

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Datroway 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg datopotamaba derukstekāna (*datopotamabum deruxtecanum*). Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml datopotamaba derukstekāna (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Datopotamaba derukstekāns ir antivielas–zāļu konjugāts (*antibody-drug conjugate* – ADC), kas satur humanizētu anti-TROP2 IgG1 monoklonālo antivielu (*monoclonal antibody* – mAb), iegūtu no zīdītāju (Ķīnas kāmjā olnīcu) šūnām, kuras kovalenti saistītas ar eksatekāna atvasinājumu un topoizomerāzes I inhibitoru DXd, izmantojot sašķeļamu saiti uz tetrapeptīda bāzes. Katrai antivielu molekulai ir piesaistītas apmēram 4 derukstekāna molekulas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 100 mg flakons satur 1,50 mg polisorbāta 80 (E 433).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz dzeltenbalts liofilizēts pulveris, kas izskatās kā cieta masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Krūts vēzis

Datroway monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir nerezecējams vai metastātisks hormonu receptoru (HR) pozitīvs, cilvēka epidermālā augšanas faktora 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) negatīvs krūts vēzis un kuri progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš ir saņēmuši endokrīno terapiju un vismaz vienu ķīmijterapijas shēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Datroway var parakstīt tikai ārsts, un zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu izmantošanā.

Pacientu atlase

Pacienti nerezecējama vai metastātiska HR pozitīva, HER2 negatīva krūts vēža ārstēšanai jāatlasa, pamatojoties uz dokumentētu HER2 negatīvu audzēja statusu, kas noteikts ar CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci, ja tāda ir pieejama, vai citu validētu testu.

Devas

Ieteicamā Datroway deva ir 6 mg/kg ķermeņa masas (maksimāli 540 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 90 kg), ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (21 dienas ciklā) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Premedikācija un profilaktiski lietojami līdzekļi

Pirms katras Datroway infūzijas jāapsver premedikācijas shēma ar infūziju saistītu reakciju profilaksei, kas sastāv no antihistamīna un paracetamola (ar vai bez glikokortikoīdiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms Datroway infūzijas un pēc nepieciešamības turpmākās dienas pacientiem ieteicams arī profilaktiski lietot pretvemšanas līdzekļus (deksametazonu ar 5-HT₃ antagonistiem, kā arī citus līdzekļus, piemēram, NK1 receptoru antagonistus).

Informāciju par keratīta un stomatīta profilaktisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Devas pielāgošana

Devas pielāgošana ar infūziju saistītu reakciju gadījumā

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, jāsamazina Datroway infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc. Datroway lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana, devas samazināšana vai ārstēšanas pilnīga pārtraukšana saskaņā ar 1. un 2. tabulā sniegtajām vadlīnijām.

Datroway devu nedrīkst atkārtoti palielināt pēc devas samazināšanas.

1. tabula. Devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Ieteicamā sākuma deva	6 mg/kg (maksimāli 540 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 90 kg)
Pirmā devas samazināšana	4 mg/kg (maksimāli 360 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 90 kg)
Otrā devas samazināšana	3 mg/kg (maksimāli 270 mg pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 90 kg)

2. tabula. Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe*	Devas pielāgošana
Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts [skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu]	Asimptomātiska IPS/pneimonīts (1. pakāpe)	Pārtraukt ārstēšanu, kamēr samazinās līdz 0. [#] pakāpei, tad: - saglabāt devu, ja samazinās 28 dienās vai īsākā periodā no sākuma datuma, - samazināt devu par vienu pakāpi (skatīt 1. tabulu), ja samazinās ilgākā periodā nekā 28 dienās no sākuma datuma, - apsvērt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, tiklīdz ir aizdomas par IPS/pneimonītu.
	Simptomātiska IPS/pneimonīts (2. pakāpes vai smagāks)	- Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. - Nekavējoties sākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, tiklīdz ir aizdomas par IPS/pneimonītu.
Keratīts [skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu]	2. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, kamēr samazinās līdz 1. pakāpei vai mazākai, tad saglabāt devu.
	3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, kamēr samazinās līdz 1. pakāpei vai mazākai, tad samazināt devu par 1 pakāpi (skatīt 1. tabulu).
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.
Stomatīts [skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu]	2. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu, kamēr samazinās līdz 1. pakāpei vai mazākai. - Pirmajā reizē atsākt lietot tādu pašu devu. - Ja novēro atkārtoti, jāapsver ārstēšanas atsākšana ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu).
	3. pakāpe	- Pārtraukt ārstēšanu, kamēr samazinās līdz 1. pakāpei vai mazākai. - Jāatsāk ārstēšana ar samazinātu devu (skatīt 1. tabulu).
	4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

* Atbilstoši Nacionālā vēža institūta Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (NCI-CTCAE) 5.0 versijai.

[#] 0. pakāpe nozīmē pilnīgu IPS/pneimonīta izzušanu, tajā skaitā ar aktīvu IPS/pneimonītu saistītās radioloģiskās atrades izzušanu. Palikušās rētas vai fibroze pēc atveseļošanās no IPS/pneimonīta netiek uzskatītas par aktīvas slimības pazīmēm.

Atlikta vai izlaista deva

Ja plānotās devas ievadīšana ir atlikta vai izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk, negaidot līdz nākamajam plānotajam ciklam. Ievadīšanas grafiks ir jāpielāgo, lai saglabātu 3 nedēļu intervālu starp devām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Datroway deva 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav jāpielāgo. Dati par datopotamaba derukstekāna lietošanu 85 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss [CLcr] ≥ 30 un < 90 ml/min) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ieteicamā Datroway deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav noteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī, kuri saņēma 6 mg/kg datopotamaba derukstekāna, novēroja lielāku nopietnu nevēlamo blakusparādību sastopamību salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ normas augšējo robežu (NAR) un jebkura aspartāta aminotransamināzes (ASAT) vērtība $>$ NAR vai kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz 1,5 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības) deva nav jāpielāgo. Dati ir ierobežoti, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $> 1,5$ līdz 3 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības). Nav pietiekami daudz datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības). Tāpēc pacienti ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Datroway paredzēts intravenozai lietošanai. Zāles jāsagatavo un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam un jāievada intravenozas infūzijas veidā. Datroway nedrīkst ievadīt kā intravenozu injekciju vai bolus injekciju.

Pirmā infūzija jāievada 90 minūšu laikā. Infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc pirmās devas ievadīšanas pacienti jānovēro, vai neparādās ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes vai simptomi.

Nākamās infūzijas jāievada 30 minūšu laikā, ja iepriekšējās infūzijas bija panesamas. Infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc infūzijas pacienti jānovēro.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur citotoksisku sastāvdaļu, kas ir kovalenti saistīta ar monoklonālo antivielu (īpašas procedūras attiecībā uz rīkošanos ar zālēm un to iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Ir ziņots par intersticiālas plaušu slimības (IPS), tajā skaitā pneimonīta, gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Datroway (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novēroti letāli iznākumi.

Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par klepu, aizdusu, drudzi un/vai citiem jauniem elpceļu simptomiem vai to pastiprināšanos. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas IPS/pneimonīta pazīmes un simptomi. IPS/pneimonīta pazīmes ir jāizmeklē nekavējoties. Pacienti ar aizdomām par IPS/pneimonītu ir jāizvērtē ar radiogrāfisku izmeklējumu. Jāapsver iespēja konsultēties ar pulmonologu. Asimptomātiskas (1. pakāpes) IPS/asimptomātiska pneimonīta gadījumā jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (piemēram, $\geq 0,5$ mg/kg/dienā prednizolona vai līdzvērtīgas zāles). Datroway lietošana jāatliek, līdz pacients atlabis līdz 0. pakāpei, un lietošanu var atsākt atbilstoši norādījumiem 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Simptomātiskas IPS/simptomātiska pneimonīta (2. pakāpes vai smagāka) gadījumā sistēmiska kortikosteroīdu terapija jāuzsāk nekavējoties (piemēram, ≥ 1 mg/kg/dienā prednizolona vai līdzvērtīgas zāles) un jāturpina vismaz 14 dienas, un pēc tam pakāpeniski jāsamazina deva vismaz 4 nedēļas. Datroway lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuriem diagnosticēta simptomātiska (2. pakāpes vai smagāka) IPS/simptomātisks pneimonīts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar IPS/pneimonītu anamnēzē var būt paaugstināts IPS/pneimonīta attīstības risks, un šie pacienti ir rūpīgi jānovēro.

Paaugstināta jutība

Lietojot datopotamaba derukstekānu, ir novērotas nopietnas anafilaktiskas reakcijas. Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas paaugstinātas jutības/alergiskas reakcijas, kurām var būt tāda pati klīniskā aina kā ar infūziju saistītai reakcijai. Zālēm šādu reakciju ārstēšanai, kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam jābūt pieejamam tūlītējai lietošanai. Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas gadījumā ārstēšana ar datopotamaba derukstekānu nekavējoties un neatgriezeniski jāizbeidz.

Keratīts

Datroway var izraisīt nevēlamas blakusparādības, kas skar acs virsmu, tajā skaitā keratītu. Keratīta pazīmes un simptomi var būt sausas acis, pastiprināta asarošana, fotofobija un nevēlamas redzes izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Profilakses nolūkā pacientiem jāiesaka vairākas reizes dienā lietot mitrinošus acu pilienus, kas nesatur konservantus. Pacientiem jāiesaka izvairīties no kontaktlēcu lietošanas, ja vien to nav norādījis acu ārsts. Pacienti nekavējoties jānosūta atbilstošu oftalmoloģisko izmeklējumu veikšanai, ja rodas jebkādas jaunas vai pastiprinās esošās ar acīm saistītas pazīmes vai simptomi, kas varētu liecināt par keratītu. Keratīts ir jānovēro un, ja diagnoze tiek apstiprināta, Datroway lietošana jāatliek, deva jāsamazina vai ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar klīniski nozīmīgu radzenes slimību tika izslēgti no pētījuma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti ar jau esošu keratītu rūpīgi jākontrolē.

Stomatīts

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Datroway, ir ziņots par stomatītu, tajā skaitā čūlām mutē un mutes mukozītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Papildus mutes dobuma higiēnas ievērošanai, uzsākot Datroway lietošanu un ārstēšanas laikā, profilakses un ārstēšanas nolūkā ieteicams katru dienu lietot steroīdus saturošu mutes skalošanas līdzekli (piemēram, deksametazona šķīdumu iekšķīgai lietošanai 0,1 mg/ml 4 reizes dienā vai līdzīgu steroīdus saturošu mutes skalošanas līdzekli). Ja klīniski indicēts, var apsvērt pretsēnīšu līdzekļu lietošanu saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ja nav iespējams profilaktiski lietot steroīdus saturošus mutes skalošanas līdzekļus, ieteicams lietot maigus mutes skalošanas līdzekļus (piemēram, spirtu nesaturošu un/vai bikarbonātu saturošu mutes skalošanas līdzekli) saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Var apsvērt arī ledus gabaliņu vai ledus auksta ūdens turēšanu mutē infūzijas laikā. Ja rodas stomatīts, var biežāk skalot muti un/vai izmantot citus lokālus līdzekļus. Ņemot vērā blakusparādības smagumu, jāatliek Datroway lietošana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc šo zāļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz embriju-augli

Pamatojoties uz atradi dzīvniekiem un darbības mehānismu, Datroway topoizomerāzes I inhibitora komponents var kaitēt embrijam-auglim, ja zāles lieto grūtniecei.

Pirms Datroway lietošanas uzsākšanas reproduktīvā vecuma sievietēm ir jāveic grūtniecības tests. Paciente jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 7 mēnešus pēc Datroway pēdējās devas lietošanas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešu dzimuma pacientiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanās laikā ar Datroway un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Datroway devas lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. Tā kā metabolisms un žults ekskrēcija ir galvenie topoizomerāzes I inhibitora DXd eliminācijas ceļi, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem Datroway ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 1,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar datopotamaba derukstekānu nav veikti. Tomēr ir veikti klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar trastuzumaba derukstekānu (T-DXd), kas satur tādu pašu DXd daudzumu kā Datroway. Ritonavīra (CYP3A4 un OATP1B1 un 1B3 inhibitora) vai itrakonazola (CYP3A4 inhibitora) ietekme uz DXd C_{max} netika novērota. Abi inhibitori palielināja AUC 1,2 reizes, taču tā netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu izmaiņu. Tāpēc CYP3A4, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitori, visticamāk, klīniski nozīmīgi neietekmēs derukstekāna farmakokinētiku pēc atbrīvošanās no datopotamaba derukstekāna.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Pirms Datroway lietošanas uzsākšanas reproduktīvā vecuma sievietēm ir jāveic grūtniecības tests.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Datroway un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā ar Datroway un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par Datroway lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Tomēr, pamatojoties uz atradi dzīvniekiem un darbības mehānismu, sagaidāms, ka topoizomerāzes I inhibitora komponents DXd var kaitēt arī embrijam-auglim, ja zāles lieto grūtniecei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Datroway grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Pacientes jāinformē par iespējamo risku auglim pirms grūtniecības iestāšanās un jānorāda, ka nekavējoties jāsaazinās ar ārstu, ja iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai datopotamaba derukstekāns izdalās cilvēka pienā. Cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā. Tā kā ar krūti barotiem bērniem ir iespējamās nopietnas blakusparādības, sievietēm pirms ārstēšanas ar Datroway uzsākšanas jāpārtrauc barot bērnu ar krūti. Sievietes var sākt barot bērnu ar krūti 1 mēnesi pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Fertilitāte

Dati par datopotamaba derukstekāna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pamatojoties uz toksicitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, Datroway var pasliktināt vīriešu un sieviešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Gan vīriešiem, gan sievietēm pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas par fertilitātes saglabāšanu. Nav zināms, vai datopotamaba derukstekāns vai tā metabolīti ir atrodami sēklas šķidrumā. Vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst sasaldēt vai ziedot spermu visā terapijas periodā un vismaz 4 mēnešus pēc Datroway pēdējās devas lietošanas. Sievietes nedrīkst ziedot vai iegūt savām vajadzībām olšūnas visā terapijas periodā un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās Datroway devas lietošanas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datroway var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ja ārstēšanas laikā ar Datroway rodas nogurums vai redzes izmaiņas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienotais drošuma profils tika noteikts, izmantojot datus no diviem klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās 443 pacienti, kuri saņēma Datroway 6 mg/kg ķermeņa masas krūts vēža ārstēšanai. Šajā datu kopā Datroway iedarbības mediāna bija 6,2 mēneši (diapazons no 0,7 līdz 28,5 mēnešiem).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija stomatīts (64,8%), slikta dūša (57,6%), nogurums (42,7%), alopēcija (37,2%), aizcietējums (33,0%), vemšana (26,0%), sausas acis (25,5%), Covid-19 (17,8%), keratīts (17,8%), anēmija (17,2%), samazināta ēstgriba (16,3%), paaugstināts ASAT līmenis (16,0%), izsitumi (15,3%), caureja (12,9%), neitropēnija (12,0%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis (10,4%).

