

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Datroway 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg datopotamab deruxtekánt (*datopotamab deruxtecan*) tartalmaz injekciós üvegenként, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában. Feloldást követően 20 mg/ml koncentrációban datopotamab deruxtekánt tartalmaz az 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg (lásd 6.6 pont).

A datopotamab deruxtekán egy antitest–gyógyszer konjugátum (antibody-drug conjugate, ADC): tartalmaz egy emlőssejtek (kínaihörcsög-ovarium) által előállított, humanizált anti-TROP2 IgG1 monoklonális antitestet (monoclonal antibody, mAb), amely kovalensen kötődik a DXd nevű – exatekán-származék – topoizomeráz I-inhibitorhoz egy tetrapeptid alapú, hasítható kötőmolekulán keresztül. Mindegyik antitest-molekulához körülbelül 4 deruxtekán-molekula kapcsolódik.

Ismert hatású segédanyag

1,50 mg polisorbát 80-at (E 433-at) tartalmaz 100 mg-os injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy sárgásfehér, pogácsaszerű küllemű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőrák

A Datroway monoterápia formájában javallott olyan nem reszekálható vagy metasztatizáló hormonreceptor- (HR-) pozitív, HER2-negatív emlőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik betegségük előrehaladott stádiumában már részesültek endokrin terápiában és legalább egy kemoterápiás kezelési vonalban (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Datroway-t kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos rendelheti, és kizárólag ilyen egészségügyi szakember felügyelete mellett adható be.

A betegek kiválasztása

A nem reszekálható vagy metasztatizáló HR-pozitív, HER2-negatív emlőrák kezelésére a betegeket dokumentált – CE jelöléssel ellátott IVD teszt (lehetőség szerint) vagy egy másféle validált teszt által kimutatott – HER2-negatív eredmény alapján kell kiválasztani.

Adagolás

A Datroway ajánlott dózisa 6 mg/ttkg (legfeljebb 540 mg a ≥ 90 kg testtömegű betegeknél), melyet intravénás infúzióban, háromhetente (21 napos ciklusonként) kell beadni a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

Premedikáció és profilaktikus gyógyszerek

A Datroway infúzió beadása előtt az infúzióval összefüggő reakciók megelőzése érdekében minden alkalommal meg kell fontolni az antihisztaminból és paracetamolból (glükokortikoidokkal vagy anélkül) álló premedikációs protokoll alkalmazását (lásd 4.8 pont).

Profilaktikus antiemetikum (dexametazon 5-HT₃-receptor-antagonistával együttadva, valamint más gyógyszerek, pl. NK1-receptor-antagonisták) alkalmazása javasolt a Datroway infúzió beadása előtt és szükség esetén az azt követő napokon is.

A keratitis és a stomatitis profilaktikus kezelését lásd a 4.4 pontban.

Dózismódosítás

Dózismódosítás infúzióval összefüggő reakciók jelentkezése esetén

Infúziós reakció jelentkezése esetén a Datroway infúzió sebességét csökkenteni kell vagy az infúziót le kell állítani. A Datroway alkalmazását életveszélyes infúziós reakció előfordulása esetén nem szabad újratekinteni.

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése esetén

Mellékhatások jelentkezése esetén a dózis késleltetése, csökkentése vagy a kezelés leállítása válhat szükségessé az 1. és 2. táblázatban megadott irányelvek szerint.

Dóziscsökkentést követően a Datroway dózisát nem szabad újra megemelni.

1. táblázat: Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése esetén

Ajánlott kezdő dózis	6 mg/ttkg (legfeljebb 540 mg a ≥ 90 kg testtömegű betegeknél)
Első dóziscsökkentés	4 mg/ttkg (legfeljebb 360 mg a ≥ 90 kg-os testtömegű betegeknél)
Második dóziscsökkentés	3 mg/ttkg (legfeljebb 270 mg a ≥ 90 kg testtömegű betegeknél)

2. táblázat: Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése esetén

Mellékhatás	Súlyossági fokozat (Grade)*	Dózismódosítás
Intersticiális tüdőbetegség (Interstitial lung disease, ILD) / pneumonitis [lásd 4.4 és 4.8 pont]	Tünetmentes ILD/pneumonitis (Grade 1)	Késleltetni kell a következő dózist, amíg a mellékhatás súlyossága Grade 0-ra [#] nem rendeződik, illetve: ha a mellékhatás a jelentkezés dátumától számított legfeljebb 28 napon belül rendeződik, változatlan dózist kell alkalmazni.

Mellékhatás	Súlyossági fokozat (Grade)*	Dózismódosítás
		- ha a mellékhatás a jelentkezés dátumától számított 28 napon túl rendeződik, egy szinttel csökkenteni kell a dózist (lásd 1. táblázat). - amint felmerül az ILD/pneumonitis gyanúja, megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés.
	Tünetekkel járó ILD/pneumonitis (Grade 2. vagy afölött)	- Végleg abba kell hagyni a kezelést. - Amint felmerül az ILD/pneumonitis gyanúja, azonnal meg kell kezdeni a kortikoszteroid-kezelést.
Keratitis [lásd 4.4 és 4.8 pont]	Grade 2	Késleltetni kell a következő dózist, amíg a mellékhatás súlyossága Grade 1-ra vagy alacsonyabb fokozatra nem rendeződik, majd folytatni kell a kezelést változatlan dózisban.
	Grade 3	Késleltetni kell a következő dózist, amíg a mellékhatás súlyossága Grade 1-ra vagy alacsonyabb fokozatra nem rendeződik, majd egy szinttel csökkenteni kell a dózist (lásd 1. táblázat).
	Grade 4	Végleg abba kell hagyni a kezelést.
Stomatitis [lásd 4.4 és 4.8 pont]	Grade 2	- Késleltetni kell a következő dózist, amíg a mellékhatás súlyossága Grade 1-ra vagy alacsonyabb fokozatra nem rendeződik. - Amennyiben a mellékhatás először jelentkezett, azonos dózissal kell folytatni a kezelést. - Ha visszatérő a mellékhatás, meg kell fontolni a kezelés alacsonyabb dózissal történő folytatását (lásd 1. táblázat).
	Grade 3	- Késleltetni kell a következő dózist, amíg a mellékhatás súlyossága Grade 1-ra vagy alacsonyabb fokozatra nem rendeződik. - A kezelést alacsonyabb dózissal kell újratekdeni (lásd 1. táblázat).
	Grade 4	Végleg abba kell hagyni a kezelést.

* Az USA Nemzeti Rákkutató Intézete (NCI) által a mellékhatások közös terminológiai kritériumai (NCI CTCAE) 5.0 verziója szerinti osztályozás alapján.

A Grade 0. az ILD/pneumonitis teljes rendeződését jelenti, amely akkor áll fenn, ha az aktív ILD-re/pneumonitisre jellemző radiológiai elváltozások is teljesen eltűntek. A residuais hegesedés vagy az ILD/pneumonitis megoldódását követő fibrosis nem tekinthető aktív betegségnek.

Késleltetett vagy kihagyott dózis

A tervezett dózis elhalasztása (késleltetés) vagy kihagyása esetén a lehető leghamarabb be kell adni a dózist, anélkül, hogy a következő tervezett ciklust megvárnák. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a dózisok közötti 3 hetes intervallum megmaradjon.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves és idősebb betegek esetében a Datroway dózisának módosítása nem szükséges. A datopotamab deruxtekánra vonatkozó adatok korlátozottak 85 éves vagy idősebb betegeknél.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance [CLcr] ≥ 30 és < 90 ml/perc) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). A Datroway ajánlott adagolását súlyos vesekárosodás esetén nem állapították meg (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell. A kiinduláskor közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6 mg/ttkg datopotamab deruxtekánt kapó betegeknél magasabb a súlyos mellékhatások észlelt incidenciája, mint a normál vesefunkciójú betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodás esetén (összbilirubin $\leq$ a normál tartomány felső határa [upper limit of normal, ULN] és bármilyen glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) érték, ami $> ULN$; vagy: összbilirubin $> 1-1,5 \times ULN$, tekintet nélkül a GOT értékre) nincs szükség a dózis módosítására. Közepesen súlyos májkárosodás esetén (összbilirubin $> 1,5-3 \times ULN$, tekintet nélkül a GOT értékre) a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján nem adható ajánlás a dózismódosításra vonatkozóan. Súlyos májkárosodás esetén (összbilirubin $> 3 \times ULN$, tekintet nélkül a GOT értékre) nem áll rendelkezésre elegendő adat, ezért a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Datroway biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Datroway-t intravénásan kell alkalmazni. Feloldását és hígítását kizárólag egészségügyi szakember végezheti, és a gyógyszert intravénás infúzióban kell beadni. A Datroway-t tilos intravénás lökés vagy bolus formájában beadni.

