

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Trodely 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 200 mg sacituzumabu govitekanu.
Jeden ml roztoku obsahuje po rekonštitúcii 10 mg sacituzumabu govitekanu.

Sacituzumab govitekan je konjugát protilátky a liečiva (ADC) cielený na bielkovinu Trop-2. Sacituzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (hRS7 IgG1κ), ktorá rozpoznáva Trop-2. Malá molekula SN-38 je inhibítorom topoizomérázy I, ktorý je hydrolyzovateľnou väzbou kovalentne naviazaný na protilátku. Na každú molekulu protilátky je naviazaných približne 7 – 8 molekúl SN-38.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
Takmer biely až žltkastý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trodely je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka (*metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), ktorí dostali dve alebo viac predchádzajúcich systémových terapií, z ktorých bola minimálne jedna na pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1).

Trodely je v monoterapii indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka, pozitívnym na hormonálne receptory (HR), HER2-negatívnym, ktorí dostali endokrinnú liečbu a minimálne dve ďalšie systémové liečby na pokročilé ochorenie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Trodely musia pacientom predpisovať a podávať len lekári so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby a podávať len v zariadení, v ktorom je k dispozícii kompletné vybavenie na resuscitáciu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka sacituzumabu govitekanu je 10 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózne infúzie raz týždenne v 1. a 8. deň 21-dňových liečebných cyklov. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov.

Preventívna liečba

Pred každou dávkou sacituzumabu govitekanu sa odporúča liečba na predchádzanie reakciám súvisiacim s podaním infúzie a predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vyvolaných chemoterapiou (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) (pozri časť 4.4).

Úprava dávky kvôli reakciám súvisiacim s infúziou

Ak sa u pacienta objaví reakcia súvisiaca s infúziou, je potrebné znížiť rýchlosť infúzie sacituzumabu govitekanu alebo infúziu prerušiť. Ak sa vyskytnú život ohrozujúce reakcie súvisiace s infúziou, je potrebné sacituzumab govitekan vysadiť natrvalo (pozri časť 4.4).

Úpravy dávkovania pri nežiaducich reakciách

Úpravy dávkovania na zvládnutie nežiaducich reakcií sacituzumabu govitekanu sú uvedené v tabuľke 1. Po znížení dávky z dôvodu výskytu nežiaducich reakcií sa dávka sacituzumabu govitekanu nemá opätovne zvyšovať.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávkovania pri výskyte nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Výskyt	Úprava dávkovania
Závažná neutropénia		
Neutropénia 4. stupňa ≥ 7 dní alebo menej, ak je to klinicky indikované, ALEBO febrilná neutropénia 3. – 4. stupňa, ALEBO neutropénia 3. – 4. stupňa v čase plánovanej liečby, ktorá spôsobí oneskorenie podania dávky o 2 alebo 3 týždne kvôli úprave na ≤ 1 . stupeň	Prvý	Podajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) hneď, ako je to klinicky indikované
	Druhý	25 % zníženie dávky; podajte G-CSF hneď, ako je to klinicky indikované
	Tretí	50 % zníženie dávky; podajte G-CSF hneď, ako je to klinicky indikované
	Štvrtý	Ukončite liečbu; podajte G-CSF hneď, ako je to klinicky indikované
Neutropénia 3. – 4. stupňa v čase plánovanej liečby, ktorá spôsobí oneskorenie podania dávky o viac ako 3 týždne kvôli úprave na ≤ 1 . stupeň	Prvý	Ukončite liečbu; podajte G-CSF hneď, ako je to klinicky indikované
Závažné toxické účinky, ktoré nesúvisia s neutropéniou		
Nehematologické toxické účinky 4. stupňa s akýmkoľvek trvaním ALEBO akákoľvek nevoľnosť, vracanie alebo hnačka 3. – 4. stupňa v dôsledku liečby, ktorá nie je kontrolovaná antiemetikami a liekmi proti hnačke, ALEBO iné nehematologické toxické účinky 3. – 4. stupňa pretrvávajúce > 48 hodín napriek optimálnej liečbe, ALEBO Iné ako neutropenické hematologické alebo nehematologické toxické účinky 3. – 4. stupňa v čase plánovanej liečby, ktoré spôsobia oneskorenie podania dávky o 2 alebo 3 týždne kvôli úprave na ≤ 1 . stupeň	Prvý	25 % zníženie dávky
	Druhý	50 % zníženie dávky
	Tretí	Ukončite liečbu.
V prípade iných ako neutropenických hematologických alebo nehematologických toxických účinkov 3. – 4. stupňa, nevoľnosti 3. stupňa alebo vracania 3. – 4. stupňa, ktoré sa do 3 týždňov nezmiernia na ≤ 1 . stupeň	Prvý	Ukončite liečbu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky. Údaje o sacituzumabe govitekane u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

Pri podávaní sacituzumabu govitekaneu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (hladina bilirubínu $\leq 1,5$ hornej hranice normy [*upper limit of normal*, ULN] a aspartátaminotransferázy [AST]/alanínaminotransferázy [ALT] < 3 ULN) nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky.

Bezpečnosť sacituzumabu govitekaneu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Sacituzumab govitekan nebol skúmaný u pacientov s ktorýmkoľvek z nasledujúcich stavov: hladina sérového bilirubínu $> 1,5$ ULN alebo hladina AST alebo ALT > 3 ULN u pacientov bez metastáz do pečene alebo hladina AST alebo ALT > 5 ULN u pacientov s metastázami do pečene. U týchto pacientov je potrebné vyhnúť sa použitiu sacituzumabu govitekaneu.

Porucha funkcie obličiek

Pri podávaní sacituzumabu govitekaneu pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky.