Visbiežākās 3./4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija stomatīts (7,9%), nogurums (4,3%), anēmija (3,2%), paaugstināts ASAT līmenis (2,7%), vemšana (1,6%), paaugstināts ALAT līmenis (1,6%), slikta dūša (1,4%), urīnceļu infekcija (1,4%), Covid-19 (1,1%), samazināta ēstgriba (1,1%), neitropēnija (1,1%) un pneimonija (1,1%). 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības attīstījās 0,7% pacientu, un tās bija saistītas ar IPS/pneimonītu, aizdusu un sepsi.

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija Covid-19 (1,4%), urīnceļu infekcija (1,1%), IPS/pneimonīts (1,1%) un sepse (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta 3,6% pacientu. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija IPS/pneimonijs (2,0%). Nevēlamo blakusparādību dēļ deva tika samazināta 21,0% pacientu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta deva, bija stomatīts (12,9%), nogurums (3,2%), slikta dūša (1,8%) un keratīts (1,4%). Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošana tika atlikta 19,6% pacientu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika atlikta zāļu lietošana, bija stomatīts (5,2%), Covid-19 (4,1%), nogurums (2,3%), IPS/pneimonijs (1,6%), pneimonija (1,6%), keratīts (1,4%) un ar infūziju saistīta reakcija (1,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Datroway. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām. Nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz visu cēloņu blakusparādību biežumu, kur daļai blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis datopotamaba derukstekāns, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi. Zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību smagums tika novērtēts, pamatojoties uz Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE): 1. pakāpe = viegla, 2. pakāpe = vidēji smaga, 3. pakāpe = smaga, 4. pakāpe = dzīvībai bīstama un 5. pakāpe = nāve.

Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar datopotamaba derukstekānu 6 mg/kg ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas		
	Ļoti bieži	Covid-19 ^a
	Bieži	Urīnceļu infekcija, pneimonija ^b , Sepsē
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Anēmija, neitropēnija ^c
	Bieži	Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Nav zināms	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi		
	Bieži	Disgeizija
Acu bojājumi		
	Ļoti bieži	Keratīts ^d , sausas acis
	Bieži	Konjunktivīts ^e , neskaidra redze, pastiprināta asarošana, blefarīts, meiboma dziedzeru disfunkcija, fotofobija
	Retāk	Redzes traucējumi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Bieži	IPS/pneimonijs ^f , aizdusa
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
	Ļoti bieži	Stomatīts ^g , vemšana, slikta dūša, caureja, aizcietējums
	Bieži	Sausa mute

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Ļoti bieži	Alopēcija, izsitumi ^h
	Bieži	Nieze, sausa āda, ādas hiperpigmentācija ⁱ , madaroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
	Ļoti bieži	Nogurums ^j
Izmeklējumi		
	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
	Bieži	Ar infūziju saistītas reakcijas ^k

^a Ietver Covid-19, Covid-19 pneimoniju, pozitīvu SARS-CoV-2 testa rezultātu.

^b Ietver pneimoniju, apakšējo elpceļu infekciju un apakšējo elpceļu sēnīšu infekciju.

^c Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

^d Ietver keratītu, punktveida keratītu, čūlaino keratītu.

^e Ietver konjunktivītu, konjunktīvas patoloģiju, konjunktīvas hiperēmiju un konjunktīvas kairinājumu.

^f Ietver intersticiālu plaušu slimību un pneimoniju.

^g Ietver stomatītu, aftozu čūlu, glosītu, čūlas mutē, odinofāģiju, sāpes mutes dobumā, orofaringeālas sāpes un rīkles iekaisumu.

^h Ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus un niezošus izsitumus.

ⁱ Ietver ādas hiperpigmentāciju un ādas krāsas izmaiņas.

^j Ietver nogurumu un astēniju.

^k Ar infūziju saistīta reakcija ietver jebkuru reakciju (ar infūziju saistītu reakciju, niezi un izsitumus), kas attīstās tajā pašā dienā, kad tiek ievadīta Datroway infūzija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

IPS/pneimonīts attīstījās 4,7% pacientu ar krūts vēzi, kuri tika ārstēti ar Datroway 6 mg/kg, no tiem 3,6% gadījumu atbilstoši neatkarīgā pārskata novērtējumam tika atzīti par IPS/pneimonītu, kas saistīts ar zālēm. Vairākums IPS/pneimonīta gadījumu bija 1. pakāpes (2,9%). 2. pakāpes gadījumi attīstījās 0,9% pacientu. 3. pakāpes gadījumi attīstījās 0,9% pacientu. Ar zālēm saistīti 5. pakāpes gadījumi attīstījās 0,2% pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai izpausmei bija 5,8 mēneši (diapazons: no 1,1 līdz 10,8).

Blakusparādības, kas skar acs virsmu

Blakusparādības, kas skar acs virsmu, attīstījās 49,0% pacientu, kuri tika ārstēti ar Datroway, no tiem 35,0% bija 1. pakāpes gadījumi, 12,2% bija 2. pakāpes gadījumi un 1,8% bija 3. pakāpes gadījumi. Keratīts attīstījās 17,8% pacientu, kuri tika ārstēti ar Datroway, no tiem 13,3% bija 1. pakāpes gadījumi, 3,6% bija 2. pakāpes gadījumi un 0,9% bija 3. pakāpes gadījumi. Laika mediāna līdz keratīta pirmajai izpausmei bija 4,1 mēneši (diapazons: no 0 līdz 23,2). Keratīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,5% pacientu.

Stomatīts

Stomatīts attīstījās 64,8% pacientu, kuri tika ārstēti ar Datroway, no tiem 29,3% bija 1. pakāpes gadījumi, 27,5% bija 2. pakāpes gadījumi un 7,9% bija 3. pakāpes gadījumi. Laika mediāna līdz pirmajai izpausmei bija 0,6 mēneši (diapazons: no 0,03 līdz 12,2). Stomatīta dēļ ārstēšana tika pārtraukta 0,5% pacientu.

Hematoloģiskas nevēlamās blakusparādības

Pētījumā TROPION-Breast01 neitropēnija attīstījās 11,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar Datroway (1,1% bija ≥ 3 . pakāpes gadījumi). Leikopēnija attīstījās 3,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar Datroway (nevienam nebija ≥ 3 . pakāpes gadījums). Koloniju stimulējošu faktoru izmantoja 2,7% ar Datroway ārstētajiem pacientiem.