Az első infúziót 90 perc alatt kell beadni. A betegeket az infúzió beadása alatt és az első dózist követően legalább 30 percig megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e infúziós reakció tünetei.

További infúziók: Ha a korábbi infúziók beadása problémamentesen lezajlott, akkor az infúziót 30 perc alatt kell beadni. A beteget az infúzió beadása alatt és azt követően legalább 30 percig megfigyelés alatt kell tartani.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer monoklonális antitesthez kovalensen kötött citotoxikus összetevőt tartalmaz (lásd a 6.6 pontban a megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedéseket és a készítmény kezelésével kapcsolatos információkat).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Intersticiális tüdőbetegség / pneumonitis

A Datroway alkalmazása kapcsán intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD), többek között pneumonitis eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Végzetes kimenetelű esetek is előfordultak.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal jelezzék, ha köhögést, dyspnoét, lázat és/vagy bármilyen új keletű vagy rosszabbodó légzőrendszeri tünetet tapasztalnak. A betegeknél az ILD-re/pneumonitisre jellemző jelek és tünetek előfordulását ellenőrizni kell. ILD-re/pneumonitisre utaló bizonyíték esetén azonnal kivizsgálást kell kezdeni. ILD/pneumonitis gyanúja esetén a betegnél radiológiai képalkotó vizsgálatot kell végezni. A pulmonológussal történő konzultáció megfontolandó. Tünetmentes (1. fokozatú, Grade 1) ILD/pneumonitis esetén megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés (például $\geq 0,5$ mg/ttkg/nap prednizolon vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroid). A Datroway alkalmazását késleltetni kell, amíg az ILD/pneumonitis 0. fokozatúra (Grade 0) nem rendeződik, majd a kezelést a 2. táblázatban foglaltak szerint lehet újrakezdeni (lásd 4.2 pont). Tünetekkel járó (2. vagy magasabb fokozatú, Grade $2\leq$) ILD/pneumonitis esetén azonnal szisztémás kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (például ≥ 1 mg/ttkg/nap prednizolon vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroid), amelyet legalább 14 napon át kell folytatni, majd fokozatosan, legalább 4 hét alatt kell leépíteni. Azoknál a betegeknél, akiknél tünetekkel járó (2. vagy magasabb fokozatú, Grade $2\leq$) ILD-t/pneumonitist diagnosztizálnak, a Datroway alkalmazását végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont). Magasabb lehet az ILD/pneumonitis kialakulásának kockázata azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében szerepel ILD/pneumonitis, ezért ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell.

Túlérzékenység

A datopotamab deruxtekán-kezeléssel összefüggésben súlyos, anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a túlérzékenységi/allergiás reakciók észlelése érdekében, amelyek klinikai megjelenése megegyezhet az infúzióval kapcsolatos reakciókéval. Az ilyen reakciók kezelésére szolgáló gyógyszereknek, valamint a sürgősségi állapotok ellátására alkalmas felszerelésnek azonnali felhasználásra rendelkezésre kell állniuk. Súlyos túlérzékenységi reakció esetén a datopotamab deruxtekán-kezelést azonnal és véglegesen abba kell hagyni.

Keratitis

A Datroway okozhat a szem felszínét érintő nemkívánatos hatásokat, például keratitist. A keratitis jele és tünete lehet a szemszárazság, a fokozott könnyezés, a fényérzékenység és a kóros látásváltozás (lásd 4.8 pont).

A betegeknek javasolni kell, hogy megelőzőképpen naponta többször alkalmazzanak tartósítószermentes nedvesítő szemcseppet. A betegeknek javasolni kell, hogy kerüljék a kontaktlencse-használatot, kivéve, ha azt szemész szakorvos írja elő. Új vagy rosszabbodó, keratitisre utaló tünetek és jelek esetén a beteget azonnal be kell utalni a megfelelő szemészeti vizsgálatokra. A keratitist monitorozni kell, és ha a diagnózist igazolták, akkor a Datroway következő dózisát késleltetni, illetve csökkenteni kell, vagy teljesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

A vizsgálatból a klinikailag jelentős corneabetegségben szenvedő betegeket kizárták (lásd 5.1 pont). A már korábban fennálló keratitis esetén a beteget szorosan monitorozni kell.

Stomatitis

A Datroway alkalmazása kapcsán stomatitis, például szájfekélyek és orális mucositis eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A megfelelő szájhigiéné alkalmazása mellett a Datroway-kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt – megelőzésre és kezelésre – szteroidos szájóblító (pl. dexametazon felsőleges oldat 0,1 mg/ml naponta 4-szer vagy hasonló szteroidtartalmú kezelési protokoll) alkalmazása javasolt. Ahol klinikailag indokolt, gombaellenes készítmények alkalmazása is megfontolható a helyi irányelvekkel összhangban. Profilaktikus szteroidos szájóblító hiányában nyugtató hatású szájóblító (pl. alkoholmentes és/vagy bikarbonát-tartalmú szájóblító) alkalmazása javasolt a helyi irányelvek szerint. Szintén megfontolható forgácsolt jég vagy jeges víz szájban tartása az infúzió alatt. Stomatitis kialakulása esetén a szájóblítás gyakorisága növelhető és/vagy helyi kezelés is alkalmazható. A mellékhatás súlyossága alapján a dózist késleltetni, illetve csökkenteni kell, vagy a Datroway-kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Embryofoetalis toxicitás

Állatkísérletek eredményei, valamint hatásmechanizmusa alapján a Datroway topoizomeráz I-gátló összetevője, a DXd, terhes nőknél alkalmazva embryofoetalis károsodást okozhat.

Fogamzóképes nőknél a Datroway alkalmazásának megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét. A beteget tájékoztatni kell a magzatra nézve esetlegesen fennálló kockázatokról. A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt és a Datroway utolsó dózisának alkalmazása után még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Azon férfi betegeket, akik női partnere fogamzóképes, tájékoztatni kell, hogy a kezelés alatt és a Datroway utolsó dózisának alkalmazása után még legalább 4 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Közepesen súlyos májkárosodásban és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Mivel a topoizomeráz I-gátló DXd eliminációjának fő útja a metabolizmus és az epével történő kiválasztódás, a Datroway közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatossággal alkalmazandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

1,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz a gyógyszer injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A datopotamab deruxtekánnal klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. A Datroway-jel megegyező DXd hordozott molekulát tartalmazó trasztuzumab deruxtekánnal (T-DXd) viszont végeztek klinikai gyógyszer–gyógyszer kölcsönhatási vizsgálatokat. A DXd C_{max} -értékét nem befolyásolta sem a ritonavir (CYP3A4-, OATP1B1- és 1B3-inhibitor), sem az itraconazol (CYP3A4-

inhibitor). Az AUC-t mindkét inhibitor az 1,2-szeresére emelte, amit nem tekintettek klinikailag relevánsnak. Ezért a CYP3A4-, OATP1B1- és OATP1B3-inhibitoroknak valószínűleg nincs klinikailag jelentős hatása a datopotamab deruxtekánból felszabaduló deruxtekán farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknél a Datroway alkalmazásának megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét.

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Datroway-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 7 hónapig.

A férfiaknak, akik női partnere fogamzóképes, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Datroway-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 4 hónapig.

Terhesség

A Datroway terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatkísérletek eredményei, valamint hatásmechanizmusa alapján azonban a topoizoméráz I-gátló összetevő, a DXd, terhes nőknél alkalmazva embryofoetalis károsodást okozhat (lásd 5.3 pont).

