

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trodely 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Gandrīz balts vai dzeltenīgs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Trodely monoterapijas veidā ir indicēts pieaugušu pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku hormonu receptoru (HR) pozitīvu, HER2 negatīvu krūts vēzi ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši endokrīno terapiju un vismaz divas papildu sistēmiskas terapijas progresējošas slimības gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

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

Profilaktiskā ārstēšana

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

Devas pielāgošana ar infūziju saistītu reakciju gadījumā

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

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā

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

1. tabula. Ieteicamās devas pielāgošanas nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība	Gadījums	Devas pielāgošana
Smaga neitropēnija		
4. pakāpes neitropēnija ≥ 7 dienas vai mazāk, ja klīniski indicēts VAI 3. -4. pakāpes febrilā neitropēnija VAI Plānotās ārstēšanas laikā 3.-4. pakāpes neitropēnija, kas aizkavē devas ievadīšanu 2 vai 3 nedēļas, kamēr sasniegta ≤ 1 . pakāpe	Pirmais	Ievadīt granulocītu koloniju stimulējošo faktoru (<i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , GCSF) tiklīdz klīniski indicēts
	Otrais	Devas samazināšana par 25%; ievadīt GCSF tiklīdz klīniski indicēts
	Trešais	Devas samazināšana par 50%; ievadīt GCSF tiklīdz klīniski indicēts
	Ceturtais	Ārstēšanas pārtraukšana; ievadīt GCSF tiklīdz klīniski indicēts
Plānotās ārstēšanas laikā 3.-4. pakāpes neitropēnija, kas aizkavē devas ievadīšanu vairāk nekā 3 nedēļas, kamēr sasniegta ≤ 1 . pakāpe	Pirmais	Ārstēšanas pārtraukšana; ievadīt GCSF tiklīdz klīniski indicēts
Ar neitropēniju nesaistīta smaga toksicitāte		
Jebkura ilguma 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte VAI Jebkura ārstēšanas izraisīta 3.-4. pakāpes slikta dūša, vemšana vai caureja, ko nevar kontrolēt ar pretvemšanas līdzekļiem un pretcaurejas līdzekļiem. VAI Cita 3.-4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte, kas nepāriet > 48 stundas, neskatoties uz optimāliem medicīniskiem pasākumiem, VAI Plānotās ārstēšanas laikā ar neitropēniju nesaistīta hematoloģiska vai nehematoloģiska 3.-4. pakāpes toksicitāte, kas aizkavē devas ievadīšanu 2 vai 3 nedēļas, kamēr sasniegta ≤ 1 . pakāpe	Pirmais	Devas samazināšana par 25%
	Otrais	Devas samazināšana par 50%
	Trešais	Ārstēšanas pārtraukšana
Ar neitropēniju nesaistītas hematoloģiskas vai nehematoloģiskas 3.-4. pakāpes toksicitātes gadījumā, 3. pakāpes slikta dūša vai 3.- 4. pakāpes vemšanas gadījumā, kas 3 nedēļu laikā nemazinās līdz ≤ 1 . pakāpei	Pirmais	Ārstēšanas pārtraukšana

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Aknu darbības traucējumi

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

Sacituzumaba govitekāna drošums pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīts. Sacituzumaba govitekāns nav pētīts pacientiem ar kādu no sekojošā: bilirubīna līmeni serumā $> 1,5$ NAR vai ASAT vai ALAT > 3 NAR pacientiem bez metastāzēm aknās vai ASAT vai ALAT > 5 NAR pacientiem ar metastāzēm aknās. Šiem pacientiem sacituzumaba govitekānu nedrīkst lietot.

Nieru darbības traucējumi

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

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Sacituzumaba govitekāns ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Tas ir jāizšķīdina un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze pretvēža terapiju izmantošanā. Tas jāievada intravenozas infūzijas veidā, nevis intravenozas injekcijas vai bolus veidā.

Pirmā infūzija: infūzija jāievada 3 stundu laikā.

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

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

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu 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.

Neitropēnija

Sacituzumaba govitekāns var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sacituzumaba govitekāna klīniskajos pētījumos ir novērotas letālas infekcijas neitropēnijas gadījumā. Sacituzumaba govitekānu nedrīkst ievadīt, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $1500/\text{mm}^3$ jebkura cikla 1. dienā vai ja neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $1000/\text{mm}^3$ jebkura cikla 8. dienā. Tādēļ ārstēšanas laikā ieteicams kontrolēt pacientu asins ainu atbilstoši klīniskajām indikācijām. Sacituzumaba govitekānu nedrīkst lietot neitropēniskā drudzā gadījumā. Smagas neitropēnijas dēļ var būt nepieciešama ārstēšana ar granulocītu koloniju stimulējošu faktoru un devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Caureja

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

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

Paaugstināta jutība

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

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

Slikta dūša un vemšana

Sacituzumaba govitekāns ir emetogēns (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama vemšanas profilaktiska ārstēšana ar divām vai trim zālēm (piemēram, deksametazons ar 5-hidroksitriptamīna 3 [5-HT₃] receptoru antagonistu vai neirokinīna-1 [NK-1] receptoru antagonistu, kā arī citām zālēm atbilstoši indikācijām), lai novērstu ķīmijterapijas izraisītu slikto dūšu un vemšanu (CINV).

