

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Datroway 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg datopotamab derukstekana. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml datopotamab derukstekana (vidjeti dio 6.6).

Datopotamab derukstekan konjugat je protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) koji sadrži humanizirano anti-TROP2 IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama sisavaca (jajnika kineskog hrčka [engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO]) i kovalentno vezano za DXd, derivat eksatekana i inhibitor topoizomerase I, preko tetrapeptidne poveznice koja se cijepa. Za svaku molekulu protutijela vezane su približno 4 molekule derukstekana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 100 mg sadrži 1,50 mg polisorbata 80 (E 433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do žućkasto bijeli liofilizirani prašak koji izgleda poput kolačića.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak dojke

Datroway je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim HER2-negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR), koji su primili endokrinu terapiju i još najmanje jednu liniju kemoterapije za liječenje uznapredovale bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Datroway mora propisati liječnik i mora se primjenjivati pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Odabir bolesnika

Bolesnike za liječenje neresektabilnog ili metastatskog HR-pozitivnog, HER2-negativnog raka dojke treba odabrati na temelju dokumentiranog HER2-negativnog rezultata procijenjenog *in vitro*

dijagnostičkim medicinskim proizvodom s oznakom CE ako je dostupan, ili drugim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Datroway iznosi 6 mg/kg tjelesne težine (do najviše 540 mg za bolesnike težine ≥ 90 kg), a daje se kao intravenska infuzija jednom svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Premedikacija i profilaktički lijekovi

Prije svake infuzije lijeka Datroway potrebno je razmotriti režim premedikacije koji se sastoji od antihistaminika i paracetamola (s glukokortikoidima ili bez njih) radi sprječavanja reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se također da bolesnici prije infuzije lijeka Datroway i tijekom sljedećih dana prema potrebi prime profilaktičke antiemetičke lijekove (deksametazon s antagonistima 5-HT₃ te druge lijekove, kao što su antagonisti NK1 receptora).

Za profilaktičko liječenje keratitisa i stomatitisa vidjeti dio 4.4.

Prilagodbe doze

Prilagodbe doze zbog reakcija povezanih s infuzijom

Ako bolesnik razvije reakciju povezanu s infuzijom, brzinu infuzije lijeka Datroway treba smanjiti ili infuziju privremeno prekinuti. U slučaju pojave za život opasnih reakcija povezanih s infuzijom, primjenu lijeka Datroway treba trajno obustaviti.

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Liječenje nuspojava može zahtijevati odgodu primjene doze, smanjenje doze ili prestanak liječenja prema smjernicama iz tablica 1 i 2.

Doza lijeka Datroway ne smije se ponovno povećati nakon što je bila smanjena.

Tablica 1: Smanjenje doze zbog nuspojava

Preporučena početna doza	6 mg/kg (do najviše 540 mg za bolesnike težine ≥ 90 kg)
Prvo smanjenje doze	4 mg/kg (do najviše 360 mg za bolesnike težine ≥ 90 kg)
Drugo smanjenje doze	3 mg/kg (do najviše 270 mg za bolesnike težine ≥ 90 kg)

Tablica 2: Prilagodbe doze zbog nuspojava

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis [vidjeti dijelove 4.4 i 4.8]	Asimptomatski IBP/pneumonitis (1. stupnja)	Odgoditi primjenu doze dok se težina nuspojave ne smanji na 0. stupanj [#] , a onda: • ako se povuče u roku od 28 dana od pojave ili prije, zadržati dozu • ako se povuče nakon više od 28 dana od pojave, smanjiti dozu za jednu razinu (vidjeti tablicu 1) • čim se posumnja na IBP/pneumonitis, razmotriti liječenje kortikosteroidima.
	Simptomatski IBP/pneumonitis (2. ili višeg stupnja)	• Trajno obustaviti primjenu lijeka.

Nuspojava	Težina*	Prilagodba doze
		Čim se posumnja na IBP/pneumonitis, odmah započeti liječenje kortikosteroidima.
Keratitis [vidjeti dijelove 4.4 i 4.8]	2. stupnja	Odgoditi primjenu doze dok se težina nuspojave ne smanji na 1. ili niži stupanj, a onda zadržati dozu.
	3. stupnja	Odgoditi primjenu doze dok se težina nuspojave ne smanji na 1. ili niži stupanj, a onda smanjiti dozu za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
	4. stupnja	Trajno obustaviti primjenu lijeka.
Stomatitis [vidjeti dijelove 4.4 i 4.8]	2. stupnja	- Odgoditi primjenu doze dok se težina nuspojave ne smanji na 1. ili niži stupanj. - Kad se to dogodi prvi put, nastaviti s primjenom iste doze. - Ako se ponavlja, razmotriti nastavak liječenja pri smanjenoj razini doze (vidjeti tablicu 1).
	3. stupnja	- Odgoditi primjenu doze dok se težina nuspojave ne smanji na 1. ili niži stupanj. - Nastaviti pri smanjenoj razini doze (vidjeti tablicu 1).
	4. stupnja	Trajno obustaviti primjenu lijeka.

* Prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verzija 5.0.

Težina nuspojave 0. stupnja odnosi se na potpuno povlačenje IBP-a/pneumonitisa, uključujući nestanak radioloških pokazatelja povezanih s aktivnim IBP-om/pneumonitisom. Rezidualni ožiljci ili fibroza nakon oporavka od IBP-a/pneumonitisa ne smatraju se aktivnom bolešću.

Odgođena ili propuštena doza

Ako je planirana doza odgođena ili propuštena, potrebno ju je primijeniti što prije, bez čekanja do sljedećeg planiranog ciklusa. Raspored primjene treba prilagoditi tako da se zadrži 3-tjedni razmak između doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Datroway u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Podaci o primjeni datopotamab derukstekana u bolesnika u dobi od 85 ili više godina su ograničeni.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CLcr] ≥ 30 i < 90 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije preporučena doza lijeka Datroway nije ustanovljena (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku koji su primali datopotamab derukstekan u dozi

od 6 mg/kg zabilježena je veća incidencija ozbiljnih nuspojava u usporedbi s onima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $\leq$ gornje granice normale [GGN] i bilo koja vrijednost aspartat aminotransferaze [AST] $>$ GGN ili ukupni bilirubin > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Zbog ograničenih podataka nije moguće dati preporuku o prilagodbi doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Nema dovoljno podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Stoga je bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Datroway u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Datroway je namijenjen za intravensku primjenu. Lijek mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik i primijeniti ga kao intravensku infuziju. Datroway se ne smije primijeniti kao brza (*push*) ili bolus intravenska injekcija.

Prva infuzija primjenjuje se u trajanju od 90 minuta. Tijekom infuzije i još najmanje 30 minuta nakon primjene početne doze, bolesnika je potrebno promatrati zbog moguće pojave znakova ili simptoma reakcija povezanih s infuzijom.