A Datroway alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A beteget a terhesség előtt tájékoztatni kell a magzatra nézve esetlegesen fennálló kockázatokról, illetve arról, hogy amint teherbe esik, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a datopotamab deruxtekán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe. Mivel a szoptatott gyermeknél fennáll a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata, ezért a Datroway-kezelés megkezdése előtt a szoptatást fel kell függeszteni. A szoptatást a kezelés befejezése után 1 hónappal lehet megkezdeni.

Termékenység

A datopotamab deruxtekán humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokkal végzett toxicitásvizsgálatok eredményei alapján a Datroway károsan befolyásolhatja a női és férfi reprodukciós funkciókat és termékenységet (lásd 5.3 pont).

A kezelés előtt mind a férfiaknak, mind a nőknek tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésével kapcsolatban. Nem ismert, hogy a datopotamab deruxtekán vagy annak metabolitjai megtalálhatók-e az ondóban. Férfiak számára a kezelés teljes időtartama alatt, valamint a Datroway utolsó dózistól számított legalább 4 hónapon át tilos a spermafagyasztás, valamint a spermadonáció. A nők a kezelési időszak alatt és a Datroway utolsó adagját követően legalább 7 hónapig nem adományozhatnak petesejtet, és nem történhet petesejtleszívás saját részre sem.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Datroway befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a gépjárművezetés és a gépek kezelése során legyenek óvatosak, amennyiben a Datroway-kezelés alatt kimerültséget vagy látászavart tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az összesített biztonságossági profilt két klinikai vizsgálat alapján értékelték, amelyekben 443 beteg vett részt. A betegek 6 mg/ttkg Datroway-t kaptak emlőrák kezelésére. A Datroway medián expozíciója az adatállományban 6,2 hónap volt (tartomány: 0,7–28,5 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: stomatitis (64,8%), hányinger (57,6%), kimerültség (42,7%), alopecia (37,2%), obstipatio (33,0%), hányás (26,0%), szemszárazság (25,5%), COVID19 (17,8%), keratitis (17,8%), anaemia (17,2%), csökkent étvágy (16,3%), emelkedett GOT (16,0%), kiütés (15,3%), hasmenés (12,9%) neutropenia (12,0%) és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) (10,4%).

A leggyakoribb 3–4. fokozatú (Grade 3/4) mellékhatások a következők voltak: stomatitis (7,9%), kimerültség (4,3%), anaemia (3,2%), emelkedett GOT (2,7%), hányás (1,6%), emelkedett GPT (1,6%), hányinger (1,4%), húgyúti fertőzés (1,4%), COVID19 (1,1%), csökkent étvágy (1,1%), neutropenia (1,1%) és pneumonia (1,1%). 5. fokozatú (Grade 5) mellékhatások a betegek 0,7%-ánál fordultak elő ILD/pneumonitis, dyspnoe és szepszis miatt.

A leggyakoribb súlyos mellékhatás a COVID19 (1,4%), a húgyúti fertőzés (1,1%), az ILD/pneumonitis (1,1%) és a szepszis (1,1%) volt.

A kezelés mellékhatások miatti felfüggesztésének aránya 3,6% volt. A kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás az ILD/pneumonitis volt (2,0%). A mellékhatások miatti dóziscsökkentés gyakorisága 21,0% volt. A dóziscsökkentéshez vezető leggyakoribb mellékhatás a stomatitis (12,9%), a kimerültség (3,2%), a hányinger (1,8%) és a keratitis (1,4%) volt. A dózis mellékhatások miatti megszakításának gyakorisága 19,6% volt. A dózis megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatás a stomatitis (5,2%), a COVID19 (4,1%), a kimerültség (2,3%), az ILD/pneumonitis (1,6%), a pneumonia (1,6%), a keratitis (1,4%) és az infúzióval összefüggő reakciók (1,1%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat tartalmazza a Datroway-jel kapcsolatosan jelentett mellékhatásokat. A mellékhatások szervrendszer és gyakorisági kategória alapján kerülnek felsorolásra. A mellékhatások gyakorisága az összes mellékhatás gyakoriságán alapul, ahol a mellékhatások egy részének a datopotamab deruxtekan alkalmazásától eltérő okai lehetnek, mint például betegség, egyéb gyógyszerek vagy a kezeléshez nem köthető okok. A gyógyszer mellékhatások súlyosságát a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) alapján határozták meg:

1. fokozatú (Grade 1) = enyhe, 2. fokozatú (Grade 2) = közepes, 3. fokozatú (Grade 3) = súlyos,
4. fokozatú (Grade 4) = életveszélyes, 5. fokozatú (Grade 5) = halálos.

A gyakorisági kategóriák az alábbiak szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: 6 mg/ttkg datopotamab deruxtekanal kezelte betegeknél tapasztalt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
	Nagyon gyakori	COVID19 ^a
	Gyakori	húgyúti fertőzés, pneumonia ^b , szepszis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	anaemia, neutropenia ^c
	Gyakori	leukopenia

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
	Nem ismert	anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
	Gyakori	dysgeusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
	Nagyon gyakori	keratitis ^d , szemszárazság
	Gyakori	conjunctivitis ^e , homályos látás, fokozott könnyezés, blepharitis, Meibom-mirigy-diszfunkció, photophobia
	Nem gyakori	látáskárosodás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
	Gyakori	ILD/pneumonitis ^f , dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
	Nagyon gyakori	stomatitis ^g , hányás, hányinger, hasmenés, obstipatio
	Gyakori	szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
	Nagyon gyakori	alopecia, kiütés ^h
	Gyakori	pruritus, száraz bőr, a bőr hyperpigmentációja ⁱ , madarosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
	Nagyon gyakori	kimerültség ^j
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
	Gyakori	infúzióval összefüggő reakciók ^k

^a Például COVID19, COVID19-pneumonia, pozitív SARS-CoV-2-teszt.

^b Például pneumonia, alsó légúti fertőzés és gombás alsó légúti fertőzés.

^c Például neutropenia és csökkent neutrophilszám.

^d Például keratitis, keratitis punctata és ulceratív keratitis.

^e Például conjunctivitis, conjunctivabetegség, kötőhártya-hyperaemia és kötőhártya-irritáció.

^f Például interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis.

^g Például stomatitis, aphthás fekély, glossitis, szájfekélyek, odynophagia, szájfájdalom, oropharyngealis fájdalom és pharyngitis.

^h Például kiütés, erythematosus kiütés, maculopapularis kiütés és viszkető kiütés.

ⁱ Például a bőr hyperpigmentációja és bőrelszíneződés.

^j Például kimerültség és asthenia.

^k Infúzióval összefüggő reakció minden olyan reakció (infúzióval összefüggő reakció, pruritus és kiütés), amely a Datroway infúzió beadásának napján jelentkezik.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Interstitialis tüdőbetegség / pneumonitis

ILD/pneumonitis a 6 mg/ttkg Datroway-jel kezelt emlőrákos betegek 4,7%-ánál fordult elő, amelyből egy független vizsgálat 3,6%-ot nyilvánított gyógyszerrel összefüggő ILD/pneumonitisnek. Az ILD/pneumonitis legtöbbször 1. fokozatú (2,9%) volt. A betegek 0,9%-ánál fordultak elő 2. fokozatú, szintén 0,9%-ánál 3. fokozatú események. A betegek 0,2%-ánál fordult elő 5. fokozatú, gyógyszerrel összefüggő eseménynek nyilvánított eset. Az ILD/pneumonitis első jelentkezéséig eltelt medián idő 5,8 hónap (tartomány: 1,1–10,8) volt.

Szemfelszíni mellékhatások

A szemfelszíni nemkívánatos hatások a Datroway-jel kezelt betegek 49,0%-ánál fordultak elő, amelyek 35,0%-a 1. fokozatú, 12,2%-a 2. fokozatú és 1,8%-a 3. fokozatú volt. Keratitis a Datroway-jel kezelt betegek 17,8%-ánál fordult elő, és a betegek 13,3%-ánál volt 1. fokozatú, 3,6%-ánál 2. fokozatú és 0,9%-ánál 3. fokozatú. A keratitis első jelentkezéséig eltelt medián idő 4,1 hónap (tartomány: 0–23,2) volt. A keratitis miatt a kezelést a betegek 0,5%-ánál kellett felfüggeszteni.