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

Lietošana pacientiem ar samazinātu UGT1A1 aktivitāti

SN -38 (sacituzumaba govitekāna mazmolekulārā daļa) tiek metabolizēta ar uridīna difosfāta glikuronsiltransferāzi (UGT1A1). UGT1A1 gēna ģenētiskie varianti, piemēram, UGT1A1*28 alēle, samazina UGT1A1 enzīmu aktivitāti. Individīdiem, kuriem ir homozigota UGT1A1*28 alēle, ir

paaugstināts neitropēnijas, febrilās neitropēnijas un anēmijas risks, un pēc sacituzumaba govitekāna terapijas uzsākšanas viņiem ir paaugstināts citu nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apmēram 20% melnās rases populācijas, 10% baltās rases populācijas un 2% Austrumāzijas populācijas ir homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli. Dažās populācijās var būt pazeminātas funkcijas alēles, kas nav UGT1A1*28 alēles. Pacienti ar zināmu samazinātu UGT1A1 aktivitāti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu nevēlamas blakusparādības. Ja UGT1A1 statuss nav zināms, nav nepieciešama tā pārbaude, jo nevēlamo blakusparādību ārstēšana, tostarp ieteicamās devas pielāgošana, ir vienāda visiem pacientiem.

Embriofetālā toksicitāte

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

Nātrijs

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

UGT1A1 inhibitori

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

UGT1A1 inducētāji

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

Grūtniecība

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

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

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

Sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība, nekavējoties jāsaazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, bija: neitropēnija (67,6%), slikta dūša (62,6%), caureja (62,5%), nogurums (61,5%), alopēcija (45,6%), anēmija (40,7%), aizcietējums (36,2%), vemšana (33,6%), samazināta ēstgriba (25,7%), aizdusa (22,1%) un sāpes vēderā (20,2%).

Visbiežākās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (50,7%), leukopēnija (10,5%), caureja (10,3%), anēmija (9,3%), nogurums (6,8%), febrilā neitropēnija (6,1%), hipofosfatēmija (4,2%), aizdusa (3,1%), limfopēnija (2,9%), sāpes vēderā (2,8%), slikta dūša (2,8%), vemšana (2,5%), hipokalēmija (2,5%), pneimonija (2,3%) un paaugstināts aspartātaaminotransferāzes līmenis (2,2%).

Visbiežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, bija febrilā neitropēnija (4,8%) un caureja (3,9%), neitropēnija (2,6%) un pneimonija (2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz apkopotiem datiem no trim klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās 688 pacienti, kuri metastātiska TNBC un HR+/HER2- krūts vēža ārstēšanai saņēma sacituzumaba govitekānu 10 mg/kg ķermeņa masas. Sacituzumaba govitekāna iedarbības mediāna šajā datu kopā bija 4,63 mēneši.

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir balstīts uz jebkāda iemesla izraisītu nevēlamo blakusparādību novērošanas biežumu, kur daļai blakusparādību var būt citi cēloņi, nevis sacituzumaba

govitekāns, piemēram, slimība, citas zāles vai nesaistīti cēloņi. Nevēlamo blakusparādību smagums tika novērtēts, pamatojoties uz vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE): 1. pakāpe - viegla, 2. pakāpe – vidēji smaga, 3. pakāpe - smaga, 4. pakāpe - dzīvībai bīstama un 5. pakāpe - nāve.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas		
	Ļoti bieži	Urīnceļu infekcija Augšējo elpceļu infekcija
	Bieži	Sepse Pneimonija Gripa Bronhīts Nazofaringīts Sinusīts Mutes herpes
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Neitropēnija ¹ Anēmija ² Leikopēnija ³ Limfopēnija ⁴
	Bieži	Febrilā neitropēnija Trombocitopēnija ⁵
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Paaugstināta jutība ⁶
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba Hipokalēmija Hipomagnēmija
	Bieži	Dehidratācija Hiperglikēmija Hipofosfatēmija Hipokalcēmija Hiponatrēmija
Psihiskie traucējumi		
	Ļoti bieži	Bezmiags
	Bieži	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Galvassāpes Reibonis
	Bieži	Disgeizija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Bieži	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Ļoti bieži	Aizdusa ⁷ Klepus
	Bieži	Deguna asiņošana Produktīvs klepus Iesnas Aizlikts deguns Augšējo elpceļu klepus sindroms

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Kuņģa- un zarnu trakta traucējumi		
	Ļoti bieži	Caureja Vemšana Slikta dūša Aizcietējums Sāpes vēderā
	Bieži	Neitropēniskais kolīts ⁸ Kolīts Stomatīts Sāpes vēdera augšdaļā Dispepsija Gastroezofageālā atvēršanas slimība Vēdera izplešanās
	Retāk	Enterīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Ļoti bieži	Alopēcija Izsitumi Nieze
	Bieži	Makulopapulozī izsitumi Ādas hiperpigmentācija Aknei līdzīgs dermatīts Sausa āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti bieži	Sāpes mugurā Artralģija
	Bieži	Krūšu kurvja skeleta un muskuļu sāpes Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		
	Bieži	Hematūrija Proteinūrija Dizūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
	Ļoti bieži	Nespēks ⁹
	Bieži	Sāpes Drebuļi
Izmeklējumi		
	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
	Retāk	Ar infūziju saistīta reakcija

1: Ietver šādus ieteiktos terminus: neitropēnija; samazināts neitrofilu skaits.

2: Ietver šādus ieteiktos terminus: anēmija; samazināts hemoglobīna līmenis; samazināts sarkano asins šūnu skaits.

3: Ietver šādus ieteiktos terminus: leukopēnija; samazināts balto asins šūnu skaits.