Sacituzumab govitekan sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu (klírens kreatinínu [CrCl] < 15 ml/min).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sacituzumabu govitekaneu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Sacituzumab govitekan je určený len na intravenózne použitie. Rekonštituovať a zriediť ho musí zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s protirakovinovou liečbou. Musí sa podávať formou intravenózneho infúzie, nie ako rýchla intravenózna injekcia, či bolusová injekcia.

Prvá infúzia: infúzia sa má podávať počas 3 hodín.

Následné infúzie: ak boli predchádzajúce infúzie tolerované, infúzia sa má podávať počas 1 až 2 hodín.

Pacienti musia byť počas každej infúzie a najmenej 30 minút po každej infúzii pozorovaní kvôli prejavom alebo príznakom reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Neutropénia

Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú alebo život ohrozujúcu neutropéniu (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách so sacituzumabom govitekanom sa pozorovali smrteľné infekcie na pozadí neutropénie. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať, ak je absolútny počet neutrofilov nižší ako $1\,500/\text{mm}^3$ v 1. deň ktoréhokoľvek cyklu alebo ak je počet neutrofilov nižší ako $1\,000/\text{mm}^3$ na 8. deň ktoréhokoľvek cyklu. Preto sa odporúča, aby sa počas liečby sledoval krvný obraz pacientov podľa klinickej indikácie. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať v prípade výskytu neutropenickej horúčky. V dôsledku výskytu závažnej neutropénie môže byť potrebná liečba faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov a úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hnačka

Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú hnačku (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa pozorovalo, že hnačka viedla k dehydratácii a následnému akútnemu poškodeniu obličiek. Sacituzumab govitekan sa nemá podávať v prípade hnačky 3. – 4. stupňa v čase plánovanej liečby a v liečbe sa má pokračovať len v prípade jej zmiernenia na ≤ 1 . stupeň (pozri časti 4.2 a 4.8). Pri výskyte hnačky, a ak nie je možné identifikovať príčinu infekcie, sa má začať liečba loperamidom. Podľa klinickej indikácie sa môžu použiť aj ďalšie podporné opatrenia (napr. náhrada tekutín a elektrolytov).

Pacienti, u ktorých sa prejaví nadmerná cholínergná reakcia na liečbu sacituzumabom govitekanom (napr. kŕče v bruchu, hnačka, slinenie a pod.), môžu pri následnej liečbe sacituzumabom govitekanom dostať vhodnú liečbu (napr. atropín).

Precitlivenosť

Sacituzumab govitekan môže spôsobiť závažnú a život ohrozujúcu precitlivenosť (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách so sacituzumab govitekanom boli pozorované anafylaktické reakcie a použitie sacituzumabu govitekanu je kontraindikované u pacientov so známou precitlivenosťou na sacituzumab govitekan (pozri časť 4.3).

U pacientov, ktorí dostávajú sacituzumab govitekan, sa odporúča, aby sa pred infúznou liečbou podala liečba zahŕňajúca antipyretiká, blokátory H1 a H2 alebo kortikosteroidy (napr. 50 mg hydrokortizónu alebo perorálne, či intravenózne podávaného ekvivalentu). Pacientov je potrebné pozorne sledovať kvôli výskytu reakcií súvisiacich s podaním infúzie počas každej infúzie sacituzumabu govitekanu a najmenej 30 minút po ukončení každej infúzie. Ak sa u pacienta vyskytne reakcia súvisiaca s podaním infúzie, rýchlosť infúzie sacituzumabu govitekanu sa má spomaliť alebo infúzia prerušiť. Liečba sacituzumabom govitekanom sa má natrvalo ukončiť, ak sa vyskytnú život ohrozujúce reakcie súvisiace s podaním infúzie (pozri časť 4.2).

Nevoľnosť a vracanie

Sacituzumab govitekan je emetogénny (pozri časť 4.8). Na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vyvolaných chemoterapiou (CINV) sa odporúča preventívna antiemetická liečba dvomi alebo tromi liekmi (napr. dexametazón s antagonistom receptora 5-hydroxytryptamínu 3 [5-HT₃] alebo antagonistom receptora neurokinínu 1 [NK-1], ako aj ďalšie lieky podľa indikácie).

Sacituzumab govitekan sa nemá podávať v prípade nevoľnosti 3. stupňa alebo vracania 3. - 4. stupňa v čase podania plánovanej liečby a v liečbe sa má pokračovať len podpornými opatreniami až do jej zmiernenia na ≤ 1 . stupeň (pozri časť 4.2). Podľa klinickej indikácie sa môžu použiť aj ďalšie antiemetiká a iné podporné opatrenia. Na predchádzanie a liečbu nevoľnosti a vracania majú všetci pacienti dostať lieky na domáce užívanie s jasnými pokynmi.

Použitie u pacientov so zníženou aktivitou UGT1A1

SN-38 (malá molekula sacituzumabu govitekanu) sa metabolizuje prostredníctvom uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UGT1A1). Genetické varianty génu UGT1A1, ako je alela UGT1A1*28,

vedú k zníženej aktivite enzýmu UGT1A1. Jedinci, ktorí sú homozygotní pre alelu UGT1A1*28, sú vystavení zvýšenému riziku neutropénie, febrilnej neutropénie a anémie a po začatí liečby sacituzumabom govitekanom sú vystavení aj zvýšenému riziku iných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Približne 20 % populácie pacientov čiernej pleti, 10 % populácie pacientov bielej pleti a 2 % východoázijskej populácie je homozygotných pre alelu UGT1A1*28. V niektorých populáciách sa môžu vyskytovať iné alely ako UGT1A1*28 so zníženou funkciou. Pacienti so známou zníženou aktivitou UGT1A1 musia byť pozorne sledovaní kvôli výskytu nežiaducich reakcií. Ak táto nie je známa, nie je potrebné vyšetrenie stavu UGT1A1, pretože zvládnutie nežiaducich reakcií vrátane odporúčaných úprav dávky bude rovnaké pre všetkých pacientov.