Ako su se prethodne infuzije dobro podnosile, sljedeće infuzije primjenjuju se u trajanju od 30 minuta. Bolesnike je potrebno promatrati tijekom infuzije i još najmanje 30 minuta nakon infuzije.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži citotoksičnu komponentu koja je kovalentno vezana na monoklonsko protutijelo (vidjeti posebne postupke pri rukovanju i zbrinjavanju lijeka u dijelu 6.6).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

U bolesnika liječenih lijekom Datroway zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP), uključujući pneumonitis (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su i smrtni ishodi.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave kašalj, dispneju, vrućicu i/ili svaki respiratorni simptom koji je nov ili se pogoršava. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma IBP-a/pneumonitisa. Znakovi IBP-a/pneumonitisa moraju se odmah istražiti. U bolesnika sa sumnjom na IBP/pneumonitis treba provesti radiografsko oslikavanje. Potrebno je razmotriti

savjetovanje s pulmologom. U slučaju asimptomatskog IBP-a/pneumonitisa (1. stupnja), potrebno je razmotriti liječenje kortikosteroidima (npr. $\geq 0,5$ mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta). Primjenu lijeka Datroway treba odgoditi do poboljšanja na 0. stupanj, a zatim se može nastaviti s primjenom prema uputama u tablici 2 (vidjeti dio 4.2). U slučaju simptomatskog IBP-a/pneumonitisa (2. ili višeg stupnja), potrebno je odmah započeti sistemsko liječenje kortikosteroidima (npr. ≥ 1 mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalenta) i nastaviti tijekom najmanje 14 dana, a nakon toga postupno smanjivati dozu tijekom najmanje 4 tjedna. Primjenu lijeka Datroway treba trajno obustaviti u bolesnika kojima je dijagnosticiran simptomatski IBP/pneumonitis (2. ili višeg stupnja) (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s IBP-om/pneumonitisom u anamnezi mogu imati povećan rizik od razvoja IBP-a/pneumonitisa, pa ih je potrebno pažljivo pratiti.

Keratitis

Datroway može uzrokovati nuspojave na površini oka, uključujući keratitis. Znakovi i simptomi keratitisa mogu uključivati suho oko, pojačano suzenje, fotofobiju i štetne promjene vida (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima treba savjetovati da za profilaksu primjenjuju kapi za ovlaživanje oka bez konzervansa nekoliko puta dnevno. Bolesnicima treba savjetovati da izbjegavaju nošenje kontaktnih leća osim ako je to prema uputi oftalmologa. U slučaju da im se pojave novi ili pogoršaju postojeći znakovi i simptomi koji bi mogli upućivati na keratitis, bolesnike treba odmah uputiti na odgovarajući oftalmološki pregled. Keratitis je potrebno pratiti, a ako se dijagnoza potvrdi, primjenu lijeka Datroway treba odgoditi, smanjiti dozu ili liječenje trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s klinički značajnom bolesti rožnice bili su isključeni iz ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Bolesnike s otprije postojećim keratitisom treba pažljivo pratiti.

Stomatitis

U bolesnika liječenih lijekom Datroway prijavljeni su slučajevi stomatitisa, uključujući ranice u ustima i oralni mukozitis (vidjeti dio 4.8).

Osim održavanja dobre oralne higijene, kad se započne liječenje lijekom Datroway i tijekom liječenja preporučuje se svakodnevna upotreba otopine za ispiranje usta koja sadrži steroide (npr. oralna otopina deksametazona od 0,1 mg/ml 4 puta na dan ili sličan režim ispiranja usta otopinom za ispiranje usta koja sadrži steroide) za profilaksu i liječenje. Kada je klinički indicirano, može se razmotriti primjena antimikotika u skladu s nacionalnim smjernicama. Ako profilaktička otopina za ispiranje usta sa steroidima nije dostupna, preporučuje se upotreba blagih otopina za ispiranje usta (npr. bezalkoholna otopina za ispiranje usta i/ili otopina za ispiranje usta koja sadrži bikarbonat) u skladu s nacionalnim smjernicama. Tijekom primjene infuzije može se razmotriti i držanje kockica leda ili hladne vode u ustima. Ako se pojavi stomatitis, može se povećati učestalost primjene otopine za ispiranje usta i/ili primijeniti druge topikalne terapije. Na temelju težine nuspojave, dozu je potrebno odgoditi, smanjiti ili trajno obustaviti primjenu lijeka Datroway (vidjeti dio 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Na temelju nalaza u životinja i njegovog mehanizma djelovanja, inhibitor topoizomerase I, koji je komponenta lijeka Datroway, može uzrokovati embriofetalna oštećenja ako se primjenjuje trudnicama.

Prije početka primjene lijeka Datroway u žena reproduktivne dobi potrebno je isključiti trudnoću. Bolesnicu treba upoznati s mogućim rizicima za fetus. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Datroway. Muškim bolesnicima čije su partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Datroway i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Datroway (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije

Za bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije podaci su ograničeni. Budući da su metabolizam i izlučivanje putem žuči glavni putevi eliminacije inhibitora topoizomerase I, DXd-a, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije Datroway se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S datopotamab derukstekanom nisu provedena klinička ispitivanja interakcija. Međutim, klinička ispitivanja interakcija lijekova provedena su s trastuzumab derukstekanom (T-DXd), koji sadrži istu aktivnu komponentu DXd (engl. *payload*) kao Datroway. Na vrijednost $C_{\max}$ DXd-a nije utjecao ritonavir (inhibitor CYP3A4 i prijenosnika OATP1B1 i 1B3) ni itraconazol (inhibitor CYP3A4). Oba inhibitora povećala su AUC (površina ispod krivulje [engl. *area under the curve*]) za 1,2 puta, što se ne smatra klinički značajnim. Stoga inhibitori CYP3A4, OATP1B1 i OATP1B3 najvjerojatnije neće imati klinički značajan učinak na farmakokinetiku derukstekana oslobođenog iz datopotamab derukstekana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Prije početka primjene lijeka Datroway u žena reproduktivne dobi potrebno je isključiti trudnoću.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Datroway i još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze.

Muškarci čije su partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Datroway i još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Datroway u trudnica. Međutim, na temelju nalaza u životinja i njegovog mehanizma djelovanja, od DXd-a, inhibitora topoizomerase I, može se očekivati da će uzrokovati embriofetalna oštećenja ako se primjenjuje trudnicama (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Datroway tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Bolesnice treba upoznati s mogućim rizicima za fetus prije nego što zatrudne i upozoriti da se u slučaju trudnoće odmah obrate liječniku.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se datopotamab derukstekan u majčino mlijeko. Ljudski IgG izlučuje se u majčino mlijeko. Zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava u dojene djece, dojenje je potrebno prekinuti prije nego što se započne liječenje lijekom Datroway. S dojenjem se može početi 1 mjesec nakon završenog liječenja.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učinku datopotamab derukstekana na plodnost u ljudi. Na temelju rezultata ispitivanja toksičnosti na životinjama, Datroway može negativno utjecati na mušku i žensku reproduktivnu funkciju i plodnost (vidjeti dio 5.3).