4: Ietver šādus ieteiktos terminus: limfopēnija; samazināts limfocītu skaits.

5: Ietver šādus ieteiktos terminus: trombocitopēnija; samazināts trombocītu skaits.

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

7: Ietver šādus ieteiktos terminus: aizdusa; slodzes aizdusa

8: Ietver ieteikto neitropēniskā kolīta terminu un notikumus, par kuriem ziņots kā tīflīts

9: Ietver šādus ieteiktos terminus: nogurums, astēnija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neitropēnija

Laika mediāna līdz neitropēnijas (tai skaitā febrilās neitropēnijas) sākumam pēc pirmā ārstēšanas cikla sākuma bija 16 dienas. Ilguma mediāna bija 8 dienas.

Neitropēnija radās 67,6% (465/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu, ieskaitot 3. pakāpes neitropēniju 50,7% pacientu. Neitropēnijas dēļ deva tika samazināta 12,4% pacientu. Neitropēnisko kolītu novēroja 1% (7/688) pacientu.

Febrilā neitropēnija radās 6,1% (42/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Febrilās neitropēnijas dēļ deva tika samazināta 2,9% pacientu.

Lietošana pacientiem ar samazinātu UGT1A1 aktivitāti

3.– 4. pakāpes neitropēnijas sastopamība bija 60,6% (43/71) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, 52,9% (144/272) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, un 49,1% (140/285) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli. 3.– 4. pakāpes febrilās neitropēnijas sastopamība bija 14,1% (10/71) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, 5,9% (16/272) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, un 4,6% (13/285) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli. 3.–4. pakāpes anēmijas sastopamība bija 15,5% (11/71) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, 7,4% (20/272) pacientu, kuri bija heterozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, un 8,1% (23/285) pacientu, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli.

Pacientiem, kuri bija homozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli un heterozigoti attiecībā uz UGT1A1*28 alēli, novēroja īsāku laika mediānu līdz neitropēnijas un anēmijas sākumam salīdzinājumā ar pacientiem, kuri bija homozigoti attiecībā uz savvaļas tipa alēli.

Caureja

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

Caureja radās 62,5% (430/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. 3. pakāpes notikumi radās 10,3% (71/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Trīs no 688 pacientiem (< 1%) pārtrauca ārstēšanu caurejas dēļ.

Paaugstināta jutība

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots līdz dienas beigām pēc devas ievadīšanas, radās 33,0% (277/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. 3. un augstākas pakāpes paaugstināta jutība radās 1,7% (12/688) pacientu, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu. Paaugstinātas jutības reakciju biežums, kuru dēļ sacituzumaba govitekāna lietošana tika pārtraukta pavisam, bija 0,1% (1/688).

Imūngenitāte

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

Īpašās pacientu grupas

Salīdzinot pacientus ar mTNBC vecumā no 65 gadiem un jaunākus pacientus, netika novērotas atšķirības attiecībā uz zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ. Savukārt starp pacientiem ar HR+/HER2- metastātisku krūts vēzi vecumā no 65 gadiem zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ novēroja biežāk (14%) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem (3%). Tāpat starp pacientiem ar HR+/HER2- metastātisku krūts vēzi vecumā no 75 gadiem biežāk novēroja nopietnas nevēlamās blakusparādības (67%) nekā pacientiem vecumā no 65 gadiem (43%) un vecumā līdz 65 gadiem (24%).

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

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nerezecējams vai metastātisks trīskārši negatīvs krūts vēzis (ASCENT)

Sacituzumaba govitekāna efektivitāte un drošums tika novērtēts starptautiskā 3. fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā ASCENT (IMMU-132-05), kurā piedalījās 529 pacienti ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku trīskārši negatīvu krūts vēzi (mTNBC), kuriem bija recidīvs pēc vismaz divām (bez augšējās robežas) iepriekšējām krūts vēža ķīmijterapijām. Iepriekšējā adjuvanta vai neoadjuvanta terapija ierobežotākas saslimšanas gadījumā tika kvalificēta kā viens no nepieciešamajiem iepriekšējiem režīmiem, ja 12 mēnešu laikā pēc ķīmijterapijas pabeigšanas tika novērota nerezecējama, lokāli progresējoša vai metastātiska slimība. Visi pacienti saņēma iepriekšēju ārstēšanu ar taksāniem adjuvantā, neoadjuvantā vai progresējošā stadijā, ja vien nebija kontrindikācija vai taksānu nepanesība. Poli-ADP ribozes polimerāzes (PARP) inhibitori bija atļauti kā viena no divām iepriekšējām ķīmijterapijām pacientiem ar dokumentētu dzimumšūnu līniju BRCA1/BRCA2 mutāciju.

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

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

Primārā analīze ietvēra 235 BMNeg pacientus sacituzumaba govitekāna grupā un 233 BMNeg pacientus TPC grupā. Kopējās populācijas analīze ietvēra 267 pacientus sacituzumaba govitekāna grupā un 262 pacientus TPC grupā.