Embryo-fetálna toxicita

Sacituzumab govitekan môže na základe svojho mechanizmu účinku spôsobiť teratogenitu a/alebo embryo-fetálnu letalitu, ak sa podá gravidnej žene. Sacituzumab govitekan obsahuje genotoxickú zložku SN-38 a je cieleň na rýchlo sa deliace bunky. Gravidné ženy a ženy vo fertilnom veku je potrebné informovať o možnom riziku pre plod. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby sacituzumabom govitekanom má overiť stav gravidity (pozri časť 4.6).

Sodík

Tento liek sa bude ďalej pripravovať na podanie s použitím roztoku obsahujúceho sodík (pozri časť 6.6), čo je potrebné vziať do úvahy v súvislosti s celkovým denným príjmom sodíka u pacienta zo všetkých zdrojov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Inhibítory enzýmov UGT1A1

Súbežné podávanie sacituzumabu govitekanu s inhibítormi enzýmov UGT1A1 môže zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií v dôsledku možného zvýšenia systémovej expozície SN-38. Sacituzumab govitekan sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory enzýmov UGT1A1 (napr. propofol, ketokonazol, inhibítory tyrozínkinázy EGFR).

Induktory enzýmov UGT1A1

Expozícia SN-38 sa môže znížiť u pacientov, ktorí súbežne dostávajú induktory enzýmov UGT1A1. Sacituzumab govitekan sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí dostávajú induktory enzýmov UGT1A1 (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ritonavir, tipranavir).

Na základe obmedzených údajov dostupných od pacientov, ktorí počas liečby sacituzumabom govitekanom dostávali inhibítory (n = 16) alebo induktory (n = 5) enzýmov UGT1A1, boli expozície voľnému SN-38 u týchto pacientov porovnateľné s expozíciami u pacientov, ktorí nedostávali žiadny inhibítor alebo induktor enzýmov UGT1A1.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po podaní poslednej dávky.

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby sacituzumabom govitekanom a 3 mesiace po podaní poslednej dávky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití sacituzumabu govitekanu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku však sacituzumab govitekan môže spôsobiť teratogenitu a/alebo embryo-fetálnu letalitu, ak sa podá počas gravidity. Sacituzumab govitekan obsahuje genotoxickú zložku SN-38 a je cieleň na rýchlo sa deliace bunky.

Sacituzumab govitekan sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu sacituzumabom govitekanom.

Pred začatím liečby sacituzumabom govitekanom sa má u ženy vo fertilnom veku overiť stav gravidity.

Ženy, ktoré otehotnejú, sa musia okamžite obrátiť na svojho lekára.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sacituzumab govitekan alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby sacituzumabom govitekanom a 1 mesiac po podaní poslednej dávky.

Fertilita

Na základe zistení u zvierat môže sacituzumab govitekan poškodiť fertilitu samíc v reprodukčnom veku (pozri časť 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku sacituzumabu govitekanu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sacituzumab govitekan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako je napr. závrat, únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom boli: neutropénia (67,6 %), nevoľnosť (62,6 %), hnačka (62,5 %), únava (61,5 %), alopecia (45,6 %), anémia (40,7 %), zápcha (36,2 %), vracanie (33,6 %), znížená chuť do jedla (25,7 %), dyspnoe (22,1 %) a bolesť brucha (20,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa boli neutropénia (50,7 %), leukopénia (10,5 %), hnačka (10,3 %), anémia (9,3 %), únava (6,8 %), febrilná neutropénia (6,1 %), hypofosfatémia (4,2 %), dyspnoe (3,1 %), lymfopénia (2,9 %), bolesť brucha (2,8 %), nevoľnosť (2,8 %), vracanie (2,5 %), hypokaliémia (2,5 %), pneumónia (2,3 %) a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (2,2 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom boli febrilná neutropénia (4,8 %), hnačka (3,9 %), neutropénia (2,6 %) a pneumónia (2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na súhrnných údajoch z troch klinických štúdií zahŕňajúcich 688 pacientov, ktorí dostávali sacituzumab govitekan 10 mg/kg telesnej hmotnosti na liečbu metastatického TNBC a HR+/HER2- karcinómu prsníka. Medián expozície sacituzumabu govitekanu v tomto súbore údajov bol 4,63 mesiaca.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin, kde časť udalostí pre nežiaducu reakciu môže mať iné príčiny ako sacituzumab govitekan, napríklad ochorenie, iné lieky alebo nesúvisiace príčiny. Závažnosť nežiaducich liekových reakcií sa hodnotila

na základe Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), ktoré definujú 1. stupeň = mierne, 2. stupeň = stredne závažné, 3. stupeň = závažné, 4. stupeň = život ohrozujúce a 5. stupeň = smrť.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy systémových orgánov a kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov (System organ class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Veľmi časté	Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest
	Časté	Sepsa Pneumónia Chrípka Bronchitída Nazofaryngitída Sinusitída Herpes v ústach
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Veľmi časté	Neutropénia ¹ Anémia ² Leukopénia ³ Lymfopénia ⁴
	Časté	Febrilná neutropénia Trombocytopénia ⁵
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi časté	Precitlivosť ⁶
Poruchy metabolizmu a výživy		
	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla Hypokaliémia Hypomagneziémia
	Časté	Dehydratácia Hyperglykémia Hypofosfatémia Hypokaliémia Hyponatriémia
Psychické poruchy		
	Veľmi časté	Nespavosť
	Časté	Úzkosť
Poruchy nervového systému		
	Veľmi časté	Bolesť hlavy Závrat
	Časté	Dysgeuzia
Poruchy ciev		
	Časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
	Veľmi časté	Dyspnoe ⁷ Kašeľ
	Časté	Epistaxa Produktívny kašeľ Výtok z nosa Upchatý nos Syndróm kašľa spojený s ochoreniami horných dýchacích ciest