Prije početka liječenja i muškarci i žene trebaju potražiti savjet o očuvanju plodnosti. Nije poznato nalaze li se datopotamab derukstekan ili njegovi metaboliti u sjemenjnoj tekućini. Muški bolesnici ne smiju zamrzavati ni donirati spermu tijekom razdoblja liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Datroway. Bolesnice ne smiju donirati jajne stanice niti ih pohraniti za vlastitu upotrebu tijekom razdoblja liječenja i još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Datroway.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Datroway može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati oprez za vrijeme upravljanja vozilima ili rada strojevima u slučaju da tijekom liječenja lijekom Datroway osjete umor ili promjene vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Objedinjeni sigurnosni profil procijenjen je na temelju podataka dobivenih iz dva klinička ispitivanja provedena u 443 bolesnika koja su primala Datroway u dozi od 6 mg/kg tjelesne težine za liječenje raka dojke. U tom skupu podataka, medijan izloženosti lijeku Datroway iznosio je 6,2 mjeseca (raspon: od 0,7 do 28,5 mjeseci).

Najčešće nuspojave bile su stomatitis (64,8 %), mučnina (57,6 %), umor (42,7 %), alopecija (37,2 %), konstipacija (33,0 %), povraćanje (26,0 %), suho oko (25,5 %), COVID-19 (17,8 %), keratitis (17,8 %), anemija (17,2 %), smanjen apetit (16,3 %), povišena vrijednost AST-a (16,0 %), osip (15,3 %), dijareja (12,9 %), neutropenija (12,0 %) i povišena vrijednost alanin aminotransferaze (ALT) (10,4 %).

Najčešće nuspojave 3./4. stupnja bile su stomatitis (7,9 %), umor (4,3 %), anemija (3,2 %), povišena vrijednost AST-a (2,7 %), povraćanje (1,6 %), povišena vrijednost ALT-a (1,6 %), mučnina (1,4 %), infekcija mokraćnog sustava (1,4 %), COVID-19 (1,1 %), smanjen apetit (1,1 %), neutropenija (1,1 %) i pneumonija (1,1 %). Nuspojave 5. stupnja pojavile su se u 0,7 % bolesnika i odnosile su se na IBP/pneumonitis, dispneju i sepsu.

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su COVID-19 (1,4 %), infekcija mokraćnog sustava (1,1 %), IBP/pneumonitis (1,1 %) i sepsa (1,1 %).

Učestalost prestanka liječenja zbog nuspojava iznosila je 3,6 %. Najčešća ozbiljna nuspojava koja je dovela do prestanka liječenja bio je IBP/pneumonitis (2,0 %). Učestalost smanjenja doze zbog nuspojava iznosila je 21,0 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su stomatitis (12,9 %), umor (3,2 %), mučnina (1,8 %) i keratitis (1,4 %). Učestalost privremenog prekida primjene doze zbog nuspojava iznosila je 19,6 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze bile su stomatitis (5,2 %), COVID-19 (4,1 %), umor (2,3 %), IBP/pneumonitis (1,6 %), pneumonija (1,6 %), keratitis (1,4 %) i reakcija povezana s infuzijom (1,1 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 3 prikazane su nuspojave prijavljene uz lijek Datroway. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, pri čemu dio događaja za nuspojavu može imati uzroke koji se ne odnose na datopotamab derukstekan, kao što su bolest, drugi lijekovi ili nepovezani uzroci. Težina nuspojava lijeka procijenjena je na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) prema kojima se težina nuspojava definira po stupnjevima kako slijedi: 1. stupanj = blaga, 2. stupanj = umjereno teška, 3. stupanj = teška, 4. stupanj = opasna za život i 5. stupanj = smrt.

Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato

(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika liječenih datopotamab derukstekanom u dozi od 6 mg/kg

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije		
	vrlo često	COVID-19 ^a
	često	infekcija mokraćnog sustava, pneumonija ^b , sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	vrlo često	anemija, neutropenija ^c
	često	leukopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	vrlo često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava		
	često	disgeuzija
Poremećaji oka		
	vrlo često	keratitis ^d , suho oko
	često	konjunktivitis ^e , zamućen vid, pojačano suzenje, blefaritis, disfunkcija Meibomove žlijezde, fotofobija
	manje često	oštećenje vida
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	često	IBP/pneumonitis ^f , dispneja
Poremećaji probavnog sustava		
	vrlo često	stomatitis ^g , povraćanje, mučnina, dijareja, konstipacija
	često	suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	vrlo često	alopecija, osip ^h
	često	pruritus, suha koža, hiperpigmentacija kože ⁱ , madaroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	vrlo često	umor ^j
Pretrage		
	vrlo često	povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alanin aminotransferaze
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		
	često	reakcija povezana s infuzijom ^k

^a Uključuje COVID-19, pneumoniju izazvanu bolešću COVID-19, pozitivan test na SARS-CoV-2.

^b Uključuje pneumoniju, infekciju donjeg dišnog sustava i gljivičnu infekciju donjeg dišnog sustava.

^c Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^d Uključuje keratitis, točkasti keratitis i ulcerozni keratitis.

^e Uključuje konjunktivitis, poremećaj konjunktive, hiperemiju konjunktive i iritaciju konjunktive.

^f Uključuje intersticijsku bolest pluća i pneumonitis.

^g Uključuje stomatitis, aftozni ulkus, glositis, ulceraciju u ustima, odinofagiju, oralnu bol, orofaringealnu bol i upalu ždrijela.

^h Uključuje osip, eritematozni osip, makulopapularni osip i pruritički osip.

ⁱ Uključuje hiperpigmentaciju kože i promjenu boje kože.

^j Uključuje umor i asteniju.

^k Reakcija povezana s infuzijom uključuje bilo koju reakciju (reakciju povezanu s infuzijom, pruritus i osip) koja je nastala u istom danu kad je primijenjena infuzija lijeka Datroway.

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

IBP/pneumonitis se razvio u 4,7 % bolesnika u populaciji bolesnika s rakom dojke liječenih lijekom Datroway u dozi od 6 mg/kg, pri čemu je 3,6 % bilo ocijenjeno prema neovisnoj procjeni kao IBP/pneumonitis povezan s lijekom. U većini slučajeva to je bio IBP/pneumonitis 1. stupnja (2,9 %). Događaji 2. stupnja zabilježeni su u 0,9 % bolesnika, a događaji 3. stupnja također u 0,9 % bolesnika. Događaji ocijenjeni kao događaji povezani s lijekom 5. stupnja zabilježeni su u 0,2 % bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je 5,8 mjeseci (raspon: od 1,1 do 10,8).

Nuspojave na površini oka

Nuspojave na površini oka zabilježene su u 49,0 % bolesnika u populaciji bolesnika liječenih lijekom Datroway, pri čemu su u 35,0 % bolesnika nuspojave bile 1. stupnja, u 12,2 % su bile 2. stupnja, a u 1,8 % bolesnika su bile 3. stupnja. U populaciji bolesnika liječenih lijekom Datroway, keratitis je zabilježen u 17,8 % bolesnika, pri čemu je 13,3 % imalo keratitis 1. stupnja, 3,6 % keratitis 2. stupnja, a 0,9 % keratitis 3. stupnja. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je 4,1 mjesec (raspon: od 0 do 23,2). Do prestanka primjene lijeka zbog keratitisa došlo je u 0,5 % bolesnika.

Stomatitis

U populaciji bolesnika liječenih lijekom Datroway, stomatitis je zabilježen u 64,8 % bolesnika, pri čemu je 29,3 % bolesnika imalo stomatitis 1. stupnja, 27,5 % 2. stupnja i 7,9 % 3. stupnja. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je 0,6 mjeseci (raspon: od 0,03 do 12,2). Do prestanka primjene lijeka zbog stomatitisa došlo je u 0,5 % bolesnika.

