) kunnen een passende behandeling (bijv. atropine) krijgen voor daaropvolgende behandelingen met sacituzumab govitecan.

Overgevoeligheid

Sacituzumab govitecan kan ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken met sacituzumab govitecan zijn anafylactische reacties waargenomen en het gebruik van sacituzumab govitecan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor sacituzumab govitecan (zie rubriek 4.3).

Voor patiënten die sacituzumab govitecan krijgen, wordt voorafgaand aan de infusie premedicatie aanbevolen, waaronder antipyretica, H1- en H2-blokkers of corticosteroiden (bijv. 50 mg hydrocortison of equivalent, oraal of intraveneus). Patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op infusiegerelateerde reacties tijdens elke sacituzumab govitecan-infusie en gedurende ten minste 30 minuten na voltooiing van elke infusie. De infusiesnelheid van sacituzumab govitecan dient te worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt een infusiegerelateerde reactie krijgt. Bij levensbedreigende infusiegerelateerde reacties dient sacituzumab govitecan definitief te worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Nausea en braken

Sacituzumab govitecan is emetogeen (zie rubriek 4.8). Voor preventie van door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CINV) wordt preventieve anti-emetische behandeling aanbevolen met twee of drie geneesmiddelen (bijv. dexamethason met ofwel een 5-hydroxytryptamine 3 [5-HT₃]-receptorantagonist of een neurokinine-1 [NK-1]-receptorantagonist, evenals andere geneesmiddelen, zoals geïndiceerd).

Sacituzumab govitecan mag niet worden toegediend in geval van nausea van graad 3 of braken van graad 3-4 op het moment van toediening van de geplande behandeling en de behandeling mag alleen worden voortgezet met aanvullende ondersteunende maatregelen wanneer deze is verholpen tot ≤ graad 1 (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen, kunnen ook aanvullende anti-emetische en andere ondersteunende maatregelen worden gebruikt. Alle patiënten dienen geneesmiddelen voor thuisgebruik te krijgen met duidelijke instructies voor preventie en behandeling van nausea en braken.

Gebruik bij patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

SN-38 (het kleine molecuulgedeelte van sacituzumab govitecan) wordt gemetaboliseerd via uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT1A1). Genetische varianten van het UGT1A1-gen, zoals het UGT1A1*28-allel, leiden tot verminderde UGT1A1-enzymactiviteit. Personen die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel lopen mogelijk een verhoogd risico op neutropenie, febriele neutropenie en anemie en kunnen een verhoogd risico lopen op andere bijwerkingen na het starten van de behandeling met sacituzumab govitecan (zie rubriek 4.8). Ongeveer 20% van de bevolking met een donkere huidskleur, 10% van de witte bevolking en 2% van de Oost-Aziatische bevolking is homozygoot voor het UGT1A1*28-allel. In bepaalde populaties kunnen andere allelen met verminderde functie dan UGT1A1*28 aanwezig zijn. Patiënten met bekende verminderde UGT1A1-activiteit dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen. Wanneer de UGT1A1-status niet bekend is, hoeven er geen testen te worden uitgevoerd omdat de behandeling van bijwerkingen, met inbegrip van aanpassingen van de aanbevolen dosis, dezelfde zal zijn voor alle patiënten.

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van het werkingsmechanisme kan sacituzumab govitecan teratogeniciteit en/of embryofoetale letaliteit veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Sacituzumab govitecan bevat een genotoxische component, SN-38, en richt zich op snel delende cellen. Zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus. De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden gecontroleerd voordat met sacituzumab govitecan wordt gestart (zie rubriek 4.6).

Natrium

Dit geneesmiddel zal verder bereid worden voor toediening met een oplossing die natrium bevat (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die de patiënt per dag tot zich neemt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Van remmers of inductoren van UGT1A1 wordt verwacht dat ze de blootstelling aan SN-38 respectievelijk verhogen of verlagen.

UGT1A1-remmers

Gelijktijdige toediening van sacituzumab govitecan met remmers van UGT1A1 kan de incidentie van bijwerkingen verhogen als gevolg van een mogelijke toename van systemische blootstelling aan SN-38. Sacituzumab govitecan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die UGT1A1-remmers krijgen (bijv. propofol, ketoconazol, EGFR-tyrosinekinaseremmers).

UGT1A1-inductoren

Bij patiënten die gelijktijdig UGT1A1-enzyminductoren krijgen, kan blootstelling aan SN-38 aanzienlijk worden verminderd. Sacituzumab govitecan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die UGT1A1-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, ritonavir, tipranavir) krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met sacituzumab govitecan en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van sacituzumab govitecan bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme kan sacituzumab govitecan echter teratogeniciteit en/of embryofoetale letaliteit veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Sacituzumab govitecan bevat een genotoxisch component, SN-38, en richt zich op snel delende cellen. Sacituzumab govitecan mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met sacituzumab govitecan vereist.

Voordat met sacituzumab govitecan wordt gestart, dient de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden te worden gecontroleerd.

Vrouwen die zwanger worden, moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sacituzumab govitecan of de metaboliëten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding dient te worden gestopt tijdens de behandeling met sacituzumab govitecan en gedurende 1 maand na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen bij dieren kan sacituzumab govitecan de vruchtbaarheid bij vrouwen die zwanger kunnen worden verminderen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over het effect van sacituzumab govitecan op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sacituzumab govitecan heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, bijv. duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan waren: diarree (64,5%), nausea (64,2%), neutropenie (64,2%), vermoeidheid (52,5%), alopecia (44,3%), anemie (43,2%), braken (38,0%), constipatie (36,3%), verminderde eetlust (28,1%), hoesten (22,7%) en buikpijn (20,8%).

De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan waren febrile neutropenie (4,5%) en diarree (3,6%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (49,5%), leukopenie (12,0%), diarree (10,7%), anemie (10,1%), febrile neutropenie (6,6%), vermoeidheid (5,2%), hypofosfatemie (5,2%), nausea (4,1%) en braken (3,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van sacituzumab govitecan is afgeleid van gepoolde gegevens van twee klinische onderzoeken onder 366 patiënten die sacituzumab govitecan 10 mg/kg lichaamsgewicht kregen voor de behandeling van triple-negatieve borstkanker. In deze dataset was de mediane blootstelling aan sacituzumab govitecan 4,9 maanden.

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die werden gemeld met sacituzumab govitecan. De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen voor een bijwerking andere oorzaken kan hebben dan sacituzumab govitecan, zoals de ziekte, andere geneesmiddelen of niet-gerelateerde oorzaken. De ernst van de geneesmiddelenbijwerkingen werd beoordeeld op basis van de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), waarbij graad 1 = licht, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend en graad 5 = overlijden wordt gedefinieerd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van alle frequenties van de ernstgraad.