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

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

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

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

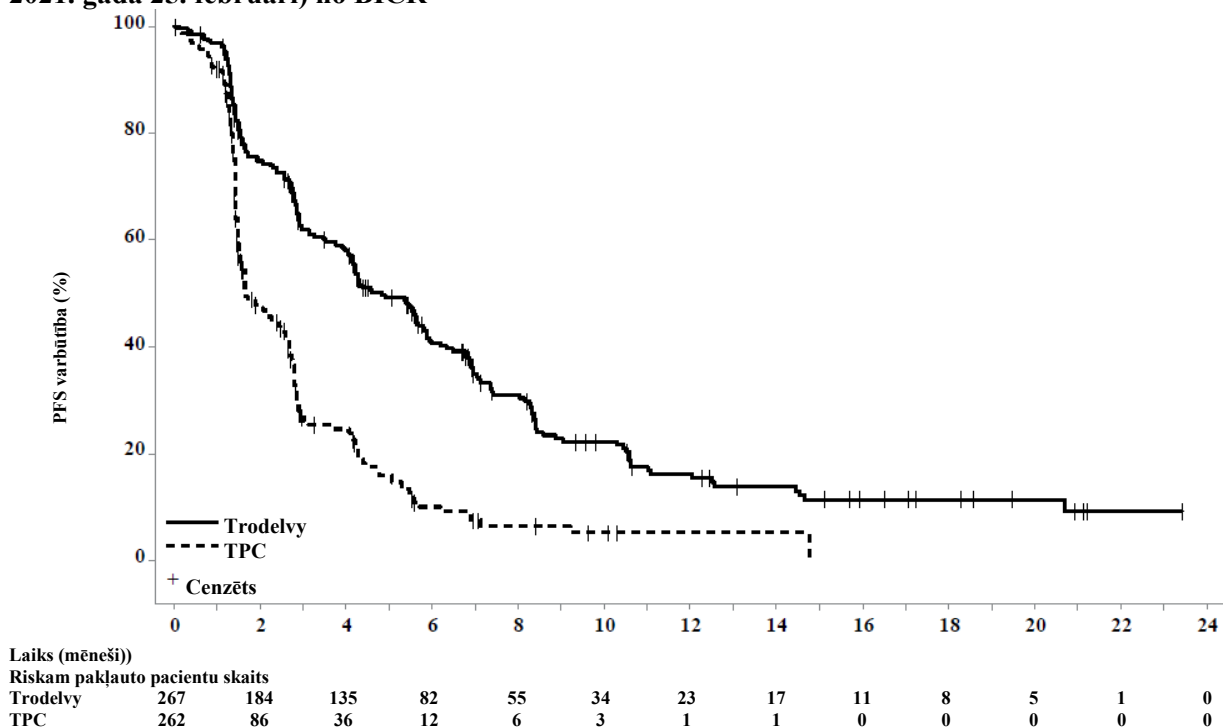
	Iepriekš noteiktā galīgā analīze (beigu datums 2020. gada 11. marts)	
	Sacituzumaba govitekāns n=267	Ārsta izvēlēta terapija (TPC) n=262
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ¹		
Notikumu skaits (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Riska attiecība (95% TI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-vērtība ²	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze		
Nāvju skaits (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
OS mediāna mēnešos (95% TI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-vērtība ²	< 0,0001	

	Iepriekš noteiktā galīgā analīze (beigu datums 2020. gada 11. marts)	
	Sacituzumaba govitekāns n=267	Ārsta izvēlēta terapija (TPC) n=262
Vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)		
Reaģējušo pacientu skaits (%)	83 (31)	11 (4)
Izredžu attiecība (95% TI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-vērtība ³	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	10 (4)	2 (1)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	73 (27)	9 (3)
Atbildes reakcijas ilgums (DOR)		
DOR mediāna mēnešos (95% TI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, NE)

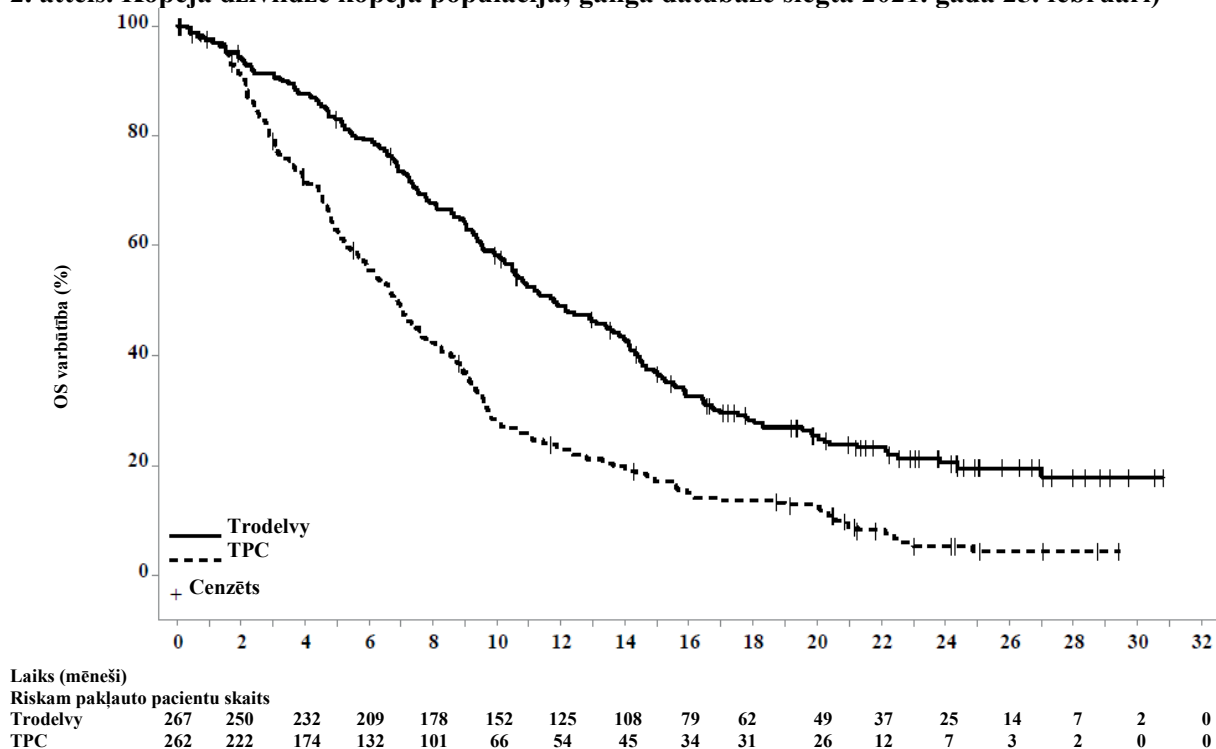
- 1 PFS ir definēts kā laiks no randomizācijas datuma līdz datumam, kad tiek novērota pirmā radioloģiskā slimības progresēšana vai iestājas nāve jebkura iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk.
 - 2 Stratificēts logaritmisko rangu tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: iepriekšējo ķīmijterapiju skaits, zināmā smadzeņu metastāžu klātbūtne pētījuma sākumā un reģions.
 - 3 Pamatojoties uz Kohrana-Mantela-Henszela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu.
- TI = ticamības intervāls