Hematološki događaji

U ispitivanju TROPION-Breast01 neutropenija je zabilježena u 11,7 % bolesnika liječenih lijekom Datroway (1,1 % je bilo ≥ 3 . stupnja). Leukopenija je zabilježena u 3,6 % bolesnika liječenih lijekom Datroway (nijedna nije bila ≥ 3 . stupnja). Faktor stimulacije rasta kolonija primijenjen je u 2,7 % bolesnika liječenih lijekom Datroway.

Starije osobe

Od 443 bolesnika s rakom dojke liječena lijekom Datroway u dozi od 6 mg/kg, 23,3 % je bilo u dobi od 65 ili više godina, dok je 4,7 % bilo u dobi od 75 ili više godina. Zbog ograničenih podataka nije moguće utvrditi sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 85 ili više godina.

U bolesnika u dobi od 65 ili više godina zabilježen je brojčano manji udio nuspojava 3./4. stupnja (24,3 % naspram 25,0 %) i brojčano veći udio ozbiljnih nuspojava (9,7 % naspram 6,8 %) te nuspojava koje su dovele do prestanka primjene lijeka (3,9 % naspram 3,5 %) u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Trenutačno nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja. Primjena doze više od indicirane može povećati rizik od nuspojava. Liječnici se trebaju pridržavati općih potpornih mjera i uvesti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, ATK oznaka: L01FX35

Mehanizam djelovanja

Datopotamab derukstekan je konjugat protutijela usmjerenog na TROP2 i lijeka. Protutijelo je humanizirani anti-TROP2 IgG1 spojen na derukstekan, inhibitor topoizomerase I (DXd) vezan tetrapeptidnom poveznicom koja se cijepa (engl. *cleavable linker*). Konjugat protutijela i lijeka stabilan je u plazmi. Protutijelo se veže na TROP2 eksprimiran na površini određenih tumorskih stanica. Nakon vezanja, datopotamab derukstekan se internalizira u stanice tumora. Zatim slijedi oslobađanje DXd-a koje dovodi do oštećenja DNA i apoptotske smrti stanica (apoptoze) putem inhibicije topoizomerase I. Datopotamab derukstekan može pokazivati i indirektnu citotoksičnost, kao što je pokazano *in vitro*, putem mehanizama stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), stanične fagocitoze ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADPC) i citotoksičnosti DXd-a protiv tumorskih stanica koje eksprimiraju TROP2 i susjednih stanica (engl. *bystander cytotoxicity*).

Farmakodinamički učinci

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Tijekom medijana razdoblja liječenja od 5,5 mjeseci, u svim kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) i rakom dojke liječenih lijekom Datroway u dozi od 6 mg/kg, incidencija protutijela na datopotamab derukstekan iznosila je 16 % (146 od ukupno 912 bolesnika), a incidencija neutralizirajućih protutijela na datopotamab derukstekan iznosila je 2,5 % (23 od ukupno 912 bolesnika). Nije bilo vidljivog učinka protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) na farmakokinetiku ili učinkovitost datopotamab derukstekana. Nije opažen klinički značajan utjecaj na sigurnost primjene datopotamab derukstekana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

HR+/HER2- rak dojke

TROPION-Breast01 (NCT05104866)

Djelotvornost lijeka Datroway ocijenjena je u ispitivanju TROPION-Breast01, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju provedenom u 732 bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim HR-pozitivnim, HER2-negativnim (IHC 0, IHC1+ ili IHC2+/ISH-) rakom dojke. Bolesnici su morali pokazivati progresiju bolesti i biti neprikladni za endokrinu terapiju. Bolesnici su prethodno morali primiti 1 do 2 linije kemoterapije za liječenje neresektabilne ili metastatske bolesti. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s klinički neaktivnim metastazama mozga. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa koji je trebalo liječiti steroidima, trenutno prisutnim IBP-om/pneumonitisom ili klinički značajnom srčanom, plućnom bolesti ili bolesti rožnice na probiru. Iz ispitivanja su bili isključeni i bolesnici s funkcionalnim statusom prema kriterijima Istočne kooperativne skupine za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) > 1.

Ukupno su 732 bolesnika randomizirana u omjeru 1 : 1 u skupine od kojih je jedna primala Datroway u dozi od 6 mg/kg (N = 365) intravenskom infuzijom svaka 3 tjedna, a druga kemoterapiju po izboru liječnika (N = 367, eribulin 59,9 %, kapecitabin 20,7 %, vinorelbin 10,4 % ili gemcitabin 9,0 %) do pojave neprihvatljive toksičnosti ili progresije bolesti. Randomizacija je stratificirana prema prethodnim linijama kemoterapije (jedna ili dvije), prijašnjem liječenju inhibitorom CDK4/6 („da” ili

„ne”) i geografskoj regiji (Sjedinjene Američke Države, Kanada, Europa ili ostatak svijeta). Snimanje (slikovna pretraga) tumora provodilo se svakih 6 tjedana do progresije bolesti.

Dvije primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *blinded independent central review*, BICR) na temelju kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda bile su stopa potvrđenih objektivnih odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične u obje liječene skupine. Medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon od 28 do 86 godina); 22,3 % bilo je u dobi ≥ 65 godina, 98,8 % bile su žene; 47,8 % bili su bijelci, 1,5 % crnci ili Afroamerikanci, 40,7 % azijati, a 11,3 % Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci; 57 % je imalo ECOG funkcionalni status 0, a 42,3 % ECOG funkcionalni status 1; 97,3 % je imalo visceralnu bolest, 71,9 % metastaze na jetri, a 7,9 % stabilne metastaze na mozgu na početku ispitivanja u vrijeme randomizacije.

60,2 % bolesnika prethodno je primilo endokrinu terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja, 88,5 % prethodno je primilo endokrinu terapiju za liječenje neresektabilne ili metastatske bolesti, a svi su bolesnici prethodno primili kemoterapijske protokole za liječenje neresektabilne ili metastatske bolesti. Sveukupno, 80,7 % bolesnika prethodno je primalo taksane, a 63,8 % prethodno je primalo antracikline. Za liječenje neresektabilne ili metastatske bolesti 62 % bolesnika primilo je prethodno 1 kemoterapijski protokol, a 37,7 % bolesnika primilo je prethodno 2 kemoterapijska protokola. Inhibitorom CDK4/6 prethodno je liječeno 82,5 % bolesnika.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 4 i na slikama 1 i 2.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju TROPION-Breast01

Parametar djelotvornosti	Datroway (N = 365)	Kemoterapija (N = 367)
Preživljenje bez progresije bolesti prema BICR-u ^a		
Broj događaja (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,63 (0,52; 0,76)	
p-vrijednost ^b	< 0,0001	
Ukupno preživljenje ^{c, d}		
Broj događaja (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Omjer hazarda (95 % CI)	1,01 (0,83; 1,22)	
p-vrijednost ^e	0,9445	
Stopa objektivnog odgovora prema BICR-u ^{a, f}		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95 % CI	31,4; 41,3	18,6; 27,2
Trajanje odgovora prema BICR-u ^{a, f}		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

^a Datum prestanka prikupljanja podataka: 17. srpnja 2023.