Stomatitis

Stomatitis a Datroway-jel kezelt betegek 64,8%-ánál fordult elő, és a betegek 29,3%-ánál volt 1. fokozatú, 27,5%-ánál 2. fokozatú és 7,9%-ánál 3. fokozatú. A stomatitis első jelentkezéséig eltelt medián idő 0,6 hónap (tartomány: 0,03–12,2) volt. A stomatitis miatt a kezelést a betegek 0,5%-ánál kellett felfüggeszteni.

Hematológiai események

A TROPION-Breast01 vizsgálatban a neutropenia a Datroway-jel kezelt betegek 11,7%-ánál fordult elő (1,1% volt ≥ 3 . fokozatú). Leukopenia a Datroway-jel kezelt betegek 3,6%-ánál fordult elő (egyik sem volt ≥ 3 . fokozatú). Kolóniastimuláló faktort a Datroway-jel kezelt betegek 2,7%-ánál alkalmaztak.

Idősek

A 443, emlőrákban szenvedő, 6 mg/ttkg Datroway-jel kezelt beteg 23,3%-a volt 65 éves vagy idősebb, és 4,7%-a volt 75 éves vagy idősebb. A korlátozott mennyiségű adat miatt a biztonságosság 85 éves vagy idősebb betegeknél nem meghatározható.

A 3–4. fokozatú mellékhatások numerikusan kisebb arányban (24,3% vs. 25,0%), míg a súlyos mellékhatások (9,7% vs. 6,8%) és a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások (3,9% vs. 3,5%) numerikusan nagyobb arányban fordultak elő a 65 éves vagy idősebb, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolás kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésre specifikus terápia. A javasolt adagolásnál nagyobb dózisok esetén a mellékhatások kockázata fokozott lehet. Általános szupportív terápia és megfelelő kezelés alkalmazandó.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer konjugátumok, ATC-kód: L01FX35

Hatásmechanizmus

A datopotamab deruxtekán egy TROP2-t célzó antitest–gyógyszer konjugátum. Az antitest egy humanizált anti-TROP2 IgG1, amely a topoizomeráz I-gátló deruxtekánhoz (DXd) kapcsolódik egy tetrapeptid alapú hasítható kötőmolekulán keresztül. Az antitest–gyógyszer konjugátum a plazmában stabil. Az antitest kötődik a – bizonyos tumorsejtek felszínén expresszált – TROP2-receptorhoz. A kötődés után a datopotamab deruxtekán bejut a tumorsejtekbe. Ezt követően a DXd felszabadulása károsítja a DNS-t és a topoizomeráz I gátlásával beindul az apoptotikus sejthalál. A datopotamab deruxtekán *in vitro* igazolt közvetett citotoxicitást is mutathat az antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC), az antitestfüggő celluláris fagocitózis (ADCP) és a DXd bystander citotoxicitásának mechanizmusán keresztül, amely a TROP2-t expresszáló tumorsejtekkel és a szomszédos sejtekkel szemben is érvényesül.

Farmakodinámiás hatások

Immunogenitás

Mint minden terápiás protein esetében, ennél is fennáll az immunogenitás lehetősége. A 6 mg/ttkg Datroway NSCLC-s és emlőrákos betegek számára történő adagolásával végzett klinikai vizsgálatban az 5,5 hónapos medián időtartamú kezelési fázis alatt a datopotamab deruxtekán elleni antitestek incidenciája 16% (146/912) volt, a datopotamab deruxtekán elleni neutralizáló antitestek incidenciája pedig 2,5% (23/912). A gyógyszer elleni antitesteknek nem volt látható hatásuk a datopotamab deruxtekán farmakokinetikájára, illetve hatásosságára. A datopotamab deruxtekán biztonságosságára vonatkozóan klinikailag jelentős hatást nem figyeltek meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

HR+/HER2- emlőrák

TROPION-Breast01 (NCT05104866)

A Datroway hatásosságát a multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, 732 irreszekábilis vagy metasztatizáló HR-pozitív vagy HER2-negatív (IHC0, IHC1+ vagy IHC2+/ISH-) emlőrákos beteg körében végzett TROPION-Breast01 vizsgálatban értékelték. Beválogatási kritérium volt a progrediált állapot, és a betegeknek alkalmatlannak kellett lenniük az endokrin terápiára. A követelmények szerint a betegek irreszekábilis vagy metasztatizáló betegségét legalább egy vagy két kemoterápiás kezelési vonallal előzetesen már kezelték. A klinikailag inaktív agyi metasztázissal rendelkező betegeket bevonták a vizsgálatba. A szűréskor kizárták a vizsgálatból az eleve IDL-ben/pneumonitisben, jelentős szív-, tüdő- vagy corneabetegségben szenvedő betegeket, illetve azokat, akiknél korábban szteroidkezelést igénylő IDL/pneumonitis lépett fel. Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >1 teljesítményszűrt betegeket szintén nem vonták be a vizsgálatba.

Összesen 732 beteget randomizáltak 1:1 arányban a háromhetente intravénás infúzióban adott Datroway 6 mg/ttkg (n = 365), illetve a kezelőorvos által választott kemoterápiás csoportba (Investigator's Choice of Chemotherapy, ICC; n=367, eribulin 59,9%, kapecitabin 20,7%, vinorelbin 10,4% vagy gemcitabin 9,0%). A kezelést az elfogadhatatlan toxicitás vagy a betegség progressziójának jelentkezéséig alkalmazták. A randomizációkor a betegeket a korábbi kemoterápiás kezelési vonalak (egy vagy kettő), a korábbi CDK4/6-inhibitor-kezelés (igen vagy nem) és földrajzi régió (Amerikai Egyesült Államok, Európa, a világ többi része) alapján rétegezték. A tumorról hathetente végeztek képalkotó vizsgálatot a betegség progressziójáig.

A elsődleges hatásossági kettős végpont a progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) volt. Az előbbi a vak jellegű független központi értékelés (blinded independent central review, BICR) alapján, a RECIST v.1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetén) kritériumok szerint határozták meg. Az igazolt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) másodlagos végpont volt.

A betegek kiindulási demográfiai adatai és betegségjellemzői hasonlóak voltak a kezelési karokon. A medián életkor 55 év volt (tartomány: 28–86); 22,3% volt a ≥ 65 évesek és 98,8% a nők aránya. A betegek 47,8%-a fehér bőrű, 1,5%-a fekete bőrű, 40,7%-a ázsiai; 11,3%-a hispaniai/latin etnikumú volt; az ECOG teljesítményszám értéke a betegek 57%-ánál 0; 42,3%-ánál 1 volt. A betegek 97,3%-ának volt visceralis betegsége, 71,9%-ának volt májmetasztázisa és 7,9%-ának volt stabil agyi metasztázisa a kiinduláskor, a randomizáció időpontjában.

A betegek 60,2%-a részesült korábbi (neo-)adjuváns endokrin terápiában, 88,5%-a részesült korábbi endokrin terápiában az irreszekábilis vagy metasztatizáló betegsége miatt, és minden beteg részesült korábbi kemoterápiás kezelésben az irreszekábilis vagy metasztatizáló betegsége miatt. Összesen a betegek 80,7%-a kapott korábban taxánokat, illetve 63,8%-a antraciklineket. A betegek 62%-a részesült egy, 37,7%-uk pedig két kemoterápiás kezelési protokollban az irreszekábilis vagy metasztatizáló betegsége miatt. A betegek 82,5%-a részesült korábbi CDK4/6-inhibitor-kezelésben.

A hatásossági eredmények a 4. táblázatban és az 1. és a 2. ábrán szerepelnek.