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Alle graden frequenties	Alle graden (%) n=366	Graad ≥ 3 (%) n=366
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Urineweginfectie	Zeer vaak	15,3	1,1
Bovenste-luchtweginfectie	Zeer vaak	13,1	0,3
Nasofaryngitis	Vaak	5,2	0,0
Sinusitis	Vaak	4,4	0,0
Bronchitis	Vaak	3,8	0,3
Griep	Vaak	2,5	0,5
Orale herpes	Vaak	2,5	0,0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Neutropenie	Zeer vaak	64,2	49,5
Anemie, bloedarmoede	Zeer vaak	43,2	10,1
Leukopenie	Zeer vaak	19,4	12,0
Lymfopenie	Zeer vaak	10,9	2,5
Febriele neutropenie	Vaak	6,6	6,6
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid ¹	Zeer vaak	36,6	1,9
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Verminderde eetlust	Zeer vaak	28,1	1,4
Hypokaliëmie	Zeer vaak	16,7	2,5
Hypomagnesiëmie	Zeer vaak	15,0	0,3
Hyperglykemie	Zeer vaak	11,7	1,6
Hypofosfatemie	Vaak	8,7	5,2
Hypocalciëmie	Vaak	7,1	0,8
Psychische stoornissen			
Slaapproblemen (insomnia)	Zeer vaak	11,7	0,0
Angst	Vaak	6,3	0,3
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Zeer vaak	19,4	0,8
Duizeligheid	Zeer vaak	13,7	0,0
Dysgeusie	Vaak	9,0	0,0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Hoesten	Zeer vaak	22,7	0,0
Rhinorroe	Vaak	6,6	0,0
Neusverstopping	Vaak	6,0	0,0
Bloedneus	Vaak	5,2	0,0
Inspanningskortademigheid	Vaak	4,1	0,0
Productieve hoest	Vaak	3,8	0,0
Bovenste luchtweg hoestsyndroom	Vaak	2,7	0,0
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	64,5	10,7
Nausea	Zeer vaak	64,2	4,1
Braken	Zeer vaak	38,0	3,0
Constipatie	Zeer vaak	36,3	0,5
Buikpijn	Zeer vaak	20,8	2,2
Stomatitis	Vaak	9,6	0,8
Bovenbuikpijn	Vaak	6,8	0,3
Gastro-oesofageale refluxziekte	Vaak	5,7	0,0
Abdominale distensie	Vaak	5,5	0,0
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Alopecia, haaruitval	Zeer vaak	44,3	0,0
Rash	Zeer vaak	15,8	1,1
Pruritus	Zeer vaak	12,0	0,0
Droge huid	Vaak	9,0	0,0
Maculo-papulaire rash	Vaak	6,8	0,0

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Alle graden frequenties	Alle graden (%) n=366	Graad ≥ 3 (%) n=366
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Rugpijn	Zeer vaak	18,3	0,8
Artralgie	Zeer vaak	13,7	0,3
Skeletspierstelsel borstpijn	Vaak	6,3	0,0
Spierspasmen	Vaak	5,2	0,0
Nier- en urinewegaandoeningen			
Dysurie	Vaak	4,4	0,3
Hematurie	Vaak	2,7	0,3
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Zeer vaak	52,5	5,2
Pijn	Vaak	7,1	0,8
Koude rillingen	Vaak	5,5	0,0
Onderzoeken			
Gewichtsverlies	Zeer vaak	10,1	0,0
Alkalische fosfatase in bloed verhoogd	Vaak	8,5	1,4
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd	Vaak	4,1	0,5

1 Voorvallen van overgevoeligheid gemeld tot het einde van de dag nadat de behandeling was toegediend. Omvat gebeurtenissen die zijn gecodeerd volgens de volgende voorkeurstermen: dyspneu; hypotensie; overmatig blozen; erytheem; borstongemak; piepen; oedeem; urticaria; anafylactische reactie; mondulceratie; huidexfoliatie; gezwollen tong; keelbeklemming.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

De mediane tijd tot het optreden van neutropenie na het begin van de eerste behandelingscyclus was 15 dagen. De mediane duur van neutropenie was 8 dagen.

Neutropenie trad op bij 64,2% (235/366) van de patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan, waaronder graad 3-4 neutropenie bij 49,5% van de patiënten. Bij 6,3% (23/366) van de patiënten was neutropenie de reden voor dosisverlaging.

Bij 6,6% (24/366) van de patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan trad febriële neutropenie op. Bij 1,9% (7/366) van de patiënten was febriële neutropenie de reden voor dosisverlaging.

Gebruik bij patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

De incidentie van graad 3-4 neutropenie was 57% (40/70) bij patiënten die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel, 47% (115/246) bij patiënten die heterozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel en 45% (117/261) bij patiënten die homozygoot zijn voor het wildtype allel. De incidentie van graad 3-4 febriële neutropenie was 19% (13/70) bij patiënten die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel, 4% (10/246) bij patiënten die heterozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel en 4% (10/261) bij patiënten die homozygoot zijn voor het wildtype allel. De incidentie van graad 3-4 anemie was 24% (17/70) bij patiënten die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel, 8% (20/246) bij patiënten die heterozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel en 10% (26/261) bij patiënten die homozygoot zijn voor het wildtype allel.

Diarree

De mediane tijd tot het optreden van diarree na het begin van de eerste behandelingscyclus was 13 dagen. De mediane duur van de diarree was 8 dagen.

Bij 64,5% (236/366) van de patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan trad diarree op. Bij 10,7% (39/366) van de patiënten traden voorvallen van graad 3 op. Eén van de 366 patiënten (< 1%) stopte de behandeling vanwege diarree. Bij < 1% (1/366) van de patiënten werd neutropene colitis waargenomen.

Overgevoeligheid

Bij 36,6% (134/366) van de patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan werden tot het einde van de dag na toediening overgevoeligheidsreacties gemeld. Overgevoeligheid van graad 3 en hoger trad op bij 1,9% (7/366) van de patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan. De incidentie van overgevoeligheidsreacties die leidden tot definitieve stopzetting van sacituzumab govitecan was 0,3% (1/366).

Immunogeniciteit

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar. Er kan daarom geen conclusie worden getrokken over de impact van tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's, *anti-drug antibodies*) op de werkzaamheid en veiligheid van sacituzumab govitecan.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken leidden doses tot 18 mg/kg (ongeveer 1,8 keer de maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht) tot een hogere incidentie van ernstige neutropenie.

In geval van overdosering dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen, in het bijzonder ernstige neutropenie, en dient een passende behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, andere monoklonale antilichamen, ATC-code: L01FX17.