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

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



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



Apakšgrupu analīze

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

Metastāzes smadzenēs

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

Trop-2 ekspresija

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

Nerezecējams vai metastātisks hormonu receptoru (HR) pozitīvs/cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvs krūts vēzis (TROPiCS-02)

Sacituzumaba govitekāna efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, atklātā, randomizētā pētījumā TROPiCS-02 (IMMU-132-09), kurā piedalījās 543 pacienti ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku HR pozitīvu, HER2 negatīvu (IHC 0, IHC 1+ vai IHC 2+/ISH-) krūts vēzi, kuriem slimība bija progresējusi pēc šādas terapijas: CDK 4/6 inhibitors, endokrīnā terapija un taksāns; pacienti bija saņēmuši vismaz divas iepriekšējās ķīmijterapijas metastātiskas slimības ārstēšanai (viena no tām varēja būt neoadjuvanta vai adjuvanta, ja 12 mēnešu laikā pēc ķīmijterapijas pabeigšanas tika novērota slimības progresēšana vai recidīvs). No pētījuma tika izslēgti pacienti ar tikai kaulu slimību, aktīvu hronisku iekaisīgu zarnu slimību un zarnu nosprostojumu anamnēzē, zināmu nestabilu stenokardiju, miokarda infarktu vai sastrēguma sirds mazspēju anamnēzē, aktīvu B vai C hepatīta infekciju.

Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu 10 mg/kg sacituzumaba govitekāna intravenozas infūzijas veidā 21 dienas ārstēšanas cikla 1. un 8. dienā (n = 272) vai ārsta izvēlētu terapiju (TPC) (n = 271). Pētnieks pirms randomizācijas noteica TPC, izmantojot vienu no šādām viena līdzekļa shēmām: eribulīns (n = 130), vinorelbīns (n = 63), gemcitabīns (n = 56) vai kapecitabīns (n = 22). Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz iepriekšējām ķīmijterapijas shēmām metastātiskai slimībai (2 vai 3–4), viscerālām metastāzēm (jā vai nē) un endokrīno terapiju metastātiskās slimības ārstēšanai vismaz 6 mēnešus (jā vai nē).

Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS saskaņā ar BICR novērtējumu un RECIST v1.1. Papildu efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra OS, ORR saskaņā ar BICR novērtējumu un DOR saskaņā ar BICR novērtējumu.

Pētījuma populācijas vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons: 27–86 gadi), un 26% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Gandrīz visi pacienti bija sievietes (99%). Lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei (67%); 4% piederēja melnajai rasei, 3% bija aziātu izcelsme un 26% rase nebija zināma. Iepriekš saņemto sistēmiskās terapijas shēmu mediāna jebkādos apstākļos bija 7 (diapazons: 3 līdz 17), un saņemto sistēmiskās ķīmijterapijas shēmu mediāna metastātiskās slimības ārstēšanai bija 3 (diapazons: 0 līdz 8). Aptuveni 42% pacientu iepriekš bija saņēmuši 2 ķīmijterapijas metastātiskās slimības ārstēšanai, bet 58% pacientu bija saņēmuši 3 līdz 4 ķīmijterapijas shēmas. Lielākā daļa pacientu saņēma endokrīno terapiju metastātiskās slimības ārstēšanai ≥ 6 mēnešus (86%). Visiem pacientiem ECOG funkcionālais statuss bija 0 (44%) vai 1 (56%). Deviņdesmit pieciem procentiem pacientu bija viscerālas metastāzes; 4,6% pacientu bija stabilas, iepriekš ārstētas metastāzes galvas smadzenēs.