4. táblázat: A TROPION-Breast01 vizsgálat hatásossági eredményei

7. táblázat: A PROTON-Breast01 vizsgálat hatásossági eredményei		
Hatásossági paraméter	Datroway (n = 365)	Kemoterápia (n = 367)
Progressziómentes túlélés a BICR alapján^a		
Események száma (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Medián, hónap (95%-os CI)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Veszélyhányados (95%-os CI)	0,63 (0,52; 0,76)	
p-érték ^b	<0,0001	
Teljes túlélés^{c, d}		
Események száma (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Medián, hónap (95%-os CI)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Veszélyhányados (95%-os CI)	1,01 (0,83; 1,22)	
p-érték ^e	0,9445	
Objektív válaszarány a BICR alapján^{a, f}		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95%-os CI	31,4; 41,3	18,6; 27,2
A terápiás válasz időtartama a BICR alapján^{a, f}		
Medián, hónap (95%-os CI)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

^a Az adatzárás időpontja 2023. július 17. volt.

^b A p-érték előre meghatározott határértéke 0,01 volt.

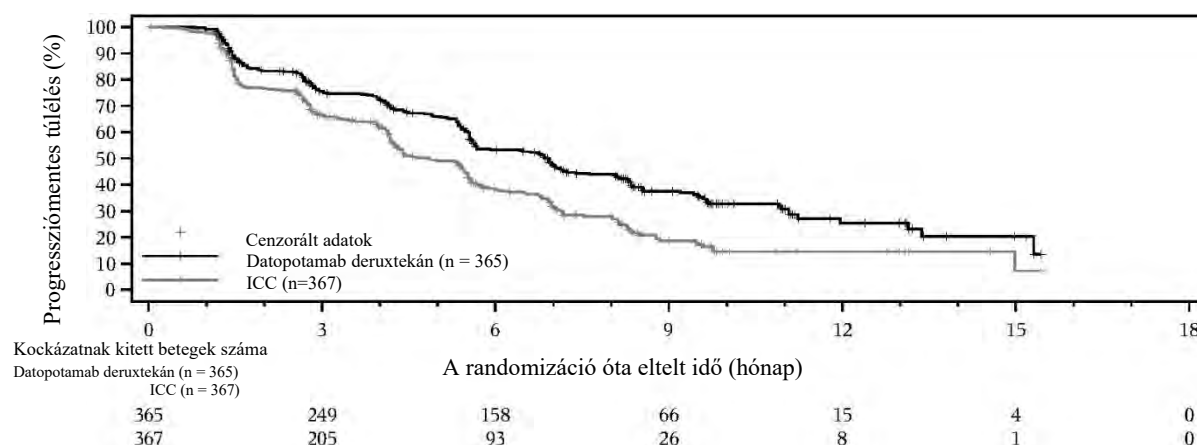
^c Az adatzárás időpontja 2024. július 24. volt.

^d A kezelés abbahagyása után a datopotamab deruxtekán karon a betegek 12,3%-a, az ICC karon a betegek 24,0%-a kapott további trasztuzumab deruxtekán és/vagy szacituzumab-govitekán-kezelést.

^e A p-érték előre meghatározott határértéke 0,0403 volt.

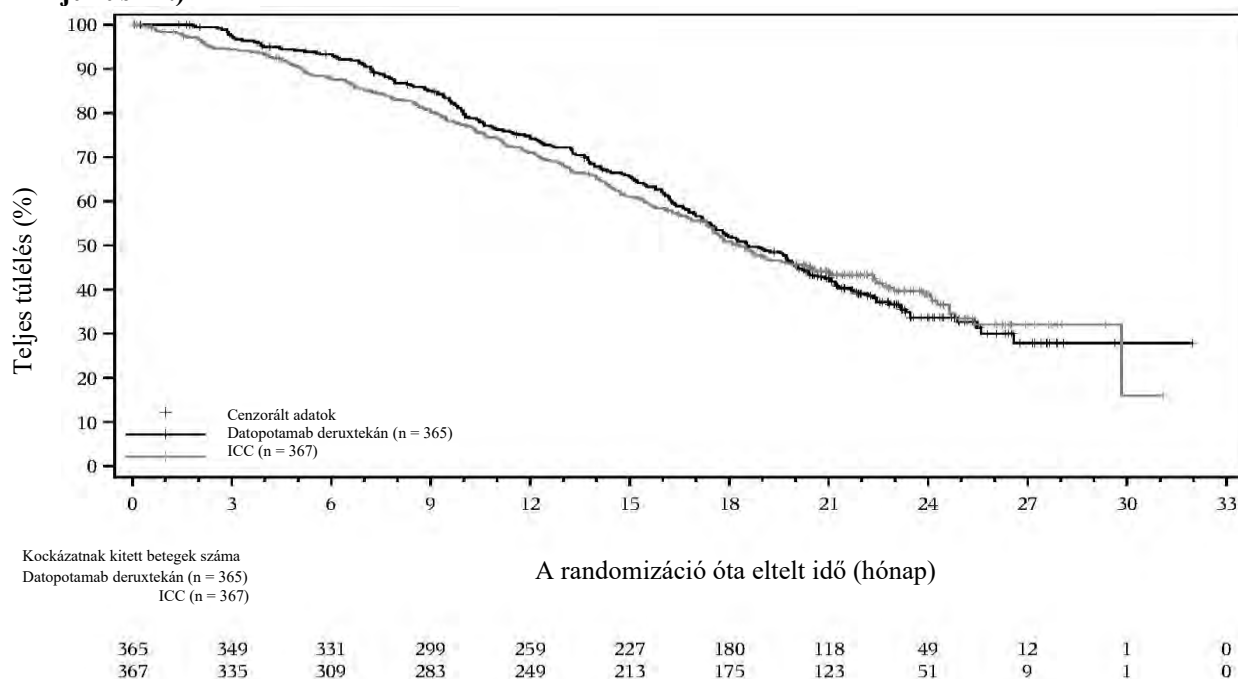
^f A végpontokat leíró jelleggel elemezték.

1. ábra: A PFS Kaplan–Meier-görbéje a TROPION-Breast01 vizsgálatban (adatzárás: 2023. július 17.)



A BICR alapján meghatározott PFS javulása egyöntetű volt az előre meghatározott – földrajzi régió szerinti, CDK4/6-inhibitor-kezelés szerinti, illetve korábbi kezelés szerinti – alcsoportokban.

2. ábra: Az OS Kaplan–Meier-görbéje a TROPION-Breast01 vizsgálatban (adatzárás: 2024. július 24.)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Datroway vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőrák esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A datopotamab deruxtekán farmakokinetikáját 729 beteg vizsgálata alapján határozták meg.

A Datroway ajánlott adagolása mellett a datopotamab deruxtekán és a DXd C_{max} értékének mértani átlaga (variációs koefficiens [CV]%) 154 $\mu\text{g/ml}$ (20,3%), illetve 2,82 ng/ml (58,1%) volt. A datopotamab deruxtekán és a DXd AUC (plazmakoncentráció–idő görbe alatti terület) értéke 671 $\mu\text{g} \times \text{nap/ml}$ (31,4%), illetve 18,5 $\text{ng} \times \text{nap/ml}$ (42,6%) volt az első ciklus első dózisa után.

Eloszlás

A datopotamab deruxtekán dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogata 3,52 l. *In vitro*, 10 és 100 ng/ml közötti koncentrációtartományban a DXd átlagos humánplazmafehérje-kötődése 96,8 és 98,0% között volt, a DXd vér-plazma koncentrációjának aránya pedig 0,59-0,62 volt.

Biotranszformáció

A datopotamab deruxtekánt intracellulárisan lizoszomális enzimek hasítják, felszabadítva a DXd-t. A humanizált TROP2 IgG1 monoklonális antitest várhatóan az endogén IgG-vel megegyező módon kisméretű peptidekké és aminosavakká bomlik le a katabolikus anyagcsereutakon. Humán májmikroszómával végzett *in vitro* anyagcserevizsgálatok azt mutatták, hogy a DXd elsősorban a CYP3A4-en keresztül, oxidatív úton metabolizálódik, és az UGT, illetve más CYP enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

Elimináció

A datopotamab deruxtekán intravénás alkalmazása után a datopotamab deruxtekán clearance-ét 0,57 l/nap-ra becsülték. A datopotamab deruxtekán medián eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 4,82 nap, a DXd látszólagos medián $t_{1/2}$ értéke pedig körülbelül 5,50 nap volt. A DXd *in vitro* a P-gp, az OATP1B1, az OATP1B3, a MATE2-K, az MRP1 és a BCRP szubsztrátjaként viselkedett. A DXd kiválasztódását embernél nem vizsgálták.