Trieda orgánových systémov (System organ class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Veľmi časté	Hnačka Vracanie Nevoľnosť Zápcha Bolesť brucha
	Časté	Neutropenická kolitída ⁸ Kolitída Stomatitída Bolesť v hornej časti brucha Dyspepsia Gastroezofágová refluxová choroba Distenzia brucha
	Menej časté	Enteritída
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Veľmi časté	Alopécia Vyrážka Pruritus
	Časté	Makulopapulárna vyrážka Hyperpigmentácia kože Akneiformná dermatitída Suchá koža
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
	Veľmi časté	Bolesť chrbta Artralgia
	Časté	Muskuloskeletálna bolesť na hrudi Svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest		
	Časté	Hematúria Proteinúria Dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Veľmi časté	Únava ⁹
	Časté	Bolesť Zimnica
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
	Časté	Pokles telesnej hmotnosti Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
	Menej časté	Reakcia súvisiaca s infúziou

1: Zahŕňa tieto preferované termíny: neutropénia; znížený počet neutrofilov.

2: Zahŕňa tieto preferované termíny: anémia; znížený hemoglobín; znížený počet červených krviniek.

3: Zahŕňa tieto preferované termíny: leukopénia; znížený počet bielych krviniek.

4: Zahŕňa tieto preferované termíny: lymfopénia; znížený počet lymfocytov.

5: Zahŕňa tieto preferované termíny: trombocytopénia; znížený počet krvných doštičiek.

6: Udalosti precitlivenosti hlásené do konca dňa po podaní liečby. Zahŕňa udalosti kódované podľa týchto preferovaných termínov: dyspnoe; hypotenzia; sčervenanie; erytém; nepríjemné pocity na hrudi; alergická nádcha; sipot; edém; žihľavka; anafylaktická reakcia; ulcerácia v ústach; exfoliácia kože; opuch jazyka; zovreté hrdlo.

7: Zahŕňa tieto preferované termíny: dyspnoe; dyspnoe pri námahe.

8: Zahŕňa preferovaný termín neutropenickej kolitídy a udalosti hlásené ako tyflitída.

9: Zahŕňa tieto preferované termíny: únava, asténia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

Medián času do nástupu neutropénie (vrátane febrilnej neutropénie) po začatí prvého liečebného cyklu bol 16 dní. Medián trvania neutropénie bol 8 dní.

Neutropénia sa vyskytla u 67,6 % (465/688) pacientov liečených sacituzumabom govitekanom vrátane neutropénie 3. – 4. stupňa u 50,7 % pacientov. Neutropénia bola dôvodom na zníženie dávky u 12,4 % pacientov. Neutropenická kolitída sa pozorovala u 1 % (7/688) pacientov.

Febrilná neutropénia sa vyskytla u 6,1 % (42/688) pacientov liečených sacituzumabom govitekanom. Febrilná neutropénia bola dôvodom na zníženie dávky u 2,9 % pacientov.

Použitie u pacientov so zníženou aktivitou UGT1A1

Výskyt neutropénie 3. – 4. stupňa bol 60,6 % (43/71) u pacientov homozygotných pre alelu UGT1A1*28, 52,9 % (144/272) u pacientov heterozygotných pre alelu UGT1A1*28 a 49,1 % (140/285) u pacientov homozygotných pre alelu divokého typu. Výskyt febrilnej neutropénie 3. – 4. stupňa bol 14,1 % (10/71) u pacientov homozygotných pre alelu UGT1A1*28, 5,9 % (16/272) u pacientov heterozygotných pre alelu UGT1A1*28 a 4,6 % (13/285) u pacientov homozygotných pre alelu divokého typu. Výskyt anémie 3. – 4. stupňa bol 15,5 % (11/71) u pacientov homozygotných pre alelu UGT1A1*28, 7,4 % (20/272) u pacientov heterozygotných pre alelu UGT1A1*28 a 8,1 % (23/285) u pacientov homozygotných pre alelu divokého typu.

V porovnaní s pacientmi homozygotnými pre alelu divokého typu sa skorší medián nástupu neutropénie a anémie pozoroval u pacientov homozygotných pre alelu UGT1A1*28 a u pacientov heterozygotných pre alelu UGT1A1*28.

Hnačka

Medián času do nástupu hnačky po začatí prvého liečebného cyklu bol 13 dní. Medián trvania hnačky bol 8 dní.

Hnačka sa vyskytla u 62,5 % (430/688) pacientov liečených sacituzumabom govitekanom. Udalosti 3. stupňa sa vyskytli u 10,3 % (71/688) pacientov. Traja zo 688 pacientov (< 1 %) ukončil liečbu z dôvodu výskytu hnačky.

Precitlivenosť

Reakcie z precitlivenosti hlásené do konca dňa po podaní dávky sa vyskytli u 33,0 % (227/688) pacientov liečených sacituzumabom govitekanom. Precitlivenosť 3. a vyššieho stupňa sa vyskytla u 1,7 % (12/688) pacientov liečených sacituzumabom govitekanom. Výskyt reakcií z precitlivenosti vedúcich k trvalému ukončeniu liečby sacituzumabom govitekanom bol 0,1 % (1/688).