Efektivitātes rezultāti uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu saskaņā ar BICR novērtējumu un OS uzlabojumu sacituzumaba govitekāna grupā salīdzinājumā ar TPC grupu. PFS uzlabojumi saskaņā ar BICR novērtējumu un OS uzlabojumi bija kopumā līdzīgi visās iepriekš noteiktajās pacientu apakšgrupās. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Efektivitātes mērķa kritēriji – iepriekš noteiktā galīgā analīze

	Sacituzumaba govitekāns n = 272	Ārsta izvēlēta terapija (TPC) n = 271
Dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc BICR novērtējuma ¹		
Notikumu skaits (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
PFS mediāna mēnešos (95% TI)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Riska attiecība (95% TI)	0,661 (0,529; 0,826)	
p-vērtība ²	0,0003	
PFS rādītājs pēc 12 mēnešiem, % (95% TI)	21,3 (15,2, 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)
Kopējā dzīvildze ³		
Notikumu skaits (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
OS mediāna mēnešos (95% TI)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,789 (0,646; 0,964)	
p-vērtība ²	0,0200	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc BICR novērtējuma ³		
Reaģējušo pacientu skaits (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Izredžu attiecība (95% TI)	1,625 (1,034; 2,555)	
p-vērtība	0.0348	

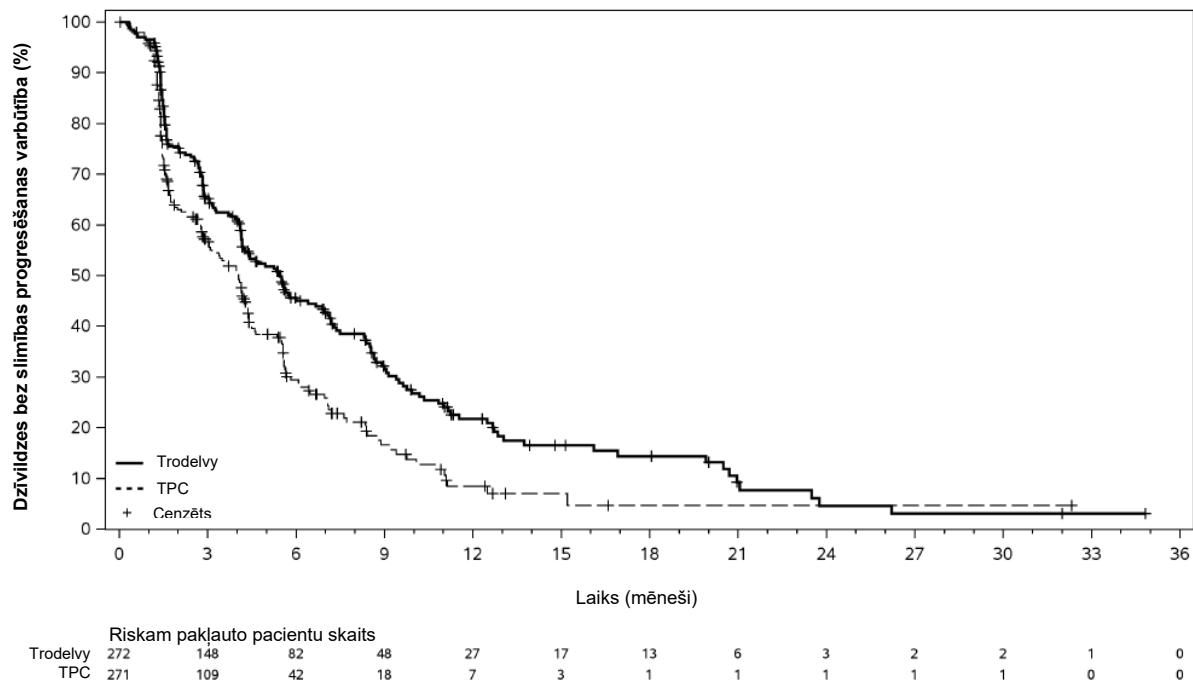
¹ PFS ir definēts kā laiks no randomizācijas datuma līdz datumam, kad tiek novērota pirmā radioloģiskā slimības progresēšana vai iestājas nāve jebkura iemesla dēļ, atkarībā no tā, kas notiek agrāk (beigu datums 2022. gada 3. janvāris).

² Stratificēts logaritmisko rangu tests, kas pielāgots stratifikācijas faktoriem: iepriekšējo ķīmijterapiju shēmas metastātiskai slimībai (2 vai 3–4), viscerālas metastāzes (jā vai nē) un endokrīnā terapija metastātiskās slimības ārstēšanai vismaz 6 mēnešus (jā vai nē).

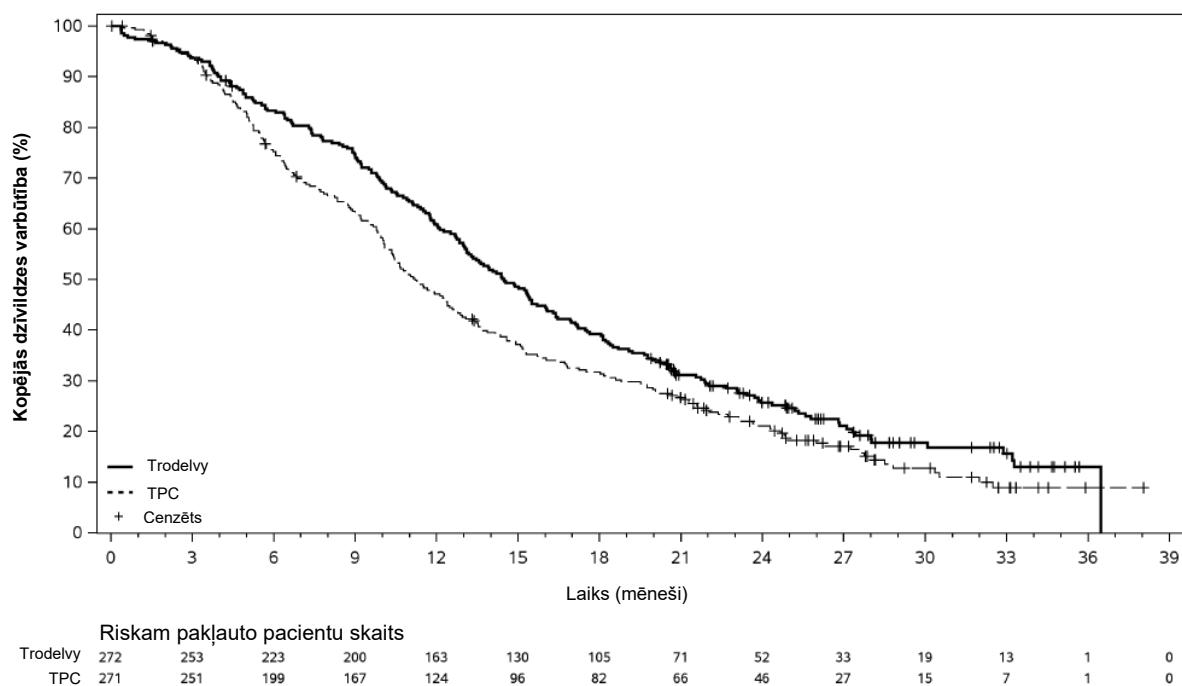
³ Pamatojoties uz otro OS starpposma analīzi (beigu datums 2022. gada 1. jūlijs).
BICR = centralizēta radioloģijas ekspertu vērtēšanas grupa; TI = ticamības intervāls