Werkingsmechanisme

Sacituzumab govitecan bindt aan kankercellen die Trop-2 tot expressie brengen en wordt geïnternaliseerd met de daaropvolgende afgifte van SN-38 van een hydrolyseerbare linker. SN-38 interageert met topo-isomerase I en voorkomt herligatie van door topo-isomerase I geïnduceerde enkelstrengige breuken. De resulterende DNA-schade leidt tot apoptose en celdood.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van sacituzumab govitecan werden beoordeeld in ASCENT (IMMU-132-05), een internationaal open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek in meerdere centra, uitgevoerd bij 529 patiënten met inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker (mTNBC), die een recidief hadden gehad na ten minste twee eerdere chemotherapieën (geen bovengrens) voor borstkanker. Eerdere adjuvante of neoadjuvante therapie voor beperktere ziekten werd beschouwd als één van de vereiste eerdere regimes wanneer de ontwikkeling van inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte optrad binnen een periode van 12 maanden na voltooiing van de chemotherapie. Alle patiënten kregen eerder een taxaanbehandeling in ofwel het adjuvante, neoadjuvante of gevorderde stadium, tenzij ze een contra-indicatie hadden of intolerant waren voor taxanen. Poly-ADP-ribose-polymerase (PARP)-remmers waren toegestaan als een van de

twee eerdere chemotherapieën voor patiënten met een gedocumenteerde kiembaan BRCA1/BRCA2-mutatie.

Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar sacituzumab govitecan 10 mg/kg als intraveneuze infusie op dag 1 en dag 8 van een behandelcyclus van 21 dagen of naar een behandeling naar keuze van de arts (TPC, *Treatment of Physician's Choice*), die werd gedoseerd op basis van lichaamsoppervlak en volgens de goedgekeurde productinformatie. TPC werd vóór randomisatie door de onderzoeker bepaald uit een van de volgende monotherapieën: eribuline (n = 139), capecitabine (n = 33), gemcitabine (n = 38) of vinorelbine (behalve als de patiënt neuropathie graad 2 had, n = 52). Patiënten met stabiele hersenmetastasen (voorbehandeld, niet-progressief, zonder anti-epileptica en met een stabiele dosis corticosteroïden gedurende ten minste 2 weken) kwamen in aanmerking. Magnetische resonantie beeldvorming (MRI) om hersenmetastasen te bepalen was alleen nodig voor patiënten met bekende of vermoede hersenmetastasen. Patiënten met bekend syndroom van Gilbert, alleen botziekte, bekende voorgeschiedenis van instabiele angina pectoris, myocardinfarct of congestief hartfalen, actieve chronische inflammatoire darmziekte of gastro-intestinale (GI) perforatie, humaan immunodeficiëntievirus (hiv), actieve hepatitis B- of C-infectie, levend vaccin binnen 30 dagen of die eerder irinotecan hebben gekregen, werden uitgesloten.

Patiënten werden behandeld totdat er ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optrad. Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) bij patiënten zonder hersenmetastasen bij de nulmeting (d.w.z. BMNeg), zoals gemeten door een geblindeerde, onafhankelijke, gecentraliseerde beoordelingsgroep (BICR, *Blinded-Independent Central Review*) van radiologie-experts met behulp van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) v1.1 criteria. Secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten PFS volgens BICR voor de totale populatie, waaronder alle patiënten met en zonder hersenmetastasen, totale overleving (OS, *overall survival*), objectieve responspercentage (ORR, *objective response rate*) en duur van de respons (DOR, *duration of response*).

De primaire analyse omvatte 235 BMNeg-patiënten in de sacituzumab govitecan-groep en 233 BMNeg-patiënten in de TPC-groep. De analyse van de totale populatie omvatte 267 patiënten in de sacituzumab govitecan-groep en 262 patiënten in de TPC-groep.

De demografische gegevens en kenmerken bij de nulmeting van de totale populatie (n = 529) waren: mediane leeftijd van 54 jaar (spreiding: 27-82 jaar) en 81% < 65 jaar; 99,6% vrouw; 79% wit; 12% met een donkere huidskleur; het mediane aantal eerdere systemische therapieën was 4; 69% had 2 tot 3 eerdere chemotherapieën gekregen; 31% had > 3 eerdere chemotherapieën gekregen; 42% had levermetastasen; 12% had aanwezige hersenmetastasen of een voorgeschiedenis van hersenmetastasen. 8% was BRCA1/BRCA2-mutatiestatus positief; de BRCA-status was beschikbaar voor 339 patiënten. Bij aanvang van het onderzoek hadden alle patiënten een ECOG-performancestatus van 0 (43%) of 1 (57%). De mediane tijd vanaf de diagnose van stadium 4 tot deelname aan het onderzoek was 16,2 maanden (spreiding: -0,4 tot 202,9 maanden). De meest voorkomende eerdere chemotherapieën waren cyclofosfamide (83%), anthracycline (83%) waaronder doxorubicine (53%), paclitaxel (78%), carboplatine (65%), capecitabine (67%), gemcitabine (36%), docetaxel (35%) en eribuline (33%). In totaal had 29% van de patiënten eerder PD-1/PD-L1-gerichte therapie gekregen. Dertien procent van de patiënten in de sacituzumab govitecan-groep in de totale populatie ontving slechts 1 voorgaande lijn systemische therapie in de gemetastaseerde setting.

De werkzaamheidsresultaten in de BMNeg-populatie lieten een statistisch significante verbetering zien van sacituzumab govitecan ten opzichte van TPC in PFS en OS met hazard ratio's (HR) van respectievelijk 0,41 (n = 468; 95%-BI: 0,32; 0,52; p-waarde: < 0,0001) en 0,48 (n = 468; 95%-BI: 0,38; 0,59; p-waarde: < 0,0001). De mediane PFS was 5,6 maanden versus 1,7 maanden; de mediane OS was 12,1 maanden versus 6,7 maanden bij patiënten die werden behandeld met respectievelijk sacituzumab govitecan en TPC.

De werkzaamheidsresultaten in de totale populatie waren consistent met de BMNeg-populatie in de vooraf gespecificeerde definitieve analyse (cut-off datum van 11 maart 2020) en zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Werkzaamheidseindpunten (totale populatie) – Vooraf gespecificeerde definitieve analyse

	Vooraf gespecificeerde definitieve analyse (cut-off datum 11 maart 2020)	
	Sacituzumab govitecan n = 267	Behandeling naar keuze van arts (TPC) n = 262
Progressievrije overleving¹		
Aantal voorvallen (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Mediane PFS in maanden (95%-BI)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Hazard ratio (95%-BI)	0,43 (0,35; 0,54)	
p-waarde ²	< 0,0001	
Totale overleving		
Aantal sterfgevallen (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Mediane OS in maanden (95%-BI)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Hazard ratio (95%-BI)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-waarde ²	< 0,0001	
Percentage voor totale respons (overall response rate)		
Aantal responders (%)	83 (31)	11 (4)
Odds ratio (95%-BI)	10,99 (5,66; 21,36)	
p-waarde ³	< 0,0001	
Complete respons, n (%)	10 (4)	2/1
Partiële respons, n (%)	73 (27)	9 (3)
Duur van respons (DOR)		
Mediane DOR in maanden (95%-BI)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; NE)

1 PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste radiologische ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet.