Imunogenicita

V klinických štúdiách s pacientmi liečenými sacituzumabom govitekanom sa u 9 (1,1 %) zo 785 pacientov vytvorili protilátky proti sacituzumabu govitekanu, pričom 6 z týchto pacientov (0,8 % všetkých pacientov liečených sacituzumabom govitekanom) malo neutralizujúce protilátky proti sacituzumabu govitekanu.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších sa v porovnaní s mladšími pacientmi s mTNBC nepozoroval rozdiel v miere ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich udalostí. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší (14 %) mali vyššiu mieru ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií v porovnaní s mladšími pacientmi (3 %) s HR+/HER2- metastatickým karcinómom prsníka. Pacienti vo veku 75 rokov alebo starší (67 %) mali vyššiu mieru výskytu závažných nežiaducich udalostí v porovnaní s pacientmi vo veku 65 rokov alebo staršími (43 %) a pacientmi mladšími ako 65 rokov (24 %) s HR+/HER2- metastatickým karcinómom prsníka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách viedli dávky do 18 mg/kg (približne 1,8-násobok maximálnej odporúčanej dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti) k vyššiemu výskytu závažnej neutropénie.

V prípade predávkovania je u pacientov potrebné pozorne sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, najmä závažnej neutropénie, a má sa začať s vhodnou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátka-liečivo, iné monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FX17.

Mechanizmus účinku

Sacituzumab govitekan sa viaže na rakovinové bunky exprimujúce Trop-2 a zabudováva sa do nich s následným uvoľnením SN-38 z hydrolyzovateľnej väzby. SN-38 interaguje s topoizomerázou I a bráni opätovnému spojeniu jednotlivých vlákien oddelených vplyvom topoizomerázy I. Výsledné poškodenie DNA vedie k apoptóze a smrti buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neresekovateľný alebo metastatický trojito negatívny karcinóm prsníka (ASCENT)

Účinnosť a bezpečnosť sacituzumabu govitekanu bola hodnotená v medzinárodnej multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdii fázy 3 ASCENT (IMMU-132-05), ktorá sa vykonala u 529 pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka (mTNBC), u ktorých došlo k relapsu po najmenej dvoch predchádzajúcich chemoterapiách (bez hornej hranice) karcinómu prsníka. Predchádzajúca adjuvantná alebo neoadjuvantná liečba viac lokalizovaného ochorenia je kvalifikovaná ako jeden z požadovaných predchádzajúcich režimov v prípade, že sa do 12 mesiacov po dokončení chemoterapie vyvinulo neresekovateľné, lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie. Všetci pacienti dostali predchádzajúcu liečbu taxánmi buď v adjuvantnom, neoadjuvantnom, alebo pokročilom štádiu, pokiaľ neboli u nich kontraindikované alebo netolerovali taxány. Inhibítory poly-(ADP-ribóza) polymerázy (PARP) boli povolené ako jedna z dvoch predchádzajúcich chemoterapií u pacientov s dokumentovanou zárodočnou mutáciou BRCA1/BRCA2.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie sacituzumabu govitekanu 10 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. a 8. deň 21-dňového liečebného cyklu alebo na liečbu podľa voľby lekára (*Treatment of Physician's Choice*, TPC), ktorá sa dávala na základe plochy povrchu tela a podľa schválených informácií o lieku. TPC bola určená skúšajúcim pred randomizáciou z jedného z nasledujúcich režimov s jedným liečivom: eribulín (n = 139), kapecitabín (n = 33), gemcitabín (n = 38) alebo vinorelbín (okrem prípadov, kedy mal pacient neuropatiu ≥ 2 . stupňa, n = 52). Vhodní boli pacienti so stabilnými metastázami do mozgu (vopred liečení, bez progresie, bez antikonvulzív a so stabilnou dávkou kortikosteroidov počas najmenej 2 týždňov). Zobrazenie magnetickou rezonanciou (*Magnetic resonance imaging*, MRI) na určenie metastáz do mozgu sa vyžadovalo len u pacientov s potvrdenými alebo predpokladanými metastázami do mozgu. Pacienti s potvrdenou Gilbertovou chorobou, chorobou postihujúcou len kosti, anamnézou nestabilnej angíny pectoris, infarktu myokardu alebo kongestívneho zlyhávania srdca, aktívnym chronickým zápalovým ochorením čriev alebo gastrointestinálnou (GI) perforáciou, vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), aktívnou infekciou hepatitídy B alebo C, pacienti do 30 dní od zaočkovania živou vakcínou alebo pacienti, ktorí predtým dostávali irinotekan, boli vylúčení.

Pacienti boli liečení až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľných toxických účinkov. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS) u pacientov bez metastáz do mozgu na začiatku (t. j. BMNeg) stanovená zaslepenou, nezávislou, centralizovanou kontrolnou skupinou (*blinded, independent, centralised review*, BICR) rádiologických špecialistov pomocou kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) verzie 1.1. Medzi sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti patrili PFS podľa BICR pre celú populáciu vrátane všetkých pacientov s metastázami do mozgu a bez nich, miera celkového prežívania (*overall survival*, OS), miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR) a trvanie odpovede (*duration of response*, DOR).

Primárna analýza zahŕňala 235 BMNeg pacientov v skupine so sacituzumabom govitekanom a 233 BMNeg pacientov v skupine s TPC. Analýza celkovej populácie zahŕňala 267 pacientov v skupine so sacituzumabom govitekanom a 262 pacientov v skupine s TPC.