Atjauninātā efektivitātes analīzē, kurā novērošanas perioda mediāna bija 12,8 mēneši (beigu datums 2022. gada 1. decembris), rezultāti atbilda iepriekš noteiktajai galīgajai analīzei. PFS mediāna saskaņā ar BICR novērtējumu bija 5,5 mēneši sacituzumaba govitekāna grupā salīdzinājumā ar 4,0 mēnešiem TPC grupā (RA: 0,65; 95% TI: 0,53; 0,81). OS mediāna attiecīgi bija 14,5 mēneši salīdzinājumā ar 11,2 mēnešiem (RA: 0,79; 95% TI: 0,65; 0,95). Kaplāna-Meijera līknes atjaunotajai PFS pēc BICR novērtējuma un OS ir attēlotas 3. un 4. attēlā.

3. attēls. Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR (beigu datums 2022. gada 1. decembris)



4. attēls: Kopējā dzīvildze (beigu datums 2022. gada 1. decembris)



Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sacituzumaba govitekāna un SN-38 farmakokinētika serumā tika vērtēta pētījumā ASCENT mTNBC pacientu populācijā, kas monoterapijas veidā saņēma sacituzumaba govitekāna devu 10 mg/kg ķermeņa masas. Sacituzumaba govitekāna un brīvās SN-38 farmakokinētiskie parametri ir sniegti 5. tabulā.

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

	Sacituzumaba govitekāns	Brīvā SN-38
C_{max} [ng/ml]	242 000 (22%)	91 (65%)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C_{max} : maksimālā koncentrācija serumā

AUC_{0-168} : laukums zem seruma koncentrācijas līknes, 168 stundas

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, sacituzumaba govitekāna aprēķinātais stabilā stāvokļa izklijes tilpums bija 3,58 l.

Eliminācija

Sacituzumaba govitekāna un brīvās SN-38 eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) mediāna pacientiem ar metastātisku trīskārši negatīvu krūts vēzi bija attiecīgi 23,4 un 17,6 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, sacituzumaba govitekāna klīrenss ir 0,128 l/h.

Vielmaiņa

Sacituzumaba govitekāna vielmaiņas pētījumi nav veikti.

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

Īpašās pacientu grupas

Farmakokinētikas analīzēs pacientiem, kuri tika ārstēti ar sacituzumaba govitekānu ($n = 789$), netika konstatēta vecuma, rases un vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz sacituzumaba govitekāna farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

Sacituzumaba govitekāna iedarbība ir līdzīga pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT $>$ NAR vai bilirubīns $> 1,0$ līdz $\leq 1,5$ NAR un jebkura līmeņa ASAT; $n = 257$) un pacientiem ar normālu aknu darbību (bilirubīns un ASAT) $\leq$ NAR; $n = 526$).

Sacituzumaba govitekāna un brīvā SN-38 iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

2-(N-morfolīn) etānsulfoskābe (MES)

Polisorbāts 80 (E433)

Trehalozes dihidrāts

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc šķīduma sagatavošanas

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Katrs iepakojums satur vienu flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

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

Šķīduma sagatavošana

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

Atšķaidīšana

- Aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu pacienta ķermeņa masai atbilstošu devu.
- Nosakiet infūzijas šķīduma galīgo tilpumu, lai ievadītu atbilstošu devu sacitumaba govitekāna koncentrācijas diapazonā no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml.
- Izvelciet un izmetiet tādu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpumu no pēdējā infūzijas maisa, kas ir līdzvērtīgs nepieciešamajam sagatavotā šķīduma tilpumam.
- Ar šļirci izvelciet aprēķināto sagatavotā šķīduma daudzumu no flakona (-iem). Izmetiet flakonā (-os) palikušo neizmantoto daļu.
- Lai samazinātu putu veidošanos, lēnām injicējiet nepieciešamo tilpumu sagatavotā šķīduma polivinilhlorīda, poliolefīna (polipropilēna un/vai polietilēna) vai etilēna/vinilacetāta infūzijas maisā. Nekratiet saturu.
- Ja nepieciešams, pielāgojiet infūzijas maisa tilpumu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu koncentrāciju no 1,1 mg/ml līdz 3,4 mg/ml. Jāizmanto tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, jo sagatavoto zāļu stabilitāte nav noteikta ar citiem infūzijas šķīdumiem.
- Ja infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas. Nesasaldēt. Pēc uzglabāšanas ledusskapī ievadiet atšķaidīto šķīdumu istabas temperatūrā līdz 25°C 8 stundu laikā (ieskaitot infūzijas laiku).