Gados vecāki cilvēki

No 443 pacientēm ar krūts vēzi, kuras tika ārstētas ar Datroway 6 mg/kg, 23,3% bija 65 gadus vecas vai vecākas un 4,7% bija 75 gadus vecas vai vecākas. Dati, lai noteiktu drošumu 85 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, ir ierobežoti.

Pacientēm vecumā virs 65 gadiem tika novērots skaitliski mazāks 3./4. pakāpes blakusparādību īpatsvars (24,3% salīdzinājumā ar 25,0%), skaitliski lielāks nopietnu blakusparādību (9,7% salīdzinājumā ar 6,8%) un blakusparādību, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana (3,9% salīdzinājumā ar 3,5%), īpatsvars, salīdzinot ar pacientēm, kuras bija jaunākas par 65 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Pašlaik nav specifiskas ārstēšanas pārdozēšanas gadījumā. Ja deva ir lielāka par norādīto, var paaugstināties blakusparādību risks. Ārstiem jāievēro vispārējie atbalstošie pasākumi un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATĶ kods: L01FX35

Darbības mehānisms

Datopotamaba derukstekāns ir pret TROP2 mērķēts antivielas-zāļu konjugāts. Antiviela ir humanizēts anti-TROP2 IgG1, kas piesaistīts derukstekānam, topoizomerāzes I inhibitoram (DXd), un ko saista tetrapeptīdu saturoša sašķelama saite. Antivielas-zāļu konjugāts plazmā ir stabils. Antiviela saistītās ar TROP2, kas ekspresējas uz noteiktu audzēja šūnu virsmas. Pēc saistīšanās datopotamaba derukstekāns tiek iekļauts audzēja šūnās. Tam sekojošā DXd atbrīvošanās izraisa DNS bojājumus un apoptotisko šūnu nāvi, inhibējot topoizomerāzi I. *In vitro* dati liecina, ka datopotamaba derukstekānam var būt arī netieša citotoksicitāte, kuras mehānisma pamatā ir no antivielām atkarīgu šūnu citotoksicitāte (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* – ADCC), no antivielām atkarīga fagocitoze (*antibody-dependent cellular phagocytosis* – ADCP) un DXd papildu citotoksicitāte pret TROP2 ekspresējošām audzēja šūnām un blakus esošām šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot terapeitiskās olbaltumvielas, ir iespējama imūngenitāte.

NSŠPV un krūts vēža klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Datroway 6 mg/kg, ārstēšanas perioda laikā (ilguma mediāna 5,5 mēneši) antivielu pret datopotamaba derukstekānu veidošanās sastopamība bija 16% (146 no 912) un datopotamaba derukstekānu neitralizējošo antivielu veidošanās sastopamība bija 2,5% (23 no 912). Antivielām pret zālēm nebija acīmredzamas ietekmes uz datopotamaba derukstekāna farmakokinētiku vai efektivitāti. Klīniski nozīmīga ietekme uz datopotamaba derukstekāna drošumu netika novērota.

Klīniskā efektivitāte un drošums

HR+/HER2– krūts vēzis

TROPION-Breast01 (NCT05104866)

Datroway tika novērtēts daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā TROPION-Breast01, kurā piedalījās 732 pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku HR pozitīvu, HER2 negatīvu (IHC 0, IHC1+ vai IHC2+/ISH–) krūts vēzi. Pacientiem bija jābūt progresējošai slimībai un nepiemērotiem endokrīnai terapijai. Nerezecējamās vai metastātiskās slimības ārstēšanai pacientiem iepriekš bija jāsaņem 1 vai 2 ķīmijterapijas shēmas. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski neaktīvām metastāzēm smadzenēs. Skrīninga laikā izslēdza pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroidiem, pacientus ar aktīvu IPS/pneimonītu un pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds, plaušu vai radzenes slimību. Izslēdza arī pacientus, kuru funkcionālais stāvoklis pēc Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas skalas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) bija > 1.

Kopumā 732 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu Datroway 6 mg/kg (N = 365) intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām vai ārsta izvēlētu ķīmijterapiju (N = 367, eribulīns 59,9%, kapecitabīns 20,7%, vinorelbīns 10,4% vai gemcitabīns 9,0%) līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai. Randomizāciju stratificēja pēc iepriekš saņemto ķīmijterapijas shēmu skaita (viena vai divas), iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru (jā vai nē) un ģeogrāfiskā reģiona (ASV, Kanāda, Eiropa vai pārējā pasaule). Audzēja attēldiagnostikas izmeklējumi tika veikti ik pēc 6 nedēļām līdz slimības progresēšanai.

Divi primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS), ko izvērtēja maskēta neatkarīga centrālā pārskata komiteja (*blinded independent central review* – BICR) saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – RECIST) 1.1 versija, un kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DOR).

Pacientu sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji bija līdzīgi starp ārstēšanas grupām. Vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons no 28 līdz 86); 22,3% vecums ≥ 65 gadi, un 98,8% bija sievietes; 47,8% bija baltās rases, 1,5% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi, 40,7% bija aziāti; 11,3% bija spāņu/latīņamerikāņu izcelsmes; 57% ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0, un 42,3% ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1; 97,3% bija viscerāla slimība, 71,9% bija metastāzes aknās un 7,9% sākotnējā stāvoklī bija stabilas metastāzes smadzenēs randomizācijas brīdī.

60,2% pacientu iepriekš bija saņēmuši endokrīno terapiju (neo)adjuvantas terapijas ietvaros, 88,5% bija iepriekš saņēmuši endokrīno terapiju nerezecējamās vai metastātiskās slimības ārstēšanai, un visi pacienti iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapijas shēmas nerezecējamās vai metastātiskās slimības ārstēšanai. Kopumā 80,7% pacientu iepriekš bija saņēmuši taksānus un 63,8% bija iepriekš saņēmuši antraciklīnus. 62% pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 ķīmijterapijas shēmu un 37,7% pacientu bija iepriekš saņēmuši 2 ķīmijterapijas shēmas nerezecējamās vai metastātiskās slimības ārstēšanai. 82,5% pacientu iepriekš bija ārstēti ar CDK4/6 inhibitoru.

Efektivitātes rezultāti ir parādīti 4. tabulā un 1. un 2. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā TROPION-Breast01

Efektivitātes rādītājs	Datroway (N = 365)	Ķīmijterapija (N = 367)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR ^a		
Notikumu skaits (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Mediāna, mēneši (95% TI)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Riska attiecība (95% TI)	0,63 (0,52; 0,76)	
p vērtība ^b	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze ^{c, d}		
Notikumu skaits (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Mediāna, mēneši (95% TI)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Riska attiecība (95% TI)	1,01 (0,83; 1,22)	
p vērtība ^e	0,9445	
Objektīvais atbildes rādītājs saskaņā ar BICR ^{a, f}		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95% TI	31,4; 41,3	18,6; 27,2
Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR ^{a, f}		
Mediāna, mēneši (95% TI)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

^a Datu apkopošanas datums: 2023. gada 17. jūlijs.

^b Iepriekš noteiktā p vērtības robeža bija 0,01.