Demografické a základné charakteristiky celkovej populácie (n = 529) boli: medián veku 54 rokov (rozpätie: 27 – 82 rokov) a 81 % < 65 rokov; 99,6 % žien; 79 % belochov; 12 % černochoch; medián počtu predchádzajúcich systémových terapií bol 4; 69 % predtým dostalo 2 až 3 predchádzajúce chemoterapie; 31 % predtým dostalo > 3 predchádzajúce chemoterapie; 42 % malo metastázy v pečeni; 12 % malo metastázy do mozgu alebo anamnézu metastáz do mozgu; 8 % bolo pozitívnych na mutáciu BRCA1/BRCA2; stav BRCA bol k dispozícii u 339 pacientov. Pri vstupe do štúdie mali všetci pacienti výkonnostný stav podľa ECOG 0 (43 %) alebo 1 (57 %). Medián času od diagnostikovania 4. štádia do zaradenia do štúdie bol 16,2 mesiaca (rozsah: –0,4 až 202,9 mesiaca). Najčastejšími predchádzajúcimi chemoterapiami boli chemoterapie obsahujúce cyklofosfamid (83 %), antracyklín (83 %) vrátane doxorubicínu (53 %), paklitaxel (78 %), karboplatinu (65 %), kapecitabín (67 %), gemcitabín (36 %), docetaxel (35 %) a eribulín (33 %). Celkovo 29 % pacientov bolo predtým liečených PD-1/PD-L1. Trinásť percent pacientov v skupine so sacituzumabom govitekanom v celkovej populácii dostalo predtým iba 1 líniu systémovej liečby pri výskyte metastáz.

Výsledky účinnosti v populácii BMNeg preukázali štatisticky významné zlepšenie pri sacituzumabe govitekane v porovnaní s TPC pri PFS a OS s pomermi rizika (*hazard ratios*, HR) 0,41 (n = 468; 95 % IS: 0,32, 0,52; hodnota p: < 0,0001) a 0,48 (n = 468; 95 % IS: 0,38, 0,59; hodnota p: < 0,0001). Medián PFS u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom bol 5,6 mesiaca v porovnaní s 1,7 mesiacmi u pacientov liečených TPC; medián OS u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom bol 12,1 mesiaca v porovnaní s 6,7 mesiacmi u pacientov liečených TPC.

Výsledky účinnosti v celkovej populácii boli zhodné s populáciou BMNeg vo vopred špecifikovanej záverečnej analýze (záverečný termín 11. marca 2020) a sú zhrnuté v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Cieľové ukazovatele účinnosti (celková populácia) – vopred špecifikovaná záverečná analýza

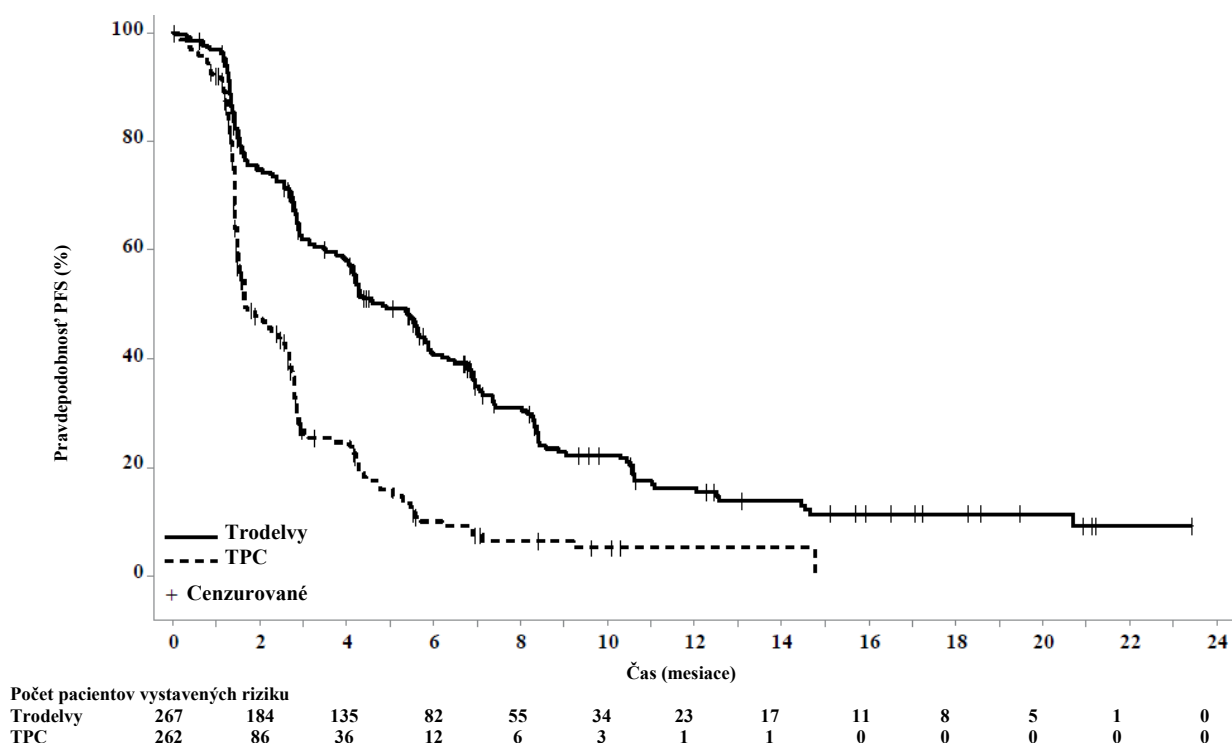
	Vopred špecifikovaná záverečná analýza (záverečný termín 11. marca 2020)	
	Sacituzumab govitekan n = 267	Liečba podľa voľby lekára (TPC) n = 262
Miera prežívania bez progresie ¹		
Počet udalostí (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Pomer rizika (95 % IS)	0,43 (0,35; 0,54)	
hodnota p ²	< 0,0001	
Miera celkového prežívania		
Počet úmrtí (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medián OS v mesiacoch (95 % IS)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Pomer rizika (95 % IS)	0,51 (0,41; 0,62)	
hodnota p ²	< 0,0001	