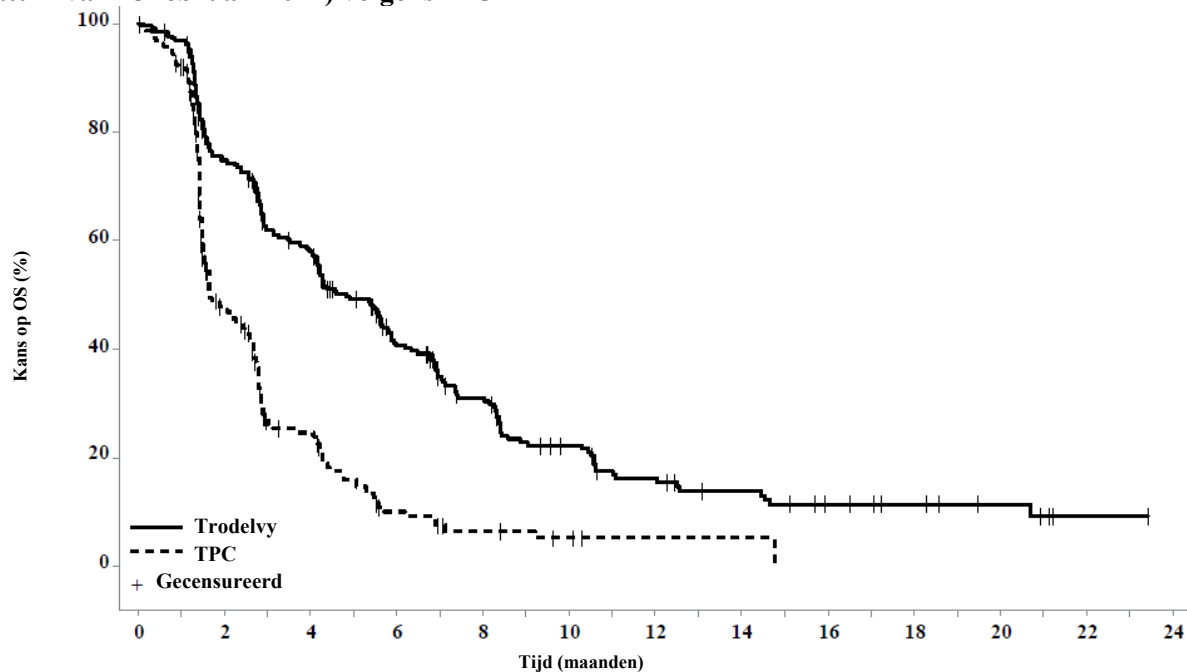
2 Gestratificeerde log-rank-test aangepast voor stratificatiefactoren: aantal eerdere chemotherapieën, aanwezigheid van bekende hersenmetastasen bij opname in het onderzoek en regio.

3 Gebaseerd op Cochran-Mantel-Haenszel-test.

BI = betrouwbaarheidsinterval

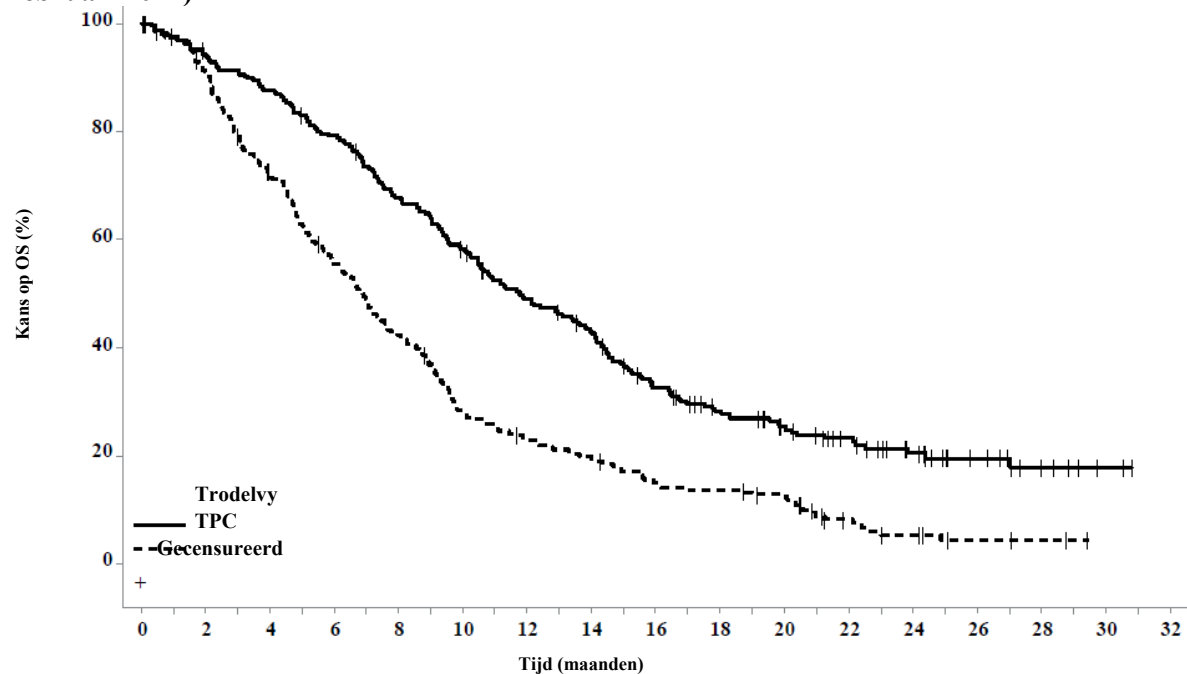
In een bijgewerkte werkzaamheidsanalyse (definitieve gegevens met een cut-off datum van 25 februari 2021) waren de resultaten consistent met de vooraf gespecificeerde definitieve analyse. De mediane PFS volgens BICR was 4,8 maanden vs. 1,7 maanden bij patiënten die werden behandeld met respectievelijk sacituzumab govitecan en TPC (HR van 0,41; 95%-BI: 0,33, 0,52). De mediane OS was respectievelijk 11,8 maanden vs. 6,9 maanden (HR van 0,51; 95%-BI: 0,42, 0,63). De Kaplan-Meier-curves voor de bijgewerkte PFS volgens BICR en OS worden weergegeven in afbeeldingen 1 en 2.