^b Unaprijed definirana granica p-vrijednosti bila je 0,01.

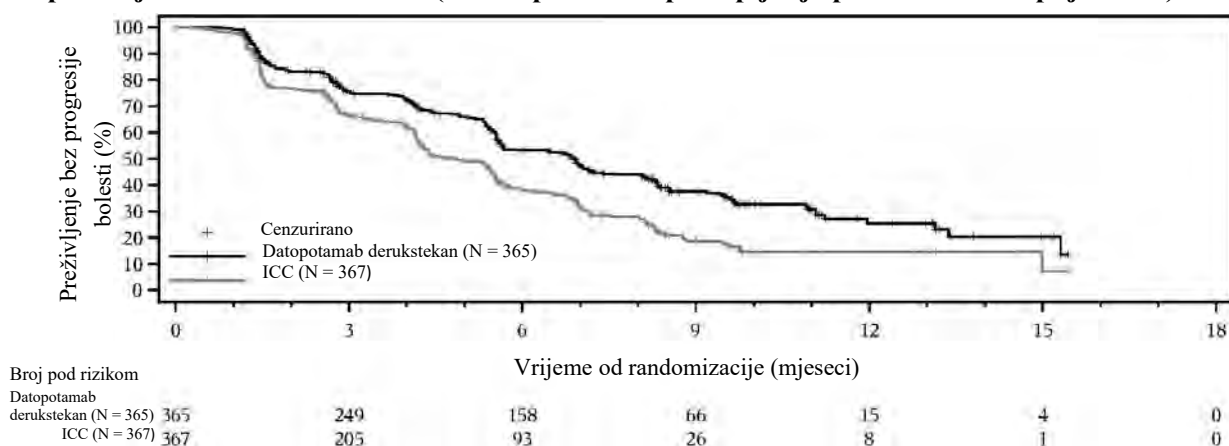
^c Datum prestanka prikupljanja podataka: 24. srpnja 2024.

^d Od bolesnika u skupini liječenoj datopotamab derukstekanom i skupini liječenoj kemoterapijom po izboru liječnika (engl. *Investigator's choice of chemotherapy*, ICC), njih 12,3 % odnosno 24,0 % liječeno je kasnije, nakon obustavljenog trenutnog liječenja, trastuzumab derukstekanom i/ili sacituzumab govitekanom.

^e Unaprijed definirana granica p-vrijednosti bila je 0,0403.

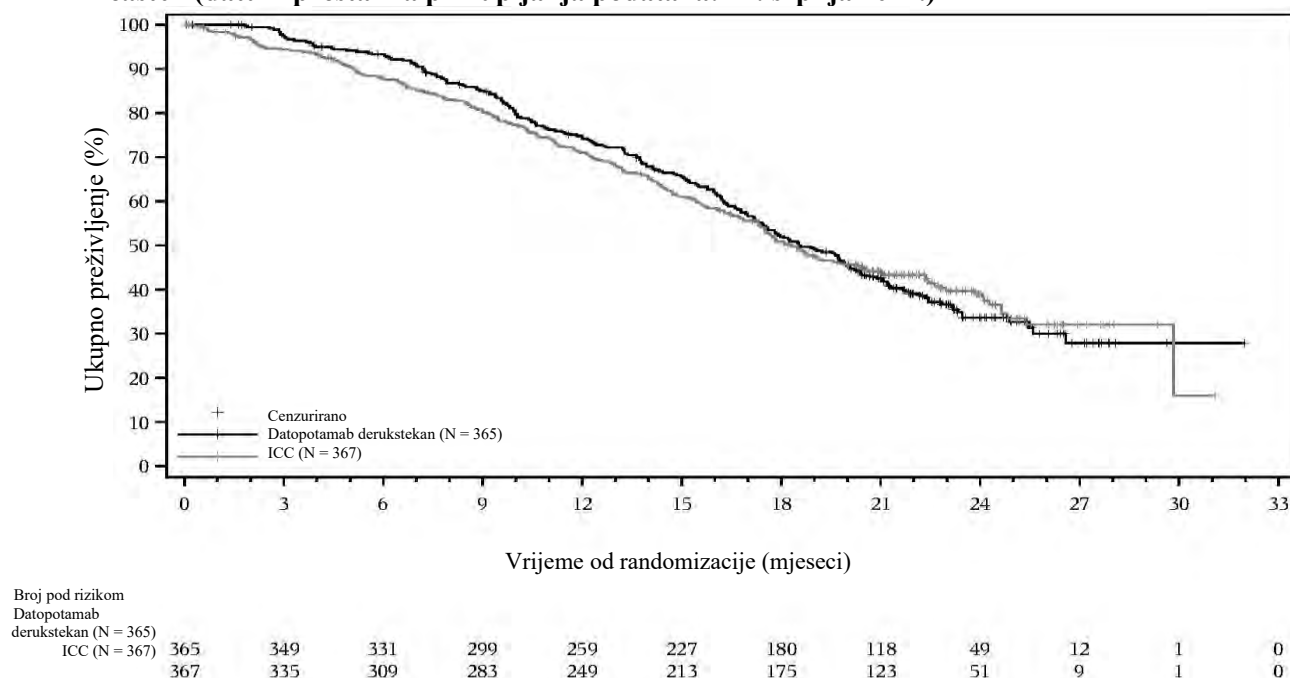
^f Mjere ishoda analizirane su deskriptivno.

Slika 1: Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije bolesti (PFS) prema BICR-u u ispitivanju TROPION-Breast01 (datum prestanka prikupljanja podataka: 17. srpnja 2023.)



Poboljšanje PFS-a prema BICR-u podudaralo se u unaprijed definiranim podskupinama bolesnika, uključujući geografsku regiju, prethodnu primjenu inhibitora CDK4/6 i prethodnu liniju terapije.

Slika 2: Kaplan-Meierov dijagram konačnog ukupnog preživljenja u ispitivanju TROPION-Breast01 (datum prestanka prikupljanja podataka: 24. srpnja 2024.)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Datroway u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika datopotamab derukstekana ocijenjena je u 729 bolesnika.

Pri preporučenom doziranju lijeka Datroway, geometrijska sredina (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) C_{max} datopotamab derukstekana i DXd-a iznosila je 154 µg/ml (20,3 %) odnosno 2,82 ng/ml (58,1 %), a nakon prve doze u 1. ciklusu vrijednost AUC-a (površina

ispod krivulje odnosa koncentracije lijeka u plazmi i vremena) datopotamab derukstekana i DXd-a iznosila je 671 $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ (31,4 %) odnosno 18,5 $\text{ng}\cdot\text{dan}/\text{ml}$ (42,6 %).

Distribucija

Volumen distribucije datopotamab derukstekana u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 3,52 l. *In vitro*, u rasponu koncentracija od 10 ng/ml do 100 ng/ml , srednja vrijednost vezanja DXd-a za proteine ljudske plazme iznosila je od 96,8 do 98,0 %, a omjer koncentracije DXd-a u krvi i plazmi iznosio je 0,59 – 0,62.