In vitro interakciók

A Datroway hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vitro vizsgálatok alapján a DXd nem gátolja és nem indukálja a főbb CYP450 enzimeket, például a CYP1A2-t, 2B6-t, 2C8-t, 2C9-t, 2C19-t, 2D6-t és 3A-t. *In vitro* vizsgálatok alapján a DXd nem gátolja az OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- vagy BSEP-transzportereket.

Más gyógyszerek hatása a Datroway farmakokinetikájára

A DXd *in vitro* a P-gp, az OATP1B1, az OATP1B3, az MATE2-K, az MRP1 és a BCRP szubsztrátjaként viselkedett.

Nem várható klinikailag számottevő gyógyszerkölsönhatás olyan gyógyszerekkel, amelyek a MATE2-K-, az MRP1-, a P-gp-, az OATP1B1- vagy a BCRP-transzporterek inhibitorai (lásd 4.5 pont).

Linearitás/nonlinearitás

Az intravénásan alkalmazott datopotamab deruxtekán és a felszabadult DXd expozíciója a 4–10 mg/ttkg-os dózistartományban (az ajánlott dózis körülbelül 0,7–1,7-szerese) dózisarányosan növekedett. Az 1. és 3. ciklus között nem figyelték meg a datopotamab deruxtekán akkumulációját a 6 mg/ttkg dózis mellett.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (26 és 86 év között), a nem, a rassz és a régió nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a datopotamab deruxtekán, illetve a DXd expozícióját. A datopotamab deruxtekán és a DXd átlagos eloszlási térfogata és clearance-e a testtömeg növekedésével (35,6–156 kg) nő. Ez klinikailag relevánsnak tekinthető. Az adagolásra vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását értékelő célzott vizsgálatot nem végeztek. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban ($CL_{Cr} \geq 30$ és < 90 ml/perc; a Cockcroft–Gault-képlet alapján megbecsülve) szenvedő betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a datopotamab deruxtekán és a DXd farmakokinetikáját – a normál veseműködéshez ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/perc) képest – nem befolyásolta az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás hatását értékelő célzott vizsgálatot nem végeztek. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a datopotamab deruxtekán, illetve a DXd farmakokinetikája enyhe fokú májkárosodás esetén (összbilirubin $\leq$ ULN és bármilyen GOT $>$ ULN vagy összbilirubin $> 1-1,5 \times$ ULN tekintet nélkül a GOT értékre) nem változik a normál májműködés esetén tapasztalhatóhoz képest. Közepesen súlyos májkárosodás esetén (összbilirubin $> 1,5-3 \times$ ULN tekintet nélkül a GOT értékre) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre bármilyen következtetés levonásához. Súlyos májkárosodás esetén (összbilirubin $> 3 \times$ ULN tekintet nélkül a GOT értékre) nincs elegendő adat, ezért a közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicitás ismétlődő adagolás esetén

Állatoknál a nyirokszerveket és a vérképző szerveket, továbbá a herét, vesét, hím és a nőstény szaporítószerveket, a tüdőt, bőrt, szemet (corneát), májat és a metszőfogakat érintő toxicitást figyelték meg a datopotamab deruxtekán alkalmazása után, amikor a topoizomeráz I-inhibitor expozíciós szintje kisebb volt a klinikai plazmaexpozíciónál. Ezeknél az állatoknál az antitest–gyógyszer-konjugátum (antibody-drug conjugate, ADC) expozíciós szintje a klinikai plazmaexpozícióhoz hasonló vagy afeletti volt.

Genotoxicitás

A DXd egyaránt clastogen hatású volt patkánynál egy *in vivo* csontvelőmicronucleus-tesztben, valamint kínai hörcsögnél egy *in vitro* tüdőkromoszóma-aberrációs tesztben.

Karcinogenitás

A datopotamab deruxtekánnal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

A datopotamab deruxtekánnal nem végeztek a termékenységre gyakorolt hatást értékelő célzott vizsgálatot. Egy patkányokkal végzett állatkísérletes toxicitásvizsgálat eredményei alapján a datopotamab deruxtekán 200 mg/ttkg dózisban (az AUC alapján ez az ajánlott 6 mg/ttkg humán dózis körülbelül 29-szerese) károsan befolyásolhatja a férfi és női reprodukív funkciókat és termékenységet, amikor a topoizomeráz I-inhibitor expozíciós szintje kisebb a klinikai plazmaexpozíciónál. A hím reprodukív traktusra gyakorolt toxicitás a herét érintette (az epithelium germinativum degeneratív elváltozásai és a tubulus seminiferus atrofíája), valamint a mellékherét is (a ductalis epithelium sejteinek szórványos nekrozisa, sejttörmelék a ductusban és a spermiumok számának csökkenése a ductusban). Az elváltozások nem szűntek meg a kezelés 8 hetes szünete után, kivéve a ductalis epithelium sejteinek szórványos nekrozisát. A női termékenységre gyakorolt hatások – beleértve az atreticus tüszők számának növekedését a petefészkekben és a hüvelynyálkahártya epitheliumsejteinek szórványos nekrozisát – reverzibilisek lehetnek.

A datopotamab deruxtekánnal nem végeztek reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatot. Az általános állatkísérletes toxicitásvizsgálatok eredményei alapján a datopotamab deruxtekán és a DXd

toxikus hatást fejtett ki a gyorsan osztódó sejtekre (here), a DXd pedig genotoxikus volt, ami potenciális embryotoxikus és teratogén hatásra utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Nátrium-klorid oldatos infúziót tilos használni a feloldáshoz és a hígításhoz, mivel csapadékképződést idézhet elő.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Elkészített oldat

Az elkészített oldat 2 °C–8 °C-on tárolva 48 órán keresztül őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős. Ez a tárolási idő 2 °C–8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

Hígított oldat

A hígított oldatot ajánlott azonnal felhasználni. Ha nem használják fel azonnal, szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 4 órán át vagy hűtőszekrényben, 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható (beleértve az elkészítést és az infúzió beadását), fénytől védve.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Datroway 10 ml-es, 1-es típusú, borostyánszínű boroszilikát üvegből készült, fluorgyanta bevonattal ellátott butilgumi dugóval és polipropilén/kék, lepattintható rolnizott alumíniumkupakkal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Datroway citotoxikus összetevőt tartalmaz, és kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adható be. A daganatellenes és citotoxikus gyógyszerek megfelelő előkészítésére, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó előírásokat be kell tartani.

Az alábbi feloldási és hígítási eljáráshoz megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni.

Feloldás

- A feloldást közvetlenül a hígítás előtt kell végezni.
- A teljes dózis biztosításához több injekciós üveg felbontására is szükség lehet. Számítsa ki a dózist (mg), az elkészített Datroway oldatból szükséges összterfogatot, valamint a felbontandó Datroway injekciós üvegek számát (lásd 4.2 pont).
- Oldja fel mindegyik, 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üveg tartalmát steril fecskendő segítségével oly módon, hogy lassan 5 ml injekcióhoz való vizet fecskendez mindegyik injekciós üvegbe, hogy a végkoncentráció 20 mg/ml legyen.
- Óvatosan forgassa az injekciós üvegeket, amíg a tartalmuk teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!
- Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az elkészített oldat 2 °C–8 °C-on tárolva 48 órán keresztül őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. A feloldott Datroway-t tartalmazó injekciós üvegek hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on tárolhatók, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- A feloldott készítmény nem tartalmaz tartósítószert, és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Hígítás

- Egy steril fecskendő segítségével szívja fel az injekciós üveg(ek)ből a kiszámított mennyiséget. Szabad szemmel vizsgálja meg az elkészített oldatot, és ellenőrizze, hogy nem láthatók-e benne makroszkópos részecskék vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek vagy halványárgának kell lennie. Ne használja fel, ha szabad szemmel észlelhető részecskék figyelhetők meg, illetve ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
- Hígítsa a feloldott Datroway kiszámított térfogatát 100 ml 5%-os glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákban. Ne használjon nátrium-klorid oldatot (lásd 6.2 pont). Poli(vinil-klorid) (PVC) vagy poliolefin (polipropilén [PP] vagy etilén és propilén kopolimer) infúziós zsák használata javasolt.
- Óvatosan forgassa át az infúziós zsákot, hogy az oldat alaposan összekeveredjen. Ne rázza!
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.
- Ha az oldatot nem használják fel azonnal, szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 4 órán át (az elkészítést és az infúzió beadását is beleértve) vagy hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Beadás

- Ha az elkészített oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolták, beadás előtt javasolt megvárni, amíg az oldatos infúzió szobahőmérsékletűre melegszik, ezalatt fénytől védve tárolandó.
- A Datroway-t intravénás infúzióként, csak PVC-ből, polibutadiénből (PBD-ből) vagy kis sűrűségű polietilénből (LDPE-ből) készült infúziós szereléssel szabad beadni.
- A Datroway infúziót 0,2 mikronos beépített politetrafluor-etilén (PTFE), polieterszulfon (PES) nylon 66-ből készült szűrővel kell beadni.
- Nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni (lásd 4.2 pont).
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.