	Vopred špecifikovaná záverečná analýza (záverečný termín 11. marca 2020)	
	Sacituzumab govitekan n = 267	Liečba podľa voľby lekára (TPC) n = 262
Celková miera odpovede (ORR)		
Počet pacientov s odpoveďou (%)	83 (31)	11 (4)
Miera pravdepodobnosti (95 % IS)	10,99 (5,66; 21,36)	
hodnota p ³	< 0,0001	
Úplná odpoveď, n (%)	10 (4)	2 (1)
Čiastočná odpoveď, n (%)	73 (27)	9 (3)
Trvanie odpovede (DOR)		
Medián DOR v mesiacoch (95 % IS)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; NE)

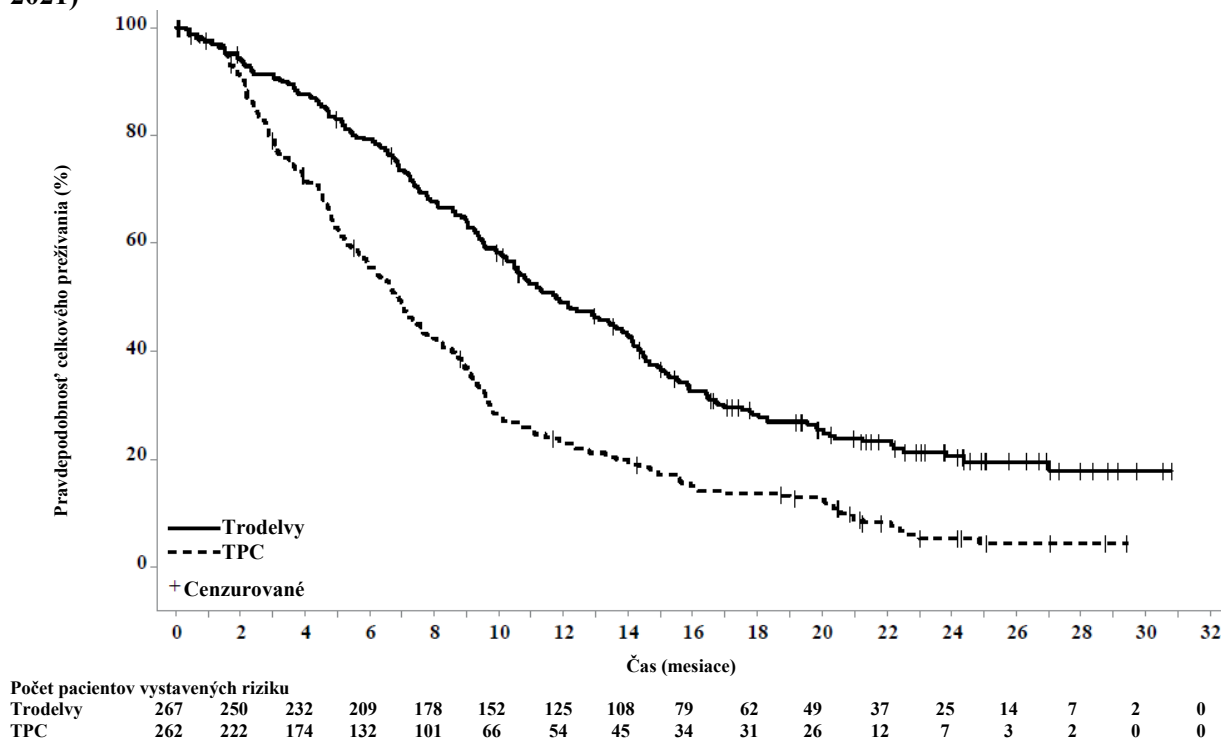
- 1 PFS je definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu prvej rádiologicky potvrdennej progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr.
 - 2 Stratifikovaný log-rank test upravený podľa stratifikačných faktorov: počet predchádzajúcich chemoterapií, prítomnosť potvrdených metastáz do mozgu pri vstupe do štúdie a región.
 - 3 Na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.
- IS = interval spoľahlivosti

V aktualizovanej analýze účinnosti (konečné údaje k 25. februáru 2021) boli výsledky v súlade s vopred špecifikovanou záverečnou analýzou. Medián PFS podľa BICR bol 4,8 mesiaca u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom oproti 1,7 mesiaca u pacientov liečených TPC (HR 0,41; 95 % IS: 0,33; 0,52). Medián OS bol 11,8 mesiaca oproti 6,9 mesiaca (HR 0,51; 95 % IS: 0,42; 0,63). Kaplanove-Meierove krivky pre aktualizované PFS podľa BICR a OS sú uvedené na obrázkoch 1 a 2.

Obrázok č. 1: Prežívanie bez progresie (celková populácia; konečná uzávierka databázy 25. februára 2021) podľa BICR



Obrázok č. 2: Celkové prežívanie (celková populácia; konečná uzávierka databázy 25. februára 2021)



Analýza podskupín

V analýzach podskupín bolo zlepšenie PFS a OS u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom v porovnaní s TPC konzistentné vo všetkých podskupinách pacientov bez ohľadu na vek, rasu, stav BRCA, predchádzajúci počet systémových terapií celkovo (2 a > 2, 2-3 a > 3) a pri výskyte metastáz (1 a > 1), predchádzajúcu liečbu antracyklínom alebo PDL1 a metastázy do pečene.