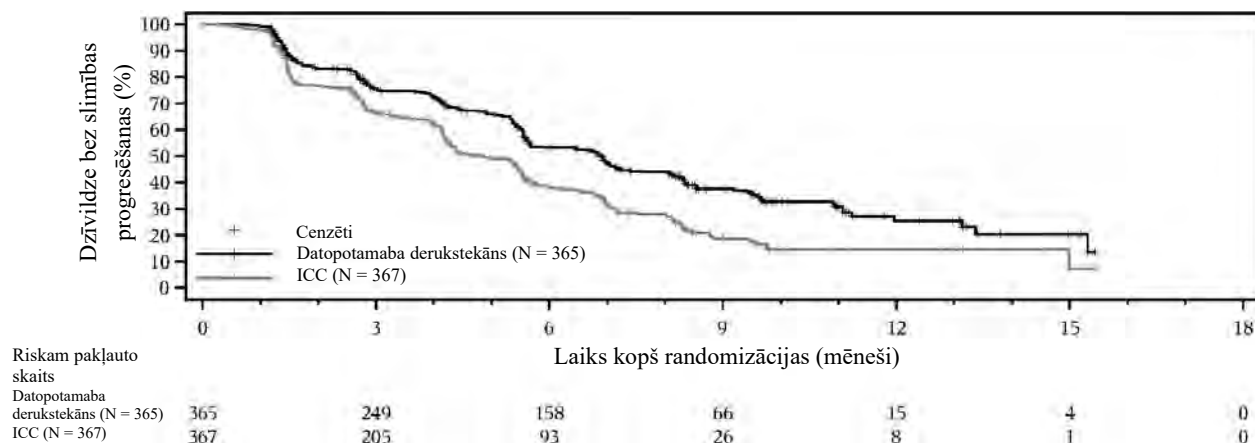
^c Datu apkopošanas datums: 2024. gada 24. jūlijs.

^d 12,3% un 24,0% pacientu attiecīgi datopotamaba derukstekāna un ICC grupā pēc ārstēšanas pārtraukšanas turpmāk saņēma trastuzumaba derukstekānu un/vai sacituzumaba govitekānu.

^e Iepriekš noteiktā p vērtības robeža bija 0,0403.

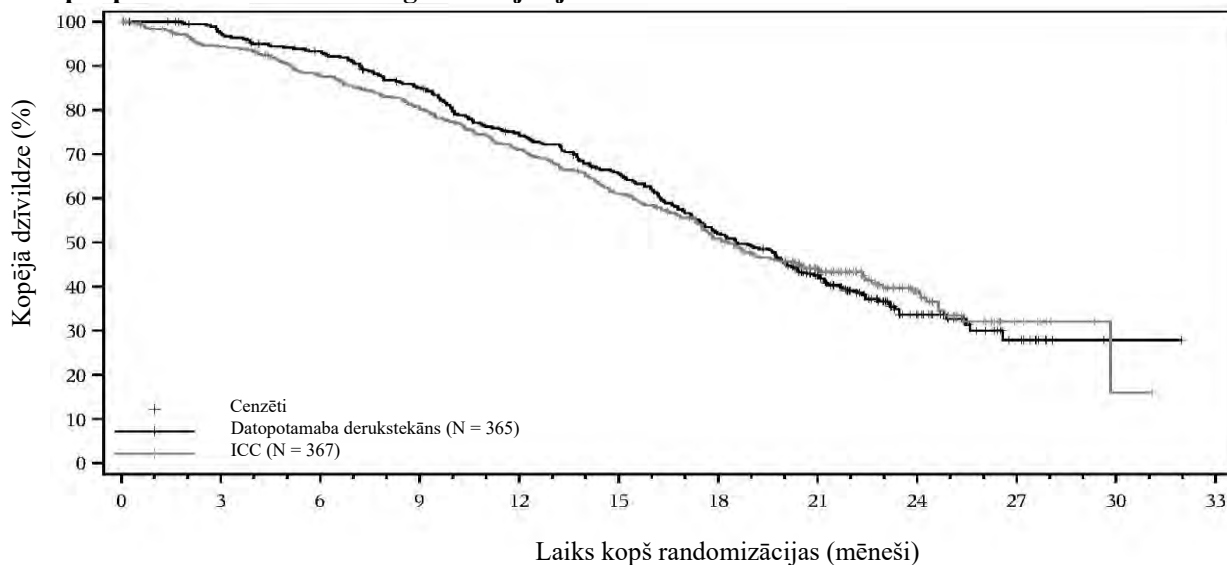
^f Mērķa kritēriji tika analizēti, izmantojot aprakstošo statistiku.

1. attēls. PFS Kaplāna–Meiera līkne saskaņā ar BICR pētījumā TROPION-Breast01 (datu apkopošanas datums: 2023. gada 17. jūlijs)



PFS uzlabošanās saskaņā ar BICR bija konsekventa visās iepriekš noteiktās pacientu apakšgrupās, tajā skaitā pēc ģeogrāfiskā reģiona, iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru un iepriekš saņemto ķīmijterapijas shēmu skaita.

2. attēls. OS Kaplāna–Meiera līkne saskaņā ar BICR pētījumā TROPION-Breast01 (datu apkopošanas datums: 2024. gada 24. jūlijs)



Riskam pakļauto skaits

Datopotamaba derukstekāns (N = 365)	365	349	331	299	259	227	180	118	49	12	1	0
ICC (N = 367)	367	335	309	283	249	213	175	123	51	9	1	0

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt Datroway pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Datopotamaba derukstekāna farmakokinētika tika novērtēta 729 pacientiem.

Lietojot Datroway ieteicamajā devā, datopotamaba derukstekāna un DXd C_{max} ģeometriskā vidējā vērtība (variācijas koeficients [CV]%) bija attiecīgi 154 µg/ml (20,3%) un 2,82 ng/ml (58,1%), bet datopotamaba derukstekāna un DXd AUC (laukums zem koncentrācijas plazmā pret laika līknes) bija attiecīgi 671 µg*dienā/ml (31,4%) un 18,5 ng*dienā/ml (42,6%) pēc pirmās devas 1. ciklā.

Izkliede

Datopotamaba derukstekāna izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 3,52 l. *In vitro* koncentrāciju diapazonā no 10 ng/ml līdz 100 ng/ml DXd vidējā saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija 96,8–98,0%, un DXd koncentrācijas attiecība starp asinīm un plazmu bija 0,59–0,62.

Biotransformācija

Datopotamaba derukstekānu šūnu iekšienē sašķel lizosomu enzīmi, atbrīvojot DXd. Sagaidāms, ka humanizētā TROP2 IgG1 monoklonālā antivielā sadalīsies mazos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot katabolisma ceļus, tāpat kā endogēnais IgG. Metabolisma pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām *in vitro* liecina, ka DXd metabolizē galvenokārt CYP3A4, izmantojot oksidācijas ceļus, un tas netiek nozīmīgi metabolizēts ar UGT vai citiem CYP enzīmiem.

Eliminācija

Pēc intravenozas datopotamaba derukstekānu ievadīšanas pacientiem, tā aprēķinātais klīrenss bija 0,57 l/dienā. Datopotamaba derukstekāna eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) mediāna bija 4,82 dienas un

atbrīvotā DXd šķīstamā $t_{1/2}$ mediāna bija aptuveni 5,50 dienas. *In vitro* DXd bija P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 un BCRP substrāts. DXd ekskrēcija cilvēkiem netika pētīta.