- A Datroway más gyógyszerekkel nem keverhető, és nem adható be más gyógyszer a Datroway infúziós szerelékén keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1915/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. április 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>).

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Datroway 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
datopotamab deruxtecan

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg datopotamab deruxtecan tartalmaz injekciós üvegenként, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában.
Feloldást követően 20 mg/ml koncentrációban datopotamab deruxtecan tartalmaz az 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 (E 433).
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/25/1915/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Datroway 100 mg por koncentrátumhoz
datopotamab deruxtecan
iv. alkalmazásra feloldás és hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Datroway 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz datopotamab deruxtekán (*datopotamab deruxtecan*)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Datroway és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Datroway beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Datroway-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Datroway-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Datroway és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Datroway datopotamab deruxtekán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

A Datroway felnőtteknél megállapított hormonreceptor-pozitív (HR-pozitív) és humán epidermális növekedési faktor receptor 2-negatív (HER2-negatív) emlőrák kezelésére szolgál. Akkor alkalmazzák, ha a daganat már áttért a test más részeire is (metasztázáló), vagy ha a daganat műtéttel nem távolítható el, és a beteg a nem műthető vagy metastázáló betegsége miatt már részesült korábbi hormonkezelésben és legalább egy további daganatellenes kezelésben.

A gyógyszer egyik része egy monoklonális antitest (datopotamab), amely célzottan a TROP2 fehérjét hordozó sejtekhez kötődik. A TROP2 nagyobb számban van jelen az emlőráksejtek felszínén, amelyek a TROP2-t termelik és a felszínükre juttatják. A Datroway másik aktív része a deruxtekán (DXd), amely a daganatsejtek elpusztítására képes hatóanyag. A gyógyszer először kötődik azokhoz a daganatsejtekhez, melyek felszínén a TROP2 megtalálható, majd a DXd bejut a sejtekbe, és elpusztítja azokat.

2. Tudnivalók a Datroway beadása előtt

Ön nem kaphatja meg a Datroway-t,

- ha allergiás a datopotamab deruxtekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos benne, hogy allergiás-e, beszéljen erről kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek a Datroway-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Datroway-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben az alábbiak fennállnak Önnél:

- köhögés, légszomj, láz vagy egyéb új keletű vagy rosszabbodó légzési problémák. Ezek egy súlyos – és lehetséges, hogy végzetes kimenetelű – tüdőbetegség, az úgynevezett intersticiális tüdőbetegség tünetei lehetnek. Korábbi tüdőbetegség esetén fokozott lehet az intersticiális tüdőbetegség kialakulásának kockázata. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön tüdejének állapotát a gyógyszer alkalmazása alatt.

A Datroway ezenkívül az alábbiakat okozhatja:

- allergiás reakciók, beleértve az anafilaxiát is: allergiás reakciók, amelyek súlyosak lehetnek, és az infúzió beadása alatt vagy röviddel az infúzió beadása után jelentkezhetnek. Kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja Önt tartani, amíg Datroway-t kap. Az allergiás reakciók jeleit és tüneteit lásd a 4. pontban (Lehetséges mellékhatások).
Ha Önnél súlyos allergiás reakció jelentkezik, kezelőorvosa véglegesen leállítja a kezelést.
- szemproblémák. A szemszárazság és az egyéb szemproblémák megelőzése érdekében naponta többször alkalmazzon tartósítószermentes nedvesítő szemcseppet. A kezelés alatt a kontaktlencsék használatát kerülni kell. Ha szemproblémája van, vagy az alakul ki, például száraz a szeme, fokozott könnyezést tapasztal, a szeme érzékeny a fényre, vagy látásproblémák lépnek fel a kezelés alatt, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Kezelőorvosa szükség esetén beutalhatja szemészetre.
- Szájsebek és szájfekélyek. A megfelelő szájhygiéné és étrendi javaslatok betartása mellett kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember javasolhatja alkoholmentes szájöblítő használatát naponta négyszer. A szájöblítő lehet szteroidtartalmú is. Ha fájdalom, kellemetlen érzet vagy nyílt fekélyek alakulnak ki a szájban, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. A szájfekélyek és szájsebek megelőzésére és kezelésére szánt szájöblítő alkalmazására vonatkozóan tartsa be kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatásait.

Ha májproblémái vannak, előfordulhat, hogy kezelőorvosának gyakrabban kell ellenőriznie az Ön állapotát, amíg ezt a gyógyszert kapja.

Gyermekek és serdülők

A Datroway 18 éves életkor alatt semmiképpen sem ajánlott. Nincs arra vonatkozó információ, hogy a gyógyszer mennyire hatásos ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Datroway

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Fogamzásgátlás

A Datroway-kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazását követően még egy bizonyos ideig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbeesés elkerülésére.

- A Datroway-t kapó nőknek a Datroway utolsó adagjának beadásától számítva legalább 7 hónapon át kell alkalmazni fogamzásgátlást.
- A Datroway-t kapó férfiaknak, akiknek női partnere fogamzóképes, a Datroway utolsó adagjának beadásától számítva legalább 4 hónapon át kell alkalmazni hatékony fogamzásgátlást.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy az Ön számára melyik a legjobb fogamzásgátló módszer. A fogamzásgátlás abbahagyása előtt is beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

A Datroway alkalmazása terhesség alatt **nem ajánlott**, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne a kezelés előtt vagy alatt.

Szoptatás

A **szoptatást** a Datroway-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 1 hónapig **fel kell függeszteni**. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy a Datroway átjut-e az anyatejbe. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

A Datroway-kezelésben részesülő betegeknek a kezelés előtt tájékoztatást kell kapniuk a spermakonzerválást vagy petesejt-konzerválást illetően, mivel a gyógyszer csökkentheti a termékenységet. A kezelés megkezdése előtt beszéljen erről kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Datroway befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Legyen óvatos, ha fáradtnak érzi magát, vagy ha látásproblémái vannak.

A Datroway poliszorbát 80-at tartalmaz

1,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz a gyógyszer injekciós üvegenként. A poliszorbát allergiás reakciót okozhat. Ha ismert allergiája van, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Datroway-t?

A Datroway-t kórházban vagy klinikán fogja beadni Önnek egy olyan orvos vagy más egészségügyi szakember, aki jártas a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Az ajánlott adag testtömegkilogrammonként 6 mg, háromhetente. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az Ön testsúlya alapján kiszámítja a szükséges adagot, és eldönti, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a Datroway-t infúzióban (csepegtetve), vénába fogja beadni Önnek.

Az első infúziót 90 perc alatt fogják beadni. Ha ez problémamentesen zajlik, a következő alkalmakkor az infúzió 30 perc alatt is beadható.

Minden egyes infúzió után Önt még 30 percig megfigyelés alatt fogják tartani a mellékhatások észlelése érdekében. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az Önnél jelentkező mellékhatásoktól függően dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot, illetve átmenetileg vagy végleg leállítja Önnél a kezelést.