Afbeelding 1: Progressievrije overleving (totale populatie; definitieve gegevens met een cut-off datum van 25 februari 2021) volgens BICR



Aantal risicopatiënten													
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

Afbeelding 2: Totale overleving (totale populatie; definitieve gegevens met een cut-off datum van 25 februari 2021)



Aantal risicopatiënten																	
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

Subgroepanalyse

In subgroepanalyses waren verbeteringen in PFS en OS bij patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan in vergelijking met TPC consistent in alle patiëntensubgroepen, ongeacht leeftijd, etnische herkomst, BRCA-status, eerder aantal systemische therapieën in het algemeen (2 en > 2, 2-3 en > 3) en in de gemetastaseerde setting (1 en > 1), eerdere therapie met anthracycline of PDL1, en levermetastasen.

Hersenenmetastasen

Een verkennende analyse van PFS en OS bij patiënten met eerder behandelende, stabiele hersenmetastasen toonde een gestratificeerde HR van respectievelijk 0,65 (n = 61; 95%-BI: 0,35; 1,22) en 0,87 (n = 61; 95%-BI: 0,47; 1,63). De mediane PFS was 2,8 maanden versus 1,6 maanden; de mediane OS was 6,8 maanden versus 7,5 maanden bij patiënten die werden behandeld met respectievelijk sacituzumab govitecan en TPC.

Trop-2-expressie

Er werden aanvullende subgroepanalyses uitgevoerd om de werkzaamheid te evalueren op basis van tumor Trop-2-expressieniveaus en de resultaten waren consistent voor de verschillende gebruikte scoringsmethoden. Bij patiënten met lage Trop-2-expressie waarbij gebruik werd gemaakt van membraan-H-score (histochemie-score) per kwartiel, werd het voordeel van sacituzumab govitecan ten opzichte van TPC aangetoond voor zowel PFS (HR 0,64; 95%-BI: 0,37; 1,11) als OS (HR van 0,71; 95%-BI: 0,42; 1,21).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met sacituzumab govitecan in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De serumfarmacokinetiek van sacituzumab govitecan en SN-38 werd geëvalueerd in onderzoek IMMU-132-05 bij een populatie van gemetastaseerde triple-negatieve borstkankerpatiënten die sacituzumab govitecan als monotherapie kregen in een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht. De farmacokinetische parameters van sacituzumab govitecan en vrij SN-38 worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van gemiddelde PK-parameters (CV%) van sacituzumab govitecan en vrij SN-38

	Sacituzumab govitecan	Vrij SN-38
C_{max} [ng/ml]	240 000 (22,2%)	90,6 (65,0%)
AUC_{0-168} [ng*u/ml]	5 340 000 (23,7%)	2 730 (41,1%)

C_{max} : maximale plasmaconcentratie

AUC_{0-168} : oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve gedurende 168 uur

Distributie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses was de centrale volumeverdeling van sacituzumab govitecan 2,96 liter.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van sacituzumab govitecan en vrij SN-38 was respectievelijk 15,3 en 19,7 uur. Op basis van farmacokinetische populatieanalyses is de klaring van sacituzumab govitecan 0,14 liter/uur.

Metabolisme

Er zijn geen onderzoeken naar het metabolisme uitgevoerd met sacituzumab govitecan. SN-38 (het kleine molecuulgedeelte van sacituzumab govitecan) wordt gemetaboliseerd via UGT1A1.

Speciale patiëntengroepen

Farmacokinetische analyses bij patiënten die werden behandeld met sacituzumab govitecan (n = 527) duiden niet op een effect van leeftijd, etnische herkomst of lichte nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sacituzumab govitecan.

Nierfunctiestoornis

Van eliminatie via de nieren is bekend dat deze minimaal bijdraagt aan de uitscheiding van SN-38, het kleine molecuulgedeelte van sacituzumab govitecan. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van sacituzumab govitecan bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte ($\text{CrCl} \leq 15 \text{ ml/min}$).

Leverfunctiestoornis

De blootstelling aan sacituzumab govitecan is bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN, of bilirubine $>$ 1,0 tot $<$ 1,5 ULN en ASAT van elk niveau; n = 59) vergelijkbaar met patiënten met een normale leverfunctie (bilirubine of ASAT $<$ ULN; n = 191).

De blootstelling aan sacituzumab govitecan is niet bekend bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Blootstelling aan SN-38 kan bij dergelijke patiënten verhoogd zijn als gevolg van verminderde activiteit van UGT1A1 in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

SN-38 was clastogeen in een *in vitro* micronucleustest op zoogdiercellen in ovariumcellen van Chinese hamsters en was niet mutageen in een *in vitro* bacteriële reverse-mutatietest (Ames). In een toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses bij cynomolgus-ape resulteerde intraveneuze toediening van sacituzumab govitecan in endometriumatrofie, uterushemorragie, verhoogde folliculaire atresie van de eierstok en atrofie van vaginale epitheelcellen bij doses $\geq 60 \text{ mg/kg}$ (1,9 keer de aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg/kg op basis van allometrische schaling van het lichaamsgewicht).

De niet-klinische gegevens voor de nieuwe hulpstof MES duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

2-(*N*-morfolino)ethaansulfonzuur (MES)
Polysorbaat 80 (E433)
Trehalosedihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na reconstitutie

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt om de verdunde oplossing voor infusie te bereiden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de infuuszak met verdunde oplossing maximaal 24 uur in de koelkast (2°C – 8°C), beschermd tegen licht, worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml van kleurloos, helder type I-glas, met een butyl-elastomeer stop en verzegeld met een aluminium flip-off verzegeling met 200 mg sacituzumab govitecan.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Trodely is een cytotoxisch geneesmiddel. De van toepassing zijnde speciale instructies en verwijderingsprocedures moeten worden gevolgd.

Reconstitutie

- Bereken de benodigde dosis (mg) Trodely op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt aan het begin van elke behandelingscyclus (of vaker als het lichaamsgewicht van de patiënt met meer dan 10% is veranderd sinds de vorige toediening).
- Laat het vereiste aantal injectieflacons opwarmen tot kamertemperatuur (20°C – 25°C).
- Injecteer met een steriele spuit langzaam 20 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie in elke injectieflacon. De resulterende concentratie is 10 mg/ml.
- Draai de injectieflacons voorzichtig rond en laat ze maximaal 15 minuten oplossen. Niet schudden. Het product dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing dient vrij van zichtbare deeltjes, helder en geel te zijn. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet als deze troebel of verkleurd is.
- Gebruik onmiddellijk om een verdunde oplossing voor infusie te bereiden.

Verdunning

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing die nodig is om de juiste dosis te verkrijgen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Bepaal het uiteindelijke volume van de infusieoplossing om de juiste dosis af te geven met een concentratie sacituzumab govitecan van 1,1 mg/ml tot 3,4 mg/ml.
- Zuig een volume van 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de uiteindelijke infuuszak op en gooi het weg; dit volume komt overeen met het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing.
- Zuig de berekende hoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing op uit de injectieflacon(s) met behulp van een injectiespuit. Gooi het ongebruikt product dat achterblijft in de injectieflacon(s) weg.
- Om schuimvorming tot een minimum te beperken, injecteert u langzaam het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing in een infuuszak van polyvinylchloride, polypropyleen of ethyleen/propyleencopolymer. De inhoud niet schudden.