Biotransformacija

Lizosomski enzimi u stanici cijepaju datopotamab derukstekan i oslobađa se DXd. Očekuje se da će humanizirano monoklonsko protutijelo TROP2 IgG1 biti razgrađeno u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na isti način kao i endogeni IgG. *In vitro* ispitivanja metabolizma u mikrosomima ljudske jetre ukazuju na to da se DXd primarno metabolizira oksidativnim putevima preko CYP3A4 i da ne podliježe značajnom metabolizmu putem enzima UGT ili drugih CYP enzima.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene datopotamab derukstekana bolesnicima, klirens datopotamab derukstekana procijenjen je na 0,57 l na dan. Medijan poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) datopotamab derukstekana iznosio je 4,82 dana, a prividni medijan $t_{1/2}$ oslobođenog DXd-a iznosio je približno 5,50 dana. *In vitro*, DXd je bio supstrat prijenosnika P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 i BCRP. Izlučivanje DXd-a nije ispitano u ljudi.

In vitro interakcije

Učinci lijeka Datroway na farmakokinetiku drugih lijekova

In vitro ispitivanja ukazuju na to da DXd ne inhibira i ne inducira glavne enzime CYP450 uključujući CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da DXd ne inhibira prijenosnike OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ili BSEP.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku lijeka Datroway

In vitro, DXd je bio supstrat prijenosnika P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 i BCRP. Ne očekuje se klinički značajna interakcija s lijekovima koji su inhibitori prijenosnika MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 ili BCRP (vidjeti dio 4.5).

Linearnost/nelinearnost

Izloženost datopotamab derukstekanu i oslobođenom DXd-u nakon intravenske primjene povećala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 4 mg/kg do 10 mg/kg (približno 0,7 do 1,7 puta preporučena doza). Kod primjene doze od 6 mg/kg nije opažena akumulacija datopotamab derukstekana između 1. i 3. ciklusa.

Posebne populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob (od 26 do 86 godina), rasa, geografska regija i spol nisu imali klinički značajan učinak na izloženost datopotamab derukstekanu ili DXd-u. Srednja vrijednost volumena distribucije i klirensa datopotamab derukstekana i DXd-a povećava se s povećanjem tjelesne težine (od 35,6 kg do 156 kg). To se smatra klinički značajnim. Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj oštećenja bubrežne funkcije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključila bolesnike s blagim do umjerenim ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 30$ i < 90 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjene pomoću Cockcroft-Gaultove formule), blago do umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku datopotamab derukstekana ili DXd-a u usporedbi s normalnom bubrežnom funkcijom ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj oštećenja jetrene funkcije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključila bolesnike s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $\leq$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a $>$ GGN ili ukupni bilirubin > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a), blago oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku datopotamab derukstekana ili DXd-a u usporedbi s normalnom jetrenom funkcijom. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a) nije moguće donijeti zaključak zbog ograničenih podataka. Nema dovoljno podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Stoga je bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Nakon primjene datopotamab derukstekana u životinja, opaženi su toksični učinci u limfnim i krvotvornim organima, crijevima, bubrezima, muškom i ženskom reproduktivnom sustavu, plućima, koži, oku (rožnici), jetri i sjekutićima pri razinama izloženosti inhibitoru topoizomerase I nižim od kliničke izloženosti u plazmi. U tih su životinja razine izloženosti konjugatu protutijela i lijeka (ADC) bile slične ili više od kliničke izloženosti u plazmi.

Genotoksičnost

DXd je bio klastogen i u *in vivo* mikronukleus testu na koštanoj srži štakora i u *in vitro* testu aberacije kromosoma na plućima kineskog hrčka.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s datopotamab derukstekanom.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj datopotamab derukstekana na plodnost. Na temelju rezultata ispitivanja toksičnosti na štakorima, datopotamab derukstekan u dozi od 200 mg/kg (približno 29 puta većoj od preporučene doze u ljudi od 6 mg/kg na temelju AUC-a) može negativno utjecati na mušku i žensku reproduktivnu funkciju i plodnost pri razinama izloženosti inhibitoru topoizomerase I nižim od kliničke izloženosti u plazmi. Toksični učinci na muški reproduktivni sustav zahvaćaju testis (degeneracija sjemenskog epitela i atrofija sjemenih kanalića) i epididimis (nekroza pojedinačnih stanica epitela duktusa, ostaci stanica u duktusu i smanjen broj spermatozoida u duktusu), te se nisu povukli nakon 8 tjedana od prestanka liječenja, osim u slučaju nekroze pojedinačnih stanica epitela duktusa. Učinci na žensku plodnost, uključujući porast broja atretničnih folikula u jajnicima i nekrozu pojedinačnih epitelnih stanica sluznice u rodnicima, mogu biti reverzibilni.

S datopotamab derukstekanom nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti. Na temelju rezultata ispitivanja opće toksičnosti u životinja, datopotamab derukstekan i DXd bili su

toksični za stanice koje se brzo dijele (testisi), a DXd je bio genotoksičan, što upućuje na to da ima embriotoksični i teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
saharoza
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Za rekonstituciju ili razrjeđivanje ne smije se upotrijebiti otopina natrijeva klorida za infuziju jer može uzrokovati stvaranje čestica.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni u razdoblju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Razrijeđena otopina

Preporučuje se odmah primijeniti razrijeđenu otopinu. Ako se ne primijeni odmah, razrijeđena otopina se može čuvati na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) do 4 sata ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata, uključujući primjenu i infuziju, zaštićena od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Datroway se isporučuje u bočici od smeđeg borosilikatnog stakla tipa 1 volumena 10 ml koja je nepropusno zatvorena čepom od butilne gume obloženim fluornom smolom i aluminijskim prstenom s plavom polipropilenskom *flip-off* kapicom.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Datroway sadrži citotoksičnu komponentu i mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova. Treba se pridržavati odgovarajućih postupaka za pravilnu pripremu, rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih i citotoksičnih lijekova.

U sljedećim postupcima rekonstitucije i razrjeđivanja treba primijeniti odgovarajuće aseptične tehnike.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte lijek neposredno prije razrjeđivanja.
- Za cjelokupnu dozu može biti potrebno više od jedne bočice. Izračunajte dozu (mg), ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Datroway i potreban broj bočica lijeka Datroway (vidjeti dio 4.2).
- Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od 100 mg tako što ćete u bočicu pomoću sterilne štrcaljke polako uštrcati 5 ml vode za injekcije kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.
- S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je u trajanju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Čuvajte bočice s rekonstituiranim lijekom Datroway u hladnjaku, na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićene od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Razrjeđivanje

- Iz bočice(a) izvucite izračunanu količinu lijeka pomoću sterilne štrcaljke. Provjerite da rekonstituirana otopina ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svijetlo žuta. Nemojte je primijeniti ako sadrži vidljive čestice, ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Razrijedite izračunani volumen rekonstituiranog lijeka Datroway u infuzijskoj vrećici koja sadrži 100 ml 5 %-tne otopine glukoze. Nemojte upotrijebiti otopinu natrijeva klorida (vidjeti dio 6.2). Preporučuje se infuzijska vrećica izrađena od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliolefina (polipropilena (PP) ili etilen-propilen kopolimera).
- Pažljivim preokretanjem infuzijske vrećice temeljito promiješajte otopinu. Nemojte tresti vrećicu.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Ako se ne upotrijebi odmah, čuvajte je na sobnoj temperaturi (≤ 25 °C) do 4 sata uključujući vrijeme pripreme i infuzije, ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata, zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Bacite neiskorišteni lijek koji je nakon primjene preostao u bočici.