Mijiedarbība *in vitro*

Datroway ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Pētījumi *in vitro* liecina, ka DXd neinhibē vai neinducē galvenos CYP450 enzīmus, ieskaitot CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A. Pētījumi *in vitro* liecina, ka DXd neinhibē OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP vai BSEP transportvielas.

Citu zāļu ietekme uz Datroway farmakokinētiku

In vitro DXd bija P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 un BCRP substrāts. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm, kas ir MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 vai BCRP transportvielu inhibitori, nav sagaidāma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Linearitāte/nelinearitāte

Datopotamaba derukstekāna un atbrīvotā DXd iedarbība, ievadot intravenozi, palielinājās proporcionāli devai devu diapazonā no 4 mg/kg līdz 10 mg/kg (kas ir aptuveni no 0,7 līdz 1,7 reizēm lielākas par ieteicamo devu). Lietojot devu 6 mg/kg, netika novērota datopotamaba derukstekāna uzkrāšanās laikā no 1. līdz 3. ciklam.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums (26–86 gadi), rase, reģions un dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē datopotamaba derukstekāna vai DXd iedarbību. Datopotamaba derukstekāna un DXd vidējais izkļiedes tilpums un klīrenss palielinās, palielinoties ķermeņa masai (no 35,6 kg līdz 156 kg). Tās tiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām izmaiņām. Ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Īpašs pētījums par nieru darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ietverot pacientus ar viegliem vai vidēji smagiem ($CL_{Cr} \geq 30$ un < 90 ml/min) nieru darbības traucējumiem (aprēķināts pēc *Cockcroft–Gault*), datopotamaba derukstekāna vai DXd farmakokinētiku neietekmēja viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, salīdzinot ar normālu nieru darbību ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Īpašs pētījums par aknu darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kas ietvēra pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $\leq$ NAR un jebkura ASAT vērtība $>$ NAR vai kopējā bilirubīna līmenis > 1 līdz 1,5 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības), datopotamaba derukstekāna vai DXd farmakokinētiku neietekmēja viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi, salīdzinot ar normālu aknu darbību. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis $> 1,5$ līdz 3 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības) ir ierobežoti. Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz NAR un jebkādas ASAT vērtības) nav pietiekami. Tāpēc pacienti ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Dzīvniekiem pēc datopotamaba derukstekāna ievadīšanas, ja topoizomerāzes I inhibitora iedarbības līmenis bija zemāks par klīnisko koncentrāciju plazmā, toksicitāte tika novērota limfātiskajos un asinsrades orgānos, zarnās, nierēs, tēviņu un mātīšu dzimumorgānos, plaušās, ādā, acīs (radzenē), aknās, gūžas locītavas skrimšļos un priekšzobos. Šiem dzīvniekiem ADC iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskajai iedarbībai plazmā vai augstāks par to.

Genotoksicitāte

DXd bija klastogēns gan žurku kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā *in vivo*, gan Ķīnas kāmjū plaušu hromosomu aberācijas testā *in vitro*.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar datopotamaba derukstekānu nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Īpaši fertilitātes pētījumi ar datopotamaba derukstekānu nav veikti. Pamatojoties uz toksicitātes pētījumu ar žurkām, datopotamaba derukstekāns, lietojot devu 200 mg/kg (novērtējot AUC, aptuveni 29 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo devu 6 mg/kg), var pasliktināt tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju un fertilitāti, ja topoizomerāzes I inhibitora iedarbības līmenis ir zemāks par klīnisko koncentrāciju plazmā. Tēviņu reproduktīvās sistēmas toksicitātes izpausmes ietvēra sēkliniekus (spermatogēnā epitēlija deģenerācija un sēklas kanāliņu atrofiju) un sēklinieka piedēkli (atsevišķu šūnu nekroze kanāliņu epitēlijā, šūnu atliekas kanāliņos un samazināts spermatozoīdu skaits kanāliņos), kas neizzuda 8 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas visos gadījumos, izņemot tajos, kuros bija attīstījusies atsevišķu šūnu nekroze kanāliņu epitēlijā. Ietekme uz mātīšu fertilitāti, tajā skaitā atrētisku folikulu skaita palielināšanās olnīcās un atsevišķu šūnu nekroze maksts gļotādas epitēlijā, var būt atgriezeniska.

Datopotamaba derukstekāna reproduktīvās vai attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz rezultātiem vispārējās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, datopotamaba derukstekāns un DXd bija toksiski šūnām, kas ātri dalās (sēklinieki), bet DXd bija genotoksisks, kas liecina par embriotoksicitātes un teratogenitātes potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Saharoze
Polisorbāts 80 (E 433)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Sagatavošanai vai atšķaidīšanai nedrīkst lietot nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, jo tas var izraisīt daļiņu veidošanos.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Sagatavots šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par glabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja vien sagatavošana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidīto šķīdumu ieteicams izlietot nekavējoties. Ja to neizmantojat nekavējoties, atšķaidītais šķīdums jāuzglabā istabas temperatūrā (≤ 25 °C) ne ilgāk kā 4 stundas vai ne ilgāk kā 24 stundas, ieskaitot sagatavošanu un infūziju, ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Datroway tiek piegādāts 10 ml 1. klases dzintarkrāsas borsilikāta stikla flakonā, kas noslēgts ar butilgumijas aizbāzni, kurš laminēts ar fluora sveķiem, un zilu, noņemamu, polipropilēna/alumīnija vāciņu.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Datroway satur citotoksisku sastāvdaļu, tāpēc zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu izmantošanā. Jāievēro atbilstošas procedūras attiecībā uz pareizu pretaudzēju un citotoksisko līdzekļu sagatavošanu, rīkošanos ar tiem un iznīcināšanu.

Tālāk norādītajās sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās ir jāizmanto atbilstoša aseptikas metode.

Sagatavošana

- Sagatavojiet tieši pirms atšķaidīšanas.
- Pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons. Aprēķiniet devu (mg), kopējo nepieciešamo sagatavotā Datroway šķīduma tilpumu un nepieciešamo Datroway flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Katru 100 mg flakonu sagatavojiet ar sterilu šļirci, katrā flakonā lēnām injicējot 5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 20 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet.
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizmantojat nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Uzglabājiet sagatavoto Datroway šķīdumu ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas. Nesasaldēt.

- Sagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšana

- Ievelciet aprēķināto daudzumu no flakona(-iem) sterilā šļircē. Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet to, ja novērojamas redzamas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Aprēķināto sagatavotā Datroway tilpumu atšķaidiet infūzijas maisā, kas satur 100 ml 5% glikozes šķīduma. Nelietojiet nātrija hlorīda šķīdumu (skatīt 6.2. apakšpunktu). Ieteicams izmantot infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (polipropilēna (PP) vai etilēna un propilēna kopolimēra).
- Infūzijas maisu uzmanīgi apvēršiet, lai rūpīgi sajauktu šķīdumu. Nekratiet.
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Ja to neizmantojat nekavējoties, uzglabājiet istabas temperatūrā ($\leq 25\text{ °C}$) ne ilgāk kā 4 stundas vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C , sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Iznīciniet flakonā palikušo neizmantoto daļu.