Minden egyes Datroway infúzió beadása előtt lehetséges, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gyógyszert ad Önnek a hányinger, a hányás és az infúzióval összefüggő reakciók megelőzésére.

Minden egyes Datroway infúzió beadása előtt és a kezelés teljes időtartama alatt lehetséges, hogy kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember szájöblítő alkalmazását javasolja Önnek a szájszékélyek megelőzése érdekében. Ha az infúzióval összefüggő tünetek jelentkeznek Önénél, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember lassíthat az infúzió sebességén, illetve megszakíthatja vagy leállíthatja az Ön kezelését.

A kezelés teljes időtartama alatt naponta többször tartósítószermentes nedvesítő szemcsepp alkalmazása, illetve a kontaktlencse viselésének kerülése javasolt.

Ha kihagy egy előre tervezett Datroway infúziót

Új időpontért azonnal forduljon kezelőorvosához vagy az adott egészségügyi intézményhez. Nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egy gyógyszeradagot se.

Ha idő előtt abbahagyja a Datroway-kezelést

Ne hagyja abba Datroway-kezelést anélkül, hogy ezt kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel megbeszélne.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen mellékhatásra is vonatkozik.

Bizonyos mellékhatások súlyosak, akár halálos kimenetelűek is lehetnek. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Szájszékélyek és szájszékélyek (sztomatitisz).
- A szaruhártya gyulladása (keratitisz). Ennek lehetséges tünetei: szemszárazság, fokozott könnyezés, fényérzékenység és látásproblémák. A szaruhártya (a szem felszínén lévő átlátszó hártya, amely befedi a pupillát és a szivárványhártyát) gyulladása fekélyt is okozhat.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Intersticiális tüdőbetegség. Ennek lehetséges tünetei: köhögés, légszomj, láz, illetve egyéb új keletű vagy rosszabbodó légzési problémák.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- allergiás reakció, beleértve az anafilaxiát is: jelei és tünetei közé tartozhat a bőrkivetés, a súlyos viszketés, a kipirulás, a szédülés; az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata (angioödéma), a légzési vagy nyelési nehézség és/vagy az alacsony vérnyomás.

Az azonnali orvosi kezelés segíthet abban, hogy ezek a problémák ne váljanak még súlyosabbá.

Egyéb mellékhatások

A mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott adagtól függően változhat. Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- émelygés (hányinger);
- fáradtság (kimerültség);
- hajhullás (alopécia);
- székrekedés;
- hányás;
- szemszárazság;
- Covid19;
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység) – vérvizsgálatból derül ki;
- csökkent étvágy;
- emelkedett májenzimsszint (aszpartát-aminotranszferáz) a vérben;
- bőrkiütés;
- hasmenés;
- alacsony neutrofilszám (egy – fertőzések elleni védekezésben szerepet játszó – fehérvérsejt-típus) (neutropénia);
- emelkedett májenzimsszint (alanin-aminotranszferáz) a vérben.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a szem kipirosodása és kellemetlen érzés a szemben (konjunktivitisz);
- az infúzióval összefüggő reakciók. Ezek közé tartozik a láz, hidegrázás, viszketés vagy bőrkiütés.
- fokozott könnytermelés;
- húgyúti fertőzés;
- száraz bőr;
- szájszárazság;
- viszketés (pruritusz);
- szemhéjgyulladás (blefaritisz);
- légzési nehézség (diszpnoé);
- ízérzési zavar (diszgeuzia);
- a szemhéj mirigyének (Meibom-mirigyek) rendellenes működése;
- a bőr elszíneződése (hiperpigmentáció);
- homályos látás;
- tüdőfertőzés;
- a – fertőzések elleni védekezésben szerepet játszó – fehérvérsejtek alacsony száma (leukopénia);
- a szempillák kihullása (madarózis);
- a szem kóros fényérzékenysége;
- hidegrázás, láz, rossz közérzet, sápadt vagy elszíneződött bőr, légszomj a véráramban lévő nagy mennyiségű baktérium miatt (szepszis).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- látáskárosodás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Datroway-t tárolni?

A Datroway-t egészségügyi szakember tárolja abban a kórházban vagy klinikán, ahol Ön a kezelést kapja. Az alábbi információk kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek szólnak.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az elkészített infúziós oldat 2 °C–8 °C-on, fénytől védve tárolva legfeljebb 24 órán át őrzi meg stabilitását, ezt követően meg kell semmisíteni.

A kezelésre és az ártalmatlanítására vonatkozó speciális előírásokat be kell tartani. A fel nem használt Datroway szakszerű ártalmatlanítása a gondozását végző egészségügyi szakember felelőssége. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Datroway?

- A készítmény hatóanyaga a datopotamab deruxtekán.
100 mg datopotamab deruxtekánt tartalmaz injekciós üvegenként, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában. Feloldást követően 20 mg/ml koncentrációban datopotamab deruxtekánt tartalmaz az 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz és poliszorbát 80 (lásd 2. pont).

Milyen a Datroway külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Datroway fehér vagy sárgásfehér liofilizált por, amely borostyánszínű üvegből készült, gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Németország

A gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Datroway citotoxikus összetevőt tartalmaz, és kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett adható be. A daganatellenes és citotoxikus gyógyszerek megfelelő előkészítésére, kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó előírásokat be kell tartani.

Az alábbi feloldási és hígítási eljáráshoz megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Feloldás

- A feloldást közvetlenül a hígítás előtt kell végezni.
- A teljes dózis biztosításához több injekciós üveg felbontására is szükség lehet. Számítsa ki a dózist (mg), az elkészített Datroway oldatból szükséges össztérfogatot, valamint a felbontandó Datroway injekciós üvegek számát.
- Oldja fel mindegyik, 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üveg tartalmát steril fecskendő segítségével oly módon, hogy lassan 5 ml injekcióhoz való vizet fecskendez mindegyik injekciós üvegbe, hogy a végkoncentráció 20 mg/ml legyen.
- Óvatosan forgassa az injekciós üvegeket, amíg a tartalmuk teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!
- Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor az elkészített oldat 2 °C–8 °C-on tárolva 48 órán keresztül őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását. A feloldott Datroway-t tartalmazó injekciós üvegek hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on tárolhatók, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- A feloldott készítmény nem tartalmaz tartósítószert, és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Hígítás

- Egy steril fecskendő segítségével szívja fel az injekciós üveg(ek)ből a kiszámított mennyiséget. Szabad szemmel vizsgálja meg az elkészített oldatot, és ellenőrizze, hogy nem láthatók-e benne makroszkópos részecskék vagy nincs-e elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek vagy halványárgának kell lennie. Ne használja fel, ha szabad szemmel észlelhető részecskék figyelhetők meg, illetve ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
- Hígítsa a feloldott Datroway kiszámított térfogatát 100 ml 5%-os glükózoldatot tartalmazó infúziós zsákban. Ne használjon nátrium-klorid oldatot. Poli(vinil-klorid) (PVC) vagy poliolefin (polipropilén [PP] vagy etilén és propilén kopolimer) infúziós zsák használata javasolt.
- Óvatosan forgassa át az infúziós zsákot, hogy az oldat alaposan összekeveredjen. Ne rázza!
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.
- Ha az oldatot nem használják fel azonnal, szobahőmérsékleten ($\leq 25\text{ °C}$) legfeljebb 4 órán át (az elkészítést és az infúzió beadását is beleértve) vagy hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Beadás

- Ha az elkészített oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolták, beadás előtt javasolt megvárni, amíg az oldatos infúzió szobahőmérsékletűre melegszik, ez alatt fénytől védve tárolandó.
- A Datroway-t intravénás infúzióként, csak PVC-ből, polibutadiénből (PBD-ből) vagy kis sűrűségű polietilénből (LDPE-ből) készült infúziós szerelékkel szabad beadni.
- A Datroway infúziót 0,2 mikronos beépített politetrafluor-etilén (PTFE), poliéterszulfon (PES) nylon 66-ből készült szűrővel kell beadni.
- Nem szabad intravénás lökés vagy bolus formájában beadni.
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.
- A Datroway más gyógyszerekkel nem keverhető, és nem adható be más gyógyszer a Datroway infúziós szerelékén keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.