- Pas, indien nodig, het volume in de infuuszak aan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, om een concentratie van 1,1 mg/ml tot 3,4 mg/ml te verkrijgen (het totale volume mag niet groter zijn dan 500 ml). Er dient alleen 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te worden gebruikt, aangezien de stabiliteit van het gereconstitueerde product niet is vastgesteld met andere op infusie gebaseerde oplossingen.
- Verdeel voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 170 kg, de totale dosis Trodelvy gelijkmatig over twee infuuszakken van 500 ml en dien Trodelvy achtereenvolgens toe gedurende 3 uur voor de eerste infusie en gedurende 1-2 uur voor opvolgende infusies.
- Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de infuuszak met verdunde oplossing maximaal 24 uur in de koelkast worden bewaard bij 2°C – 8°C, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Dien na koeling de verdunde oplossing binnen 8 uur toe (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur tot maximaal 25°C.

Toediening

- De infuuszak dient tijdens toediening aan de patiënt te worden afgedekt totdat de dosering is voltooid. Het is niet nodig om tijdens de infusie de infusieslang af te dekken of lichtbeschermende slangen te gebruiken.
- Dien Trodelvy toe als een intraveneuze infusie. Bescherm de infuuszak tegen licht.
- Er kan een infuuspomp worden gebruikt.
- Trodelvy niet mengen of als infusie toedienen met andere geneesmiddelen.
- Spoel na voltooiing van de infusie de intraveneuze lijn door met 20 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1592/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia km 65561
04013 Latina Scalo (LT)
Italië

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trodely 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
sacituzumab govitecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder bevat 200 mg sacituzumab govitecan. Na reconstitutie bevat één ml oplossing 10 mg sacituzumab govitecan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: 2-(N-morfolino)ethaansulfonzuur (MES), polysorbaat 80, trehalosedihydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1592/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trodely 200 mg poeder voor concentraat
sacituzumab govitecan
Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg
10 mg/ml na reconstitutie

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Trodelvy 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie sacituzumab govitecan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trodelvy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trodelvy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trodelvy is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof sacituzumab govitecan bevat. Eén deel van het geneesmiddel is een monoklonaal antilichaam dat zich specifiek vasthecht aan een eiwit dat zit op het oppervlak van borstkankercellen, genaamd Trop-2. Het andere werkzame deel van Trodelvy is SN-38, een stof die kankercellen kan doden. Wanneer dit geneesmiddel zich heeft vastgehecht aan kankercellen, dringt SN-38 de kankercellen binnen en doodt ze, en helpt zodoende uw kanker te bestrijden.

Trodelvy wordt gebruikt voor de behandeling van een type borstkanker bij volwassenen dat triple-negatieve borstkanker wordt genoemd.

Het geneesmiddel wordt gebruikt wanneer het niet mogelijk is de kanker met een operatie te verwijderen, omdat de kanker zich heeft verspreid naar gebieden buiten de borst (lokaal gevorderd) of is uitgezaaid naar andere plaatsen in het lichaam (gemetastaseerd). Trodelvy mag alleen worden gebruikt nadat patiënten ten minste twee andere behandelingen voor hun kanker hebben geprobeerd, waaronder ten minste één behandeling voor een lokaal gevorderde kanker of gemetastaseerde kanker.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over hoe Trodelvy werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag Trodelvy niet krijgen als u allergisch bent voor sacituzumab govitecan of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u mogelijk allergisch bent, vraag uw dan arts om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Infusiegerelateerde reacties

Trodelvy wordt gegeven via een druppelinfuus in een ader. Sommige mensen kunnen infusiegerelateerde reacties krijgen die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. **Zoek dringend medische hulp** als u een van de volgende tekenen of symptomen krijgt van **infusiegerelateerde reacties**:

- jeuk
- plotselinge uitbraak van gezwollen, lichtrode bultjes of plaques (galbulten) op de huid
- koorts
- plotselinge hevige rillingen, samen met een gevoel van koudheid
- overmatig zweten
- ademhalingsmoeilijkheden en piepende ademhaling
- pijn op de borst, hartkloppingen

Uw arts kan u geneesmiddelen geven vóór Trodelvy om de klachten te verlichten. Tijdens elke infusie en gedurende 30 minuten daarna wordt u nauwlettend gecontroleerd op deze tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties. Uw arts zal de infusiesnelheid verlagen of stoppen als u een ernstige infusiegerelateerde reactie krijgt.

Neutropenie

Dit geneesmiddel kan neutropenie veroorzaken. Dit is een aandoening waarbij er te weinig neutrofielen (een soort witte bloedcellen) in uw bloed zijn, wat het risico op infecties verhoogd. Deze infecties kunnen ernstig en levensbedreigend zijn. **Zoek dringend medische hulp** als u een van de volgende tekenen of symptomen krijgt van **neutropenie of infecties**:

- koorts (een temperatuur van 38,5°C of hoger)
- koude rillingen of zweten
- zere keel, zweren in de mond of tandpijn
- buikpijn
- pijn bij de anus
- pijn of branderig gevoel bij het plassen, of vaker plassen
- diarree of zweren rondom de anus
- hoesten of kortademigheid

Uw arts zal bloedmonsters nemen om de aantallen neutrofielen in uw bloed te controleren. U krijgt geen Trodelvy toegediend als de neutrofielen op dag 1 of dag 8 van een behandelcyclus onder een bepaald niveau liggen.

Als u ernstige neutropenie heeft, zal uw arts de hoeveelheid geneesmiddel die u krijgt, aanpassen.

Diarree

Zoek dringend medische hulp als u last krijgt van **ernstige diarree** terwijl u Trodelvy krijgt.

Uw Trodelvy-behandeling wordt uitgesteld totdat uw diarree is verbeterd. U krijgt loperamide om uw diarree te behandelen, zolang u geen infectie heeft. Indien nodig, krijgt u ook vocht toegediend.

Uw arts kan u ook medicijnen geven, zoals atropine, om te helpen bij maagkrampen, diarree en overmatig speeksel in de mond vóór uw volgende infusie van de behandeling.

Misselijkheid en overgeven

Dit geneesmiddel kan misselijkheid en overgeven veroorzaken. **Zoek dringend medische hulp** als u last krijgt van hevige **misselijkheid en overgeven** terwijl u Trodelvy krijgt.

Uw arts zal u bepaalde geneesmiddelen geven voorafgaand aan uw kankertherapie en tussen infusiesessies om misselijkheid en overgeven te helpen verlichten. U **krijgt geen** Trodelvy als u **last krijgt van hevig(e) misselijkheid en overgeven** en u krijgt Trodelvy alleen als de klachten onder controle zijn.