Ievadīšana

- Ja sagatavotais infūzijas šķīdums tika uzglabāts ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C), pirms ievadīšanas ieteicams ļaut šķīdumam sasniegt istabas temperatūru, sargājot no gaismas.
- Ievadiet Datroway intravenozas infūzijas veidā tikai ar infūzijas sistēmu un caurulīšu komplektu, kas izgatavots no PVH, polibutadiēna (PBD) vai zema blīvuma polietilēna (ZBPE).
- Ievadiet Datroway ar sistēmai pievienotu 0,2 mikronu politetrafluoretilēna (PTFE), poliētersulfona (PES) vai neilona 66 filtru.
- Neievadiet intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Nesajauciet Datroway ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/1915/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 4. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJIS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveice

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Datroway 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
datopotamabum deruxtecenum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg datopotamaba derukstekāna.

Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml datopotamaba derukstekāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 (E 433).

Papildinformācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 Munich
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/25/1915/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Datroway 100 mg pulveris koncentrātam
datopotamabum deruxtecanum
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Datroway 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai *datopotamabum deruxtecanum*

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

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Datroway un kādam nolūkam to lieto

Datroway ir zāles, kas satur aktīvo vielu datopotamaba derukstekānu.

Datroway lieto pieaugušo ārstēšanai, kuriem ir diagnosticēts vēža veids, ko sauc par hormonu receptoru pozitīvu (HR+) un cilvēka epidermālā augšanas faktora 2 (HER2) negatīvu krūts vēzi. To lieto pacientiem, kuriem vēzis ir izplatījies uz citām organisma daļām vai to nevar izoperēt un kuri jau iepriekš ir saņēmuši hormonu terapiju un vismaz vienu papildu pretvēža terapiju nerezecējamās vai metastātiskās slimības ārstēšanai.

Šo zāļu viena daļa ir monoklonāla antivielā (datopotamabs), kas īpaši saistās ar šūnām, uz kuru virsmas ir olbaltumviela TROP2, kas lielā daudzumā atrodas uz TROP2 ekspresējošu krūts vēža šūnu virsmas. Datroway otra aktīvā daļa ir DXd, viela, kas var iznīcināt vēža šūnas. Tiklīdz zāles piesaistījušās TROP2 ekspresējošām vēža šūnām, DXd iekļūst šūnās un iznīcina tās.

2. Kas Jums jāzina pirms Datroway lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Datroway šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret datopotamaba derukstekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, vai Jums ir alerģija, pirms Datroway ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Datroway ievadīšanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas:

- klepus, elpas trūkums, drudzis vai citi elpošanas traucējumi vai tie pastiprinās. Tie var būt nopietnas un potenciāli letālas plaušu slimības, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību, simptomi. Iepriekš esoša plaušu slimība var paaugstināt intersticiālas plaušu slimības attīstības risku. Laikā, kad lietojat šīs zāles, ārstam var būt nepieciešams uzraudzīt Jūsu plaušas.

Datroway var izraisīt arī:

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaksi: alerģiskas reakcijas, kas var būt nopietnas, var rasties infūzijas laikā vai neilgi pēc tās. Datroway lietošanas laikā ārsts Jūs rūpīgi novēros. Informāciju par alerģisku reakciju pazīmēm un simptomiem skatīt 4. punktā Iespējamās blakusparādības. Ja Jums radīsies nopietna alerģiska reakcija, ārsts Jums pilnībā pārtrauks ārstēšanu.
- acu bojājumus. Lai novērstu acu sausumu un citus acu bojājumus, vairākas reizes dienā jālieto mitrinoši acu pilieni bez konservantiem. Ārstēšanas laikā jāizvairās no kontaktlēcu lietošanas; Ja Jums jau ir acu bojājumi vai parādās jauni simptomi, tajā skaitā sausas acis, pastiprināta asarošana, jutība pret gaismu vai ārstēšanas laikā rodas redzes izmaiņas, sazinieties ar ārstu vai medmāsu. Nepieciešamības gadījumā ārsts var Jūs nosūtīt pie acu ārsta;
- mutes čūlas un jēlumi: papildus mutes dobuma higiēnas ievērošanai un uztura norādījumiem ārsts vai medmāsa ieteiks Jums arī spirtu nesaturošu mutes skalošanas līdzekli, kas būs jālieto 4 reizes dienā. Šis mutes skalojamais līdzeklis var saturēt steroīdus. Ja mutē rodas sāpes, diskomforts vai izveidojas jēlumi, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ievērojiet ārsta vai medmāsas sniegtos norādījumus par to, kā lietot mutes skalojamo līdzekli, lai novērstu vai ārstētu mutes čūlas un jēlumus.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts Jūs rūpīgāk kontrolēs, kamēr lietojat šīs zāles.

Bērni un pusaudži

Datroway lietošana nav ieteicama nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem: nav informācijas par to, cik labi šīs zāles darbojas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Datroway

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Kontracepcija

Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas (dzimstības kontroles) metode, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, kamēr ārstējaties ar Datroway un laika posmā pēc pēdējās devas lietošanas.

- Sievietēm, kuras lieto Datroway, kontracepcijas līdzekli jāturpina lietot vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās Datroway devas saņemšanas.
- Vīriešiem, kuri lieto Datroway un kuru partnerei var iestāties grūtniecība, kontracepcijas līdzekli jāturpina lietot vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Datroway devas saņemšanas.

Konsultējieties ar ārstu par piemērotāko kontracepcijas metodi. Konsultējieties ar ārstu arī pirms kontracepcijas lietošanas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Datroway lietošana **nav ieteicama** grūtniecības laikā, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušajam bērnam. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību pirms ārstēšanas vai tās laikā.

Barošana ar krūti

Ārstējoties ar Datroway un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas Jūs **nedrīkstat barot bērnu ar krūti**. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Datroway izdalās mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu par bērna barošanu ar krūti.

Fertilitāte

Ja tiek ārstēts ar Datroway, pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas vai olšūnu saglabāšanu, jo šīs zāles var mazināt Jūsu auglību. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas pārrunājiet to ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Datroway var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, ja jūtaties noguris vai Jums pasliktinās redze.

Datroway satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 1,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas zināmas alerģijas.

3. Kā Jums ievadīs Datroway

Datroway Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā pretvēža zāļu lietošanā pieredzējis(-usi) ārsts vai medmāsa.

Ieteicamā deva ir 6 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām. Ārsts vai medmāsa aprēķinās Jums nepieciešamo devu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu, un izlems, cik reižu Jums būs jāievada zāles.

Ārsts vai medmāsa ievadīs Datroway infūzijas (pilināšanas) veidā vēnā.

Pirmo infūziju ievadīs 90 minūtes. Ja tā noritēs labi, tad nākamajos apmeklējumos infūziju varēs ievadīt 30 minūtēs.

Pēc katras infūzijas Jūs 30 minūtes novēros, vai nerodas blakusparādības. Radušos blakusparādību dēļ ārsts vai medmāsa var samazināt devu vai arī pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.

Pirms katras Datroway infūzijas ārsts vai medmāsa var Jums dot zāles, kas palīdz novērst slikto dūšu, vemšanu un ar infūziju saistītas reakcijas.