Ievadīšana

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

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1592/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 22. novembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības 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

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trodelvy 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
sacituzumab govitecan

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1592/001

13. SĒRIJAS NUMURS

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(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg
10 mg/ml pēc šķīduma sagatavošanas

6. CITA

Citotoksiskas zāles

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Trodelvy 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sacituzumab govitecan

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Trodelvy un kādam nolūkam to lieto

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

Trodelvy lieto pieaugušajiem krūts vēža ārstēšanai, ko sauc par trīskārši negatīvu krūts vēzi (TNKV). Trodelvy drīkst lietot tikai pēc tam, kad pacienti saņēmuši vismaz divas citas pretvēža terapijas, un vismaz vienai no tām jābūt lokāli progresējoša vēža vai metastātiska vēža ārstēšanai.

Trodelvy lieto, lai ārstētu hormonu receptoru pozitīvu (HR+), cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 negatīvu (*human epidermal growth factor receptor 2 -negative*, HER2-) krūts vēzi pieaugušajiem. Trodelvy paredzēts lietot tikai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu, ieskaitot hormonālu pretvēža ārstēšanu un vismaz divas papildu terapijas lokāli progresējoša vai metastātiska vēža ārstēšanai.

Šīs zāles lieto gadījumos, kad vēzi nav iespējams likvidēt ar ķirurģisku iejaukšanos, jo vēzis ir izplatījies ārpus krūts (lokāli progresējis) vai izplatījies uz citām ķermeņa vietām (metastāzējies).

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

2. Kas Jums jāzina pirms Trodelvy lietošanas

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Neitropēnija

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

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

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

Caureja

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

Jūsu caureja var izraisīt dehidratāciju un pēkšņu nieru bojājumu. Konsultējieties ar ārstu, ja novērojat tumšu urīnu vai samazinātu urīna tilpumu.

Slikta dūša un vemšana

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

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

Pacienti ar UGT1A1*28 gēnu

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

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

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Trodelvy

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

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

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

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

Grūtniecība

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

Vīriešu un sieviešu kontracepcija

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

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

Barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā Trodelvy Jums tiks ievadīts

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

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

Pirms ārstēšanas ar Trodelvy ievadītās zāles

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

Cik daudz Trodelvy Jums ievadīs

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

Kā Trodelvy Jums tiks ievadīts

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

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

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

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Zāļu deva, ja rodas noteiktas blakusparādības

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

Ja Jums ir ievadīts vairāk Trodelvy nekā noteikts

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

Ja Trodelvy deva tiek izlaista

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

Ja pārtraucat ārstēšanu ar Trodelvy

Jums nedrīkstat priekšlaicīgi pārtraukt terapiju, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāšai.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

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

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

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

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

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- drebuļi, drudzis, vispārējs diskomforts, bāla āda vai āda mainījusi krāsu, elpas trūkums baktēriju pārņemtās asinsrites dēļ (sepsē);
- plaušu infekcija (pneimoniya);
- aizlikts deguns, sāpes sejā, sēkšana;
- sauss klepus, kas var izraisīt dzidras, dzeltenpelēkas vai zaļganās krēpas;
- gripai līdzīgi simptomi, herpes infekcija mutē;
- mazs trombocītu skaits, kas var izraisīt asiņošanu un zilumu veidošanos (trombocitopēnija);
- augsts glikozes līmenis asinīs;
- samazināts ūdens daudzums organismā;
- zems fosfātu, kalcija vai nātrija līmenis asinīs;
- trauksme;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- zems asinsspiediens;
- deguna asiņošana, klepus reflekss, ko izraisa gļotu pilēšana rīkles aizmugurē;
- tievās un resnās zarnas iekaisums (kolīts);
- iekaisusi un sāpīga mute, sāpes vēdera augšdaļā, atvilkšanās, vēdera uzpūšanās;
- tumšāka āda, aknei līdzīga ādas problēma, sausa āda;
- muskuļu sāpes krūškurvī, muskuļu spazmas;
- asinis urīnā, pārmērīgs olbaltumvielu daudzums urīnā;
- drebuļi;
- ķermeņa masas zudums;
- enzīmu, ko sauc par sārmaino fosfatāzi vai laktātdehidrogenāzi, pieaugums, patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas saistīti ar asins recēšanu.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- tievās zarnas iekaisums (enterīts).

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Trodelvy

Trodelvy veselības aprūpes speciālisti uzglabās slimnīcā vai klīnikā, kurā saņemat terapiju. Uzglabāšanas informācija ir norādīta tālāk.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

- Ja pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu neizlieto nekavējoties, to var uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 24 stundām, pasargājot no gaismas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka sagatavotais šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trodelvy satur

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

Trodelvy ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Īrija

Ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

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

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

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

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

Šķīduma sagatavošana

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

Atšķaidīšana

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

Ievadīšana

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

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR PRASĪBU PAR REĢISTRĀCIJAS AIZSARDZĪBU UZ VIENU GADU

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **viena gada reģistrācijas aizsardzību**

Ņemot vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 11. punkta nosacījumus, *CHMP* izskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus un uzskata, ka jaunā terapeitiskā indikācija, salīdzinot ar esošo, sniedz nozīmīgu klīnisko ieguvumu, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.