Primjena

- Ako se pripremljenu otopinu za infuziju čuvalo u hladnjaku (2 °C – 8 °C), preporučuje se pustiti da otopina postigne sobnu temperaturu prije primjene, zaštićena od svjetlosti.
- Primijenite lijek Datroway kao intravensku infuziju samo kroz infuzijsku liniju i set za infuziju izrađen od PVC-a, polibutadiena (PBD) ili polietilena niske gustoće (LDPE).
- Primijenite lijek Datroway uz primjenu ugrađenog (*in-line*) filtra veličine pora od 0,2 μ m izrađenog od poli(tetrafluoroetilena) (PTFE), poli(etersulfona) (PES) ili najlona 66.
- Nemojte primijeniti lijek kao brzu (*push*) ili bolus intravensku injekciju (vidjeti dio 4.2).
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte miješati Datroway s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.

Zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1915/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. travnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

Daiichi Sankyo Co. Ltd.
Onahama Plant
389-4 Aza Otsurugi, Izumimachi Shimogawa, Iwaki
Fukushima 971-8183
Japan

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

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

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

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Datroway 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
datopotamab derukstekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg datopotamab derukstekana.
Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml datopotamab derukstekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbat 80 (E 433).
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1915/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Datroway 100 mg prašak za koncentrat
datopotamab derukstekan
za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Datroway 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju datopotamab derukstekan

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Datroway i za što se koristi

Datroway je lijek koji sadrži djelatnu tvar datopotamab derukstekan.

Datroway se koristi za liječenje odraslih kojima je dijagnosticirana vrsta raka dojke koji se naziva rak dojke pozitivan na hormonski receptor (HR+) i negativan na receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2-). Koristi se kad se rak proširio na druge dijelove tijela (metastatski) ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom (neresektabilni) u bolesnika koji su primili hormonsku terapiju i najmanje jednu dodatnu terapiju za liječenje neresektabilnog ili metastatskog raka.

Jedan dio lijeka čini monoklonsko protutijelo (datopotamab), a ono se veže specifično za stanice s proteinom TROP2 koji je na površini stanica raka dojke koje ga izražavaju prisutan u velikom broju. Drugi djelatni dio lijeka Datroway čini derukstekan (DXd), tvar koja može ubiti stanice raka. Nakon što se lijek veže za stanice raka koje izražavaju TROP2, DXd ulazi u stanice i ubija ih.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Datroway

Ne smijete primiti Datroway

- ako ste alergični na datopotamab derukstekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni jeste li alergični, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Datroway.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Datroway ili tijekom liječenja:

- ako kašljete, osjećate nedostatak zraka, imate vrućicu ili druge probleme s disanjem koji su novi ili se pogoršavaju. To mogu biti simptomi ozbiljne i potencijalno smrtonosne bolesti pluća koja se naziva intersticijska bolest pluća. Bolest pluća u povijesti bolesti može povećati rizik od razvoja intersticijske bolesti pluća. Liječnik će Vam možda morati kontrolirati pluća dok primete ovaj lijek.

Datroway može također uzrokovati:

- probleme s očima. Trebali biste nekoliko puta dnevno upotrebljavati kapi za ovlaživanje oka bez konzervansa kako biste spriječili pojavu suhog oka i drugih problema s očima. Tijekom liječenja izbjegavajte nošenje kontaktnih leća. Ako imate ili Vam se tijekom liječenja pojave problemi s očima, koji mogu uključivati suhe oči, pojačano suzenje, osjetljivost na svjetlo ili promjene vida, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri. Bude li potrebno, liječnik Vas može uputiti oftalmologu.
- ranice i bolne upalne promjene sluznice u ustima. Osim dobre oralne higijene i preporuka vezanih uz prehranu, liječnik ili medicinska sestra preporučit će Vam i to da 4 puta na dan upotrijebite bezalkoholnu otopinu za ispiranje usta. Ta otopina za ispiranje usta može sadržavati steroide. Ako u ustima osjetite bol, nelagodu ili Vam se pojave otvorene ranice, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri. Pridržavajte se uputa liječnika ili medicinske sestre o tome kako upotrebljavati otopinu za ispiranje usta da biste spriječili ili liječili ranice i bolne upalne promjene sluznice u ustima.

Ako imate tegoba s jetrom, liječnik će Vas možda morati pažljivo pratiti dok primete ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Datroway se ne preporučuje osobama mlađima od 18 godina; nema informacija o tome koliko dobro djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Datroway

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Kontracepcija

Tijekom liječenja lijekom Datroway i određeno razdoblje nakon zadnje doze lijeka morate koristiti učinkovitu kontracepciju (kontrolu začeća) kako biste izbjegli trudnoću.

- Žene koje primaju lijek Datroway moraju nastaviti koristiti kontracepciju još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Datroway.
- Muškarci koji primaju lijek Datroway, a čije partnerice mogu zatrudnjeti, moraju nastaviti koristiti učinkovitu kontracepciju još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Datroway.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem izboru kontracepcije za Vas. Također, razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete koristiti kontracepciju.

Trudnoća

Datroway se **ne preporučuje** tijekom trudnoće zato što taj lijek može uzrokovati oštećenja u nerođenog djeteta.

Odmah se obratite liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete prije ili tijekom liječenja.

Dojenje

Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Datroway i još najmanje 1 mjesec nakon zadnje doze. To je zato što nije poznato prelazi li Datroway u majčino mlijeko. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Plodnost

Ako ćete se liječiti lijekom Datroway, trebali biste potražiti savjet o pohrani sperme ili jajnih stanica prije liječenja jer Vam ovaj lijek može smanjiti plodnost. Stoga, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Datroway bi mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada strojevima. Budite oprezni ako osjećate umor ili imate poteškoće s vidom.

Datroway sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje Datroway

Datroway će Vam u bolnici ili klinici davati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Preporučena doza iznosi 6 mg po kilogramu tjelesne težine, a primjenjuje se svaka 3 tjedna. Liječnik ili medicinska sestra izračunat će dozu koja Vam je potrebna na temelju Vaše tjelesne težine i odlučiti koliko terapija trebate primiti.

Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam lijek Datroway infuzijom (kap po kap [drip]) u venu.

Prva infuzija koju ćete primiti trajat će 90 minuta. Ako sve bude u redu, tijekom sljedećih dolazaka moći će Vam dati infuziju u trajanju od 30 minuta.

Poslije svake infuzije nadzirat će Vas 30 minuta zbog mogućih nuspojava. Ovisno o nuspojavama, liječnik ili medicinska sestra mogu Vam smanjiti dozu, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje.

Prije svake infuzije lijeka Datroway, liječnik ili medicinska sestra mogu Vam dati lijekove koji pomažu spriječiti mučninu, povraćanje i reakcije povezane s infuzijom.