Patiënten met het UGT1A1*28-gen

Sommige patiënten hebben meer kans op bepaalde bijwerkingen van het geneesmiddel vanwege hun genetische aanleg. Als u het UGT1A1*28-gen heeft, breekt uw lichaam het geneesmiddel langzamer af. Dit betekent dat de kans groter is dat u bepaalde bijwerkingen krijgt (zoals neutropenie, met of zonder koorts en een laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)) dan degenen die het gen niet hebben. Deze patiënten worden nauwlettend gevolgd door hun arts.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend, als u:

- leverproblemen heeft
- nierproblemen heeft
- een vrouw bent die zwanger kan worden (zie ‘Zwangerschap’, ‘Mannelijke en vrouwelijke anticonceptie’ en ‘Borstvoeding’)
- geneesmiddelen inneemt om andere aandoeningen te behandelen (zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’)
- in het verleden problemen heeft gehad na het krijgen van een infuus.

Terwijl u Trodelvy krijgt toegediend, zal uw arts u nauwlettend controleren op bijwerkingen. Als u last krijgt van ernstige bijwerkingen, kan uw arts u andere geneesmiddelen geven om deze bijwerkingen te behandelen, de hoeveelheid Trodelvy die u krijgt kan worden veranderd of er kan helemaal worden gestopt om u Trodelvy te geven.

Zie rubriek 4 voor een lijst met alle mogelijke bijwerkingen in verband met Trodelvy.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Trodelvy mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen informatie is over hoe het werkt in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trodelvy nog **andere geneesmiddelen**, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort **andere geneesmiddelen** gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Sommige geneesmiddelen kunnen de manier waarop Trodelvy werkt beïnvloeden en kunnen de hoeveelheid werkzame stof van Trodelvy in uw bloed verhogen, waardoor het risico op bijwerkingen wordt verhoogd. Dit zijn:

- **propofol**, toegediend als een verdoving tijdens een operatie;
- **ketoconazol**, gebruikt om schimmelinfecties te behandelen;
- **tyrosinekinaseremmers**, gebruikt voor de behandeling van kanker (geneesmiddelen die eindigen op -nib).

Sommige geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid werkzame stof van Trodelvy in uw bloed verlagen, waardoor de effecten ervan afnemen:

- **carbamazepine** of **fenytoïne**, gebruikt om epilepsie te behandelen;
- **rifampicine**, gebruikt om tuberculose te behandelen;
- **ritonavir** of **tipranavir**, gebruikt om hiv te behandelen.

Zwangerschap

Trodelvy **mag niet worden gebruikt** tijdens de zwangerschap omdat het schadelijk kan zijn voor de baby. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Mannelijke en vrouwelijke anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis Trodelvy.

Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis Trodelvy effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis Trodelvy. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terecht komt en schadelijk kan zijn voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Trodelvy kan uw vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen nadelig beïnvloeden, bijv. duizeligheid, vermoeidheid. Nadat u Trodelvy heeft gekregen, moet u daarom voorzichtig zijn bij het besturen van voertuigen, het gebruiken van gereedschap of het bedienen van machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Trodelvy wordt alleen aan u toegediend door uw arts of een verpleegkundige die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Het is belangrijk dat uw arts of verpleegkundige die gespecialiseerd is in uw zorg heeft bevestigd dat u dit geneesmiddel kunt gebruiken door voorafgaand aan de behandeling een bloedonderzoek uit te voeren.

Geneesmiddelen die worden gegeven vóór de behandeling met Trodelvy

Voordat u Trodelvy krijgt toegediend, krijgt u bepaalde geneesmiddelen om infusiegerelateerde reacties en eventuele misselijkheid en overgeven te helpen stoppen. Uw arts zal beslissen welke geneesmiddelen u nodig heeft en hoeveel u moet innemen.

Hoeveel Trodelvy krijgt u toegediend?

De behandeling voor uw kanker wordt herhaald in cycli van 21 dagen (3 weken). De aanbevolen dosis Trodelvy is **10 mg voor elke kilogram (kg) lichaamsgewicht** aan het begin van elke cyclus (dag 1 van elke cyclus) en dan weer één week later (dag 8 van elke cyclus).

Hoe krijgt u uw geneesmiddel toegediend?

Een arts of verpleegkundige zal het geneesmiddel via een intraveneuze infusie (een druppelinfuus in uw ader) toedienen.

Eerste infusie: uw eerste infusie van het geneesmiddel wordt gedurende 3 uur toegediend.

Tweede en volgende infusies: de andere infusies van het geneesmiddel krijgt u gedurende 1 tot 2 uur toegediend als uw eerste infusie probleemloos verliep.

Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens en gedurende 30 minuten na elke infusie controleren op tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties.

Infusiegerelateerde reacties

Uw arts zal de infusiesnelheid van uw geneesmiddel verlagen als u een ernstige infusiegerelateerde reactie krijgt. Het geneesmiddel wordt gestopt als de infusiegerelateerde reactie levensbedreigend is. Zie rubriek 2.

Dosis van het geneesmiddel bij bijwerkingen

Uw arts kan uw dosis wijzigen of stoppen als u bepaalde bijwerkingen krijgt. Zie rubriek 4.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Aangezien de infusie door uw arts of ander goed opgeleid personeel aan u wordt toegediend, is een overdosis onwaarschijnlijk. Als u per ongeluk te veel geneesmiddel heeft gekregen, zal uw arts u controleren en u zo nodig aanvullende behandeling geven.

Is er een dosis van dit middel overgeslagen?

Als u uw afspraak vergeet of mist, bel dan uw arts of uw behandelcentrum zo snel mogelijk om een nieuwe afspraak te maken. Wacht niet tot uw volgende geplande afspraak. Voor een geheel effectieve behandeling is het erg belangrijk dat er geen dosis wordt overgeslagen.

Als u stopt met de behandeling met dit middel

U mag de therapie niet voortijdig stoppen zonder eerst met uw arts te overleggen.