Pirms katras Datroway infūzijas un ārstēšanas perioda laikā ārsts vai medmāsa var ieteikt Jums lietot mutes skalojamo līdzekli, lai palīdzētu novērst mutes čūlu un jēlumu veidošanos. Ja Jums radīsies ar infūziju saistīti simptomi, ārsts vai medmāsa var samazināt infūzijas ātrumu vai pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.

Ārstēšanas laikā vairākas reizes dienā jālieto mitrinoši acu pilieni bez konservantiem un jāizvairās no kontaktlēcu lietošanas.

Ja esat izlaidis Datroway ievadīšanas vizīti

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai iestādi, kurā saņemat ārstēšanu, lai vizīti pārceltu. Ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu šo zāļu devu.

Ja pārtraucat lietot Datroway

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Datroway, nekonsultējoties ar ārstu vai medmāsu.
Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, tajā skaitā tādas, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un, iespējams, letālas. **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu**, ja pamanāt kādu no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- mutes čūlas un jēlumi (stomatīts);
- radzenes iekaisums (keratīts). Simptomi var ietvert sausas acis, pastiprinātu acu asarošanu, jutību pret gaismu vai redzes izmaiņas. Radzenes (caurspīdīgs slānis acs priekšā, kas pārklāj acs zīlīti un varavīksneni) iekaisums var izraisīt čūlu.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- intersticiāla plaušu slimība. Simptomi var ietvert klepu, elpas trūkumu, drudzi vai citus jaunus elpošanas traucējumus vai to pastiprināšanos.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Alerģiska reakcija, tai skaitā anafilakse: var būt pazīmes un simptomi, piemēram, izsitumi, izteikta nieze, pietūkums, reibonis, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums (angioedēma), apgrūtināta elpošana vai norīšana un/vai zems asinsspiediens.

Tūlītēja medicīniskās palīdzības saņemšana var palīdzēt nepieļaut, ka šie traucējumi kļūst nopietni.

Citas blakusparādības

Blakusparādību biežums un smagums var atšķirties atkarībā no saņemtās devas. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem.

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- slikta dūša;
- nogurums;
- matu izkrišana (alopēcija);
- aizcietējums;
- vemšana;
- sausas acis;
- Covid-19;
- asins analīzēs samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- samazināta ēstgriba;
- paaugstināts aknu enzīma (aspartāta aminotransferāzes) līmenis asinīs;
- izsitumi;
- caureja;
- asins analīzēs samazināts neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids, kas cīnās ar infekciju) skaits (neitropēnija);
- paaugstināts aknu enzīma (alanīna aminotransferāzes) līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- apsārtums un diskomforts acī (konjunktivīts);

- ar infūziju saistītas reakcijas. Tās var ietvert drudzi, drebuļus, niezi vai izsitumus;
- pastiprināta asaru veidošanās;
- iekaisums organisma daļās, kuras piedalās urīna veidošanā un izvadīšanā;
- sausa āda;
- sausa mute;
- nieze;
- plakstiņa iekaisums (blefarīts);
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- garšas traucējumi (disgeizija);
- plakstiņu dziedzeru darbības traucējumi (Meiboma dziedzeri);
- ādas krāsas izmaiņas (hiperpigmentācija);
- neskaidra redze;
- plaušu infekcija;
- samazināts balto asins šūnu skaits, kas cīnās ar infekciju (leikopēnija);
- skropstu izkrišana (madaroze);
- paaugstināta acu jutība pret gaismu;
- drebuļi, drudzis, vispārējs diskomforts, bāla āda vai tās krāsas pārmaiņas, elpas trūkums, kas saistīts ar pārmērīgu baktēriju daudzumu asinsritē (sepsē).

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- redzes traucējumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Datroway

Datroway uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā, kurā Jūs ārstēsieties. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta ārstam vai medmāsai.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Pagatavotais šķīdums infūzijām 2 °C – 8 °C temperatūrā un pasargāts no gaismas ir stabils ne ilgāk par 24 stundām, bet pēc tam tas jāiznīcina.

Jāievēro piemērojamās īpašās procedūras attiecībā uz rīkošanos ar zālēm un to iznīcināšanu. Veselības aprūpes speciālists ir atbildīgs par jebkura neizmantotā Datroway pareizu iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Datroway

- Aktīvā viela ir datopotamaba derukstekāns.
Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg datopotamaba derukstekāna (*datopotamabum deruxtecanum*). Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml datopotamaba derukstekāna.

- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 (skatīt 2. punktu).

Datroway ārējais izskats un iepakojums

Datroway ir balts līdz dzeltenbalts liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts caurspīdīgā dzintarkrāsas flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un noņemamu plastmasas vāciņu.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vācija

Ražotājs

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vācija

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Datroway satur citotoksisku sastāvdaļu, tāpēc zāles ir jāievada veselības aprūpes speciālista uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu izmantošanā. Jāievēro atbilstošas procedūras attiecībā uz pareizu pretaudzēju un citotoksisko līdzekļu sagatavošanu, rīkošanos ar tiem un iznīcināšanu.

Tālāk norādītajās sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās ir jāizmanto atbilstoša aseptikas metode.

Sagatavošana

- Sagatavojiet tieši pirms atšķaidīšanas.
- Pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons. Aprēķiniet devu (mg), kopējo nepieciešamo sagatavotā Datroway šķīduma tilpumu un nepieciešamo Datroway flakonu skaitu.
- Katru 100 mg flakonu sagatavojiet ar sterilu šļirci, katrā flakonā lēnām injicējot 5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 20 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet.
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizmantojat nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C. Uzglabājiet sagatavoto Datroway šķīdumu ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Sagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Atšķaidīšana

- Ievelciet aprēķināto daudzumu no flakona(-iem) sterilā šļircē. Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un nav mainījies krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz

gaiši dzeltenam. Nelietojiet to, ja novērojamas redzamas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.

- Aprēķināto sagatavotā Datroway tilpumu atšķaidiet infūzijas maisā, kas satur 100 ml 5% glikozes šķīduma. Nelietojiet nātrija hlorīda šķīdumu. Ieteicams izmantot infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīna (polipropilēna (PP) vai etilēna un propilēna kopolimēra).
- Infūzijas maisu uzmanīgi apvērsiet, lai rūpīgi sajauktu šķīdumu. Nekratiet.
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Ja to neizmantojat nekavējoties, uzglabāiet istabas temperatūrā ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgāk kā 4 stundas vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī temperatūrā no $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ līdz $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Iznīciniet flakonā palikušo neizmantoto daļu.

Ievadīšana

- Ja sagatavotais infūzijas šķīdums tika uzglabāts ledusskapī (no $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ līdz $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), pirms ievadīšanas ieteicams ļaut šķīdumam sasniegt istabas temperatūru, sargājot no gaismas.
- Ievadiet Datroway intravenozas infūzijas veidā tikai ar infūzijas sistēmu un caurulīšu komplektu, kas izgatavots no PVH, polibutadiēna (PBD) vai zema blīvuma polietilēna (ZBPE).
- Ievadiet Datroway ar sistēmai pievienotu 0,2 mikronu politetrafluoretilēna (PTFE), poliētersulfona (PES) vai neilona 66 filtru.
- Neievadiet intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Nesajauciet Datroway ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.