Prije svake infuzije lijeka Datroway i tijekom razdoblja liječenja, liječnik ili medicinska sestra mogu Vam preporučiti primjenu otopine za ispiranje usta radi sprječavanja pojave ranica i bolnih upalnih promjena u ustima. Ako dobijete simptome povezane s infuzijom, liječnik ili medicinska sestra mogu usporiti infuziju, privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti Vaše liječenje.

Tijekom razdoblja liječenja nekoliko puta dnevno trebate primijeniti kapi za ovlaživanje oka bez konzervansa i izbjegavati nošenje kontaktnih leća.

Ako propustite termin za primanje lijeka Datroway

Odmah se javite liječniku ili u ustanovu u kojoj se liječite i dogovorite novi termin. Izrazito je važno da ne propustite dozu ovog lijeka.

Ako prestanete primati lijek Datroway

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Datroway ako to niste dogovorili s liječnikom ili medicinskom sestrom.

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

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako dobijete bilo koju nuspojavu, uključujući one koje nisu navedene u ovoj uputi.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i možda imati smrtni ishod. **Odmah se obratite liječniku ili medicinskoj sestri** ako opazite bilo što od sljedećeg:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- ranice u ustima i bolne upalne promjene sluznice u ustima (stomatitis)
- upala rožnice (keratitis). Simptomi mogu uključivati suhe oči, pojačano suzenje, osjetljivost na svjetlo ili promjene vida. Upala rožnice (prozirnog sloja na prednjem dijelu oka koji pokriva zjenicu i šarenicu) može dovesti do stvaranja ulkusa (čira na oku).

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- intersticijska bolest pluća. Simptomi mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka, vrućicu ili druge probleme s disanjem koji su novi ili se pogoršavaju.

Hitno liječenje može pomoći da te tegobe ne postanu ozbiljnije.

Ostale nuspojave

Učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o dozi koju primате. Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- umor
- gubitak kose (alopecija)
- zatvor
- povraćanje
- suho oko
- COVID-19
- niske razine crvenih krvnih stanica (anemija) na krvnim pretragama
- smanjen apetit
- povišene razine jetrenog enzima (aspartat aminotransferaze) u krvi
- osip
- proljev
- niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija)
- povišene razine jetrenog enzima (alanin aminotransferaze) u krvi

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- crvenilo i nelagoda u oku (konjunktivitis)
- reakcije povezane s infuzijom lijeka; one mogu uključivati vrućicu, zimicu, svrbež ili osip
- pojačana proizvodnja suza
- infekcija dijelova tijela koji skupljaju mokraću i omogućavaju mokrenje (mokraćnog sustava)

- suha koža
- suha usta
- svrbež (pruritus)
- upala vjeđe (blefaritis)
- otežano disanje (dispneja)
- poremećaj osjeta okusa (disgeuzija)
- poremećaj funkcije žlijezda vjeđa (Meibomovih žlijezda)
- promjena boje kože (hiperpigmentacija)
- zamagljen vid
- infekcija pluća
- niske razine bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (leukopenija)
- gubitak trepavica (madaroza)
- neuobičajena osjetljivost očiju na svjetlo
- drhtavica, vrućica, opća nelagoda, blijeda koža ili promijenjena boja kože, nedostatak zraka zbog velike količine bakterija u krvotoku (sepsa)

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- oštećenje (poremećaj) vida

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Datroway

Datroway će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili na klinici gdje primite terapiju. Sljedeće informacije namijenjene su liječniku ili medicinskoj sestri.

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Pripremljena otopina za infuziju stabilna je do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićena od svjetlosti, a nakon toga se mora baciti.

Potrebno je pridržavati se primjenjivih posebnih postupaka za rukovanje lijekom i zbrinjavanje. Zdravstveni radnik odgovoran je za pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka Datroway. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Datroway sadrži

- Djelatna tvar je datopotamab derukstekan.
Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg datopotamab derukstekana. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml datopotamab derukstekana.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza i polisorbit 80 (pogledajte dio 2.).

Kako Datroway izgleda i sadržaj pakiranja

Datroway je bijeli do žućkasto bijeli liofilizirani prašak koji dolazi u prozirnoj smeđoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom *flip-off* kapicom. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Njemačka

Proizvođač

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

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

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

Daiichi Sankyo Greece Single Member S.A
Τηλ: +30 2104448037

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 4858642 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Τηλ: +49-(0) 89 7808 0

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Datroway sadrži citotoksičnu komponentu i mora se primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova. Treba se pridržavati odgovarajućih postupaka za pravilnu pripremu, rukovanje i zbrinjavanje antineoplastičnih i citotoksičnih lijekova.

U sljedećim postupcima rekonstitucije i razrjeđivanja treba primijeniti odgovarajuće aseptične tehnike.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte lijek neposredno prije razrjeđivanja.
- Za cjelokupnu dozu može biti potrebno više od jedne bočice. Izračunajte dozu (mg), ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Datroway i potreban broj bočica lijeka Datroway.
- Rekonstituirajte sadržaj svake bočice od 100 mg tako što ćete u bočicu pomoću sterilne štrcaljke polako uštrcati 5 ml vode za injekcije kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.
- S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je u trajanju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Čuvajte bočice s rekonstituiranim lijekom Datroway u hladnjaku, na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićene od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Razrjeđivanje

- Iz bočice(a) izvucite izračunanu količinu lijeka pomoću sterilne štrcaljke. Provjerite da rekonstituirana otopina ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti

bistra i bezbojna do svijetlo žuta. Nemojte je primijeniti ako sadrži vidljive čestice, ako je zamućena ili je promijenila boju.

- Razrijedite izračunani volumen rekonstituiranog lijeka Datroway u infuzijskoj vrećici koja sadrži 100 ml 5 %-tne otopine glukoze. Nemojte upotrijebiti otopinu natrijeva klorida. Preporučuje se infuzijska vrećica izrađena od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliolefina (polipropilena (PP) ili etilen-propilen kopolimera).
- Pažljivim preokretanjem infuzijske vrećice temeljito promiješajte otopinu. Nemojte tresti vrećicu.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Ako se ne upotrijebi odmah, čuvajte je na sobnoj temperaturi ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) do 4 sata uključujući vrijeme pripreme i infuzije, ili u hladnjaku na temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 sata, zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Bacite neiskorišteni lijek koji je nakon primjene preostao u bočici.

Primjena

- Ako se pripremljenu otopinu za infuziju čuvalo u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$), preporučuje se pustiti da otopina postigne sobnu temperaturu prije primjene, zaštićena od svjetlosti.
- Primijenite lijek Datroway kao intravensku infuziju samo kroz infuzijsku liniju i set za infuziju izrađen od PVC-a, polibutadiena (PBD) ili polietilena niske gustoće (LDPE).
- Primijenite lijek Datroway uz primjenu ugrađenog (*in-line*) filtra veličine pora od $0,2\text{ }\mu\text{m}$ izrađenog od poli(tetrafluoroetilena) (PTFE), poli(etersulfona) (PES) ili najlona 66.
- Nemojte primijeniti lijek kao brzu (*push*) ili bolus intravensku injekciju.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte miješati Datroway s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.

Zbrinjavanje

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