De behandeling voor borstkanker met Trodelvy vereist meestal een aantal behandelingen. Het aantal infusies dat u krijgt, is afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert. Daarom moet u Trodelvy blijven krijgen, zelfs als u merkt dat uw klachten verbeteren en totdat uw arts beslist dat de behandeling met Trodelvy moet worden stopgezet. Als de behandeling te vroeg wordt gestopt, kunnen uw klachten terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Zoek dringend medische hulp als u een van de volgende zeer vaak voorkomende ernstige bijwerkingen krijgt (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- **Laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)** wat de volgende klachten kan veroorzaken:
 - koorts (een lichaamstemperatuur van 38,5°C of hoger): dit wordt febriele neutropenie genoemd
 - koude rillingen of zweten
 - zere keel, zweren in de mond of tandpijn
 - maagpijn
 - pijn bij de anus of zweren rondom de anus
 - pijn of branderig gevoel bij het plassen of vaker plassen
 - diarree
 - hoesten of kortademigheid
- **Diarree** (zelfs zonder andere tekenen)
- **Overgevoeligheidsreacties (waaronder infusiegerelateerde reacties)** welke de volgende klachten kunnen veroorzaken:
 - gezwollen lippen, tong, ogen, keel of gezicht
 - zwelling of een verhoogde jeukende rode huiduitslag
 - uitbraak van gezwollen, lichtrode bultjes of plaques (galbulten) op de huid die plotseling verschijnen
 - koorts
 - een plotselinge aanval van hevige rillingen, samen met een gevoel van koudheid
 - overmatig zweten
 - piepende ademhaling, beklemmend gevoel op de borst of in de keel, kortademigheid, duizeligheid, gevoel van flauwvallen, ademnood
 - pijn op de borst, hartkloppingen

- **Misselijkheid (nausea), overgeven**

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen worden hieronder genoemd. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als deze ernstig worden.

Zeer vaak (*kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers*)

- branderig gevoel tijdens het plassen en regelmatige en dringende aandrang om te plassen
- hoesten, zere keel, loopneus, hoofdpijn en niezen
- bloedarmoede
- laag aantal witte bloedcellen (lymfocyten of leukocyten)
- verlies van eetlust
- laag kalium- of magnesiumgehalte in het bloed
- hoog glucosegehalte in het bloed
- problemen met slapen
- gevoel van duizeligheid
- verstopping (constipatie), maagpijn
- haaruitval, huiduitslag, jeuk over het hele lichaam
- rugpijn, gewrichtspijn
- moeheid
- gewichtsverlies

Vaak (*kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers*)

- verstopte neus
- pijn in uw gezicht, piepende ademhaling
- griepachtige klachten, herpesinfectie in de mond
- laag fosfaat- of calciumgehalte in het bloed
- angst
- veranderingen in smaakbeleving
- neusbloeding, kortademigheid tijdens inspanning, hoesten met slijm
- ontstoken en pijnlijke mond, pijn in de bovenbuik, brandend maagzuur, opgeblazen buik
- droge huid
- spierpijn in de borst, spierspasmen
- bloed in urine
- koude rillingen
- verhoging van een enzym dat alkalische fosfatase wordt genoemd en abnormale bloedtesten die verband houden met stolling.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Trodelvy wordt bewaard door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek waar u wordt behandeld. De bewaarinstructies zijn als volgt:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Na reconstitutie en verdunning kan de infuuszak met verdunde oplossing, indien niet onmiddellijk gebruikt, maximaal 24 uur in de koelkast (2°C– 8°C), beschermd tegen licht, worden bewaard.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de gereconstitueerde oplossing troebel of verkleurd is.

Trodelyv is een cytotoxisch geneesmiddel. De toepasselijke speciale behandelings- en verwijderingsprocedures moeten worden gevolgd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sacituzumab govitecan. Eén injectieflacon poeder bevat 200 mg sacituzumab govitecan. Na reconstitutie bevat één ml oplossing 10 mg sacituzumab govitecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn 2-(*N*-morfolino)ethaansulfonzuur (MES), polysorbaat 80 en trehalosedihydraat.

Hoe ziet Trodelyv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het geneesmiddel is een gebroken wit tot geelachtig poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en wordt geleverd in een glazen injectieflacon. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Trodelvy is een cytotoxisch geneesmiddel. De van toepassing zijnde speciale instructies en verwijderingsprocedures moeten worden gevolgd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder worden vermeld.

Reconstitutie

- Bereken de benodigde dosis (mg) Trodelvy op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt aan het begin van elke behandelingscyclus (of vaker als het lichaamsgewicht van de patiënt met meer dan 10% is veranderd sinds de vorige toediening).
- Laat het vereiste aantal injectieflacons opwarmen tot kamertemperatuur (20°C – 25°C).
- Injecteer met een steriele spuit langzaam 20 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie in elke injectieflacon. De resulterende concentratie is 10 mg/ml.
- Draai de injectieflacons voorzichtig rond en laat ze maximaal 15 minuten oplossen. Niet schudden. Het product dient vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. De oplossing dient vrij van zichtbare deeltjes, helder en geel te zijn. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet als deze troebel of verkleurd is.
- Gebruik onmiddellijk om een verdunde oplossing voor infusie te bereiden.

Verdunning

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing die nodig is om de juiste dosis te verkrijgen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Bepaal het uiteindelijke volume van de infusieoplossing om de juiste dosis af te geven met een concentratie sacituzumab govitecan van 1,1 mg/ml tot 3,4 mg/ml.
- Zuig een volume van 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie uit de uiteindelijke infuuszak op en gooi het weg; dit volume komt overeen met het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing.
- Zuig de berekende hoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing op uit de injectieflacon(s) met behulp van een injectiespuit. Gooi het ongebruikt product dat achterblijft in de injectieflacon(s) weg.
- Om schuimvorming tot een minimum te beperken, injecteert u langzaam het vereiste volume van de gereconstitueerde oplossing in een infuuszak van polyvinylchloride, polypropyleen of ethyleen/propyleencopolymeer. De inhoud niet schudden.
- Pas, indien nodig, het volume in de infuuszak aan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, om een concentratie van 1,1 mg/ml tot 3,4 mg/ml te verkrijgen (het totale volume mag niet groter zijn dan 500 ml). Er dient alleen 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie te worden gebruikt, aangezien de stabiliteit van het gereconstitueerde product niet is vastgesteld met andere op infusie-gebaseerde oplossingen.
- Verdeel voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 170 kg, de totale dosis Trodelvy gelijkmatig over twee infuuszakken van 500 ml en dien Trodelvy achtereenvolgens toe gedurende 3 uur voor de eerste infusie en gedurende 1-2 uur voor opvolgende infusies.
- Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de infuuszak met verdunde oplossing maximaal 24 uur in de koelkast worden bewaard bij 2°C – 8°C, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Dien na koeling de verdunde oplossing binnen 8 uur toe (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur tot maximaal 25°C.

Toediening

- De infuuszak dient tijdens toediening aan de patiënt te worden afgedekt totdat de dosering is voltooid. Het is niet nodig om tijdens de infusie de infusieslang af te dekken of lichtbeschermende slangen te gebruiken.
- Dien Trodelvy toe als een intraveneuze infusie. Bescherm de infuuszak tegen licht.

- Er kan een infuuspomp worden gebruikt.
- Trodelvy niet mengen of als infusie toedienen met andere geneesmiddelen.
- Spoel na voltooiing van de infusie de intraveneuze lijn door met 20 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.