Metastázy do mozgu

Prieskumná analýza PFS a OS u pacientov s predtým liečenými stabilnými metastázami do mozgu preukázala stratifikovaný PFS HR 0,65 (n = 61; 95 % IS: 0,35; 1,22) a OS HR 0,87 (n = 61; 95 % IS: 0,47; 1,63). Medián PFS u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom bol 2,8 mesiaca v porovnaní s 1,6 mesiacmi u pacientov liečených TPC; medián OS u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom bol 6,8 mesiaca v porovnaní so 7,5 mesiacmi u pacientov liečených TPC.

Expresia Trop-2

Vykonal sa ďalšie analýzy podskupín na vyhodnotenie účinnosti podľa hladín expresie Trop-2 v nádore a výsledky boli konzistentné naprieč rôznymi použitými metódami hodnotenia. U pacientov s nízkymi hladinami Trop-2 pomocou membránového H-skóre podľa kvartilov sa preukázal prínos sacituzumabu govitekanu v porovnaní s TPC pri PFS (HR 0,64; 95 % IS: 0,37; 1,11) a OS (HR 0,71; 95 % IS: 0,42; 1,21).

Neresekovateľný alebo metastatický karcinóm prsníka pozitívny na hormonálne receptory (HR)/negatívny na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2)(TROPiCS-02)

Účinnosť sacituzumabu govitekanu sa hodnotila v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdií TROPiCS-02 (IMMU-132-09) zahŕňajúcej 543 pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým HR-pozitívnym, HER2-negatívnym (IHC 0, IHC 1+ alebo IHC 2+/ISH-) karcinómom prsníka, ktorých ochorenie progredovalo po nasledujúcich liečebných režimoch: inhibítor CDK 4/6, endokrinná liečba a taxán; pacienti dostali v minulosti najmenej dve chemoterapie na metastatické ochorenie (z ktorých jedna mohla byť podaná ako neoadjuvantná alebo adjuvantná liečba, ak ku progresii alebo recidíve došlo do 12 mesiacov po absolvovaní chemoterapie). Zo štúdie

boli vylúčení pacienti s ochorením lokalizovaným iba v kostiach, aktívnym chronickým zápalovým ochorením čriev a známou anamnézou obštrukcie čriev, známou anamnézou nestabilnej angíny alebo s infarktomyokardu alebo kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s aktívnou infekciou hepatitídy B alebo C.

Pacienti boli randomizovaní (1:1) na podávanie sacituzumabu govitekanu 10 mg/kg vo forme intravenózneho infúzie v 1. a 8. deň 21-dňového cyklu (n = 272) alebo TPC (n = 271). TPC určil skúšajúci pred randomizáciou z jedného z týchto jednolikových režimov: eribulín (n = 130), vinorelbín (n = 63), gemcitabín (n = 56) alebo kapecitabín (n = 22). Randomizácia bola stratifikovaná na základe predchádzajúcich režimov chemoterapie na metastatické ochorenie (2 oproti 3 – 4), viscerálnych metastáz (áno oproti nie) a endokrinnnej liečby u metastatického ochorenia počas najmenej 6 mesiacov (áno oproti nie).

Pacienti boli liečení do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bola miera PFS určená na základe BICR podľa RECIST v1.1. Ďalšími cieľovými parametrami účinnosti boli miery OS, ORR podľa BICR a DOR podľa BICR.

Medián veku populácie v štúdiu bol 56 rokov (rozsah: 27 – 86 rokov) a 26 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Takmer všetci pacienti boli ženy (99 %). Väčšina pacientov boli belosi (67 %); 4 % boli černosi, 3 % boli Ázijci a v 26 % bola rasa neuvedená. Pacienti dostali medián 7 (rozsah: 3 až 17) predchádzajúcich systémových režimov v akomkoľvek štádiu ochorenia a 3 (rozsah: 0 až 8) predchádzajúce režimy systémovej chemoterapie na metastatické ochorenie. Približne 42 % pacientov dostalo 2 predchádzajúce režimy chemoterapie na metastatické ochorenie v porovnaní s 58 % pacientov, ktorí dostali 3 až 4 predchádzajúce režimy chemoterapie. Väčšina pacientov dostávala endokrinnú liečbu na metastatické ochorenie ≥ 6 mesiacov (86 %). Pacienti mali výkonnostný stav ECOG 0 (44 %) alebo 1 (56 %). Deväťdesiatpäť percent pacientov malo viscerálne metastázy; 4,6 % pacientov malo stabilizované predliečené metastázy v mozgu.

Sacituzumab govitekan preukázal štatisticky významné zlepšenie PFS podľa BICR a OS v porovnaní s TPC. Zlepšenie PFS podľa BICR a OS bolo vo všeobecnosti konzistentné vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Koncové ukazovatele účinnosti – vopred špecifikovaná konečná analýza

	Sacituzumab govitekan N = 272	TPC N = 271
Prežívanie bez progresie podľa BICR ¹		
Počet udalostí (%)	170 (62,5 %)	159 (58,7 %)
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	5,5 (4,2, 7,0)	4,0 (3,1, 4,4)
Pomer rizík (95 % IS)	0,661 (0,529, 0,826)	
p-hodnota ²	0,0003	
Miera PFS po 12 mesiacoch, % (95 % IS)	21,3 (15,2, 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)
Celkové prežívanie ³		
Počet udalostí (%)	191 (70,2 %)	199 (73,4 %)
Medián OS v mesiacoch (95 % IS)	14,4 (13,0, 15,7)	11,2 (10,1, 12,7)
Pomer rizík (95 % IS)	0,789 (0,646, 0,964)	
p-hodnota ²	0,0200	
Miera objektívnej odpovede podľa BICR ³		
Počet pacientov s odpoveďou (%)	57 (21,0 %)	38 (14,0 %)
Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)	1,625 (1,034, 2,555)	
p-hodnota	0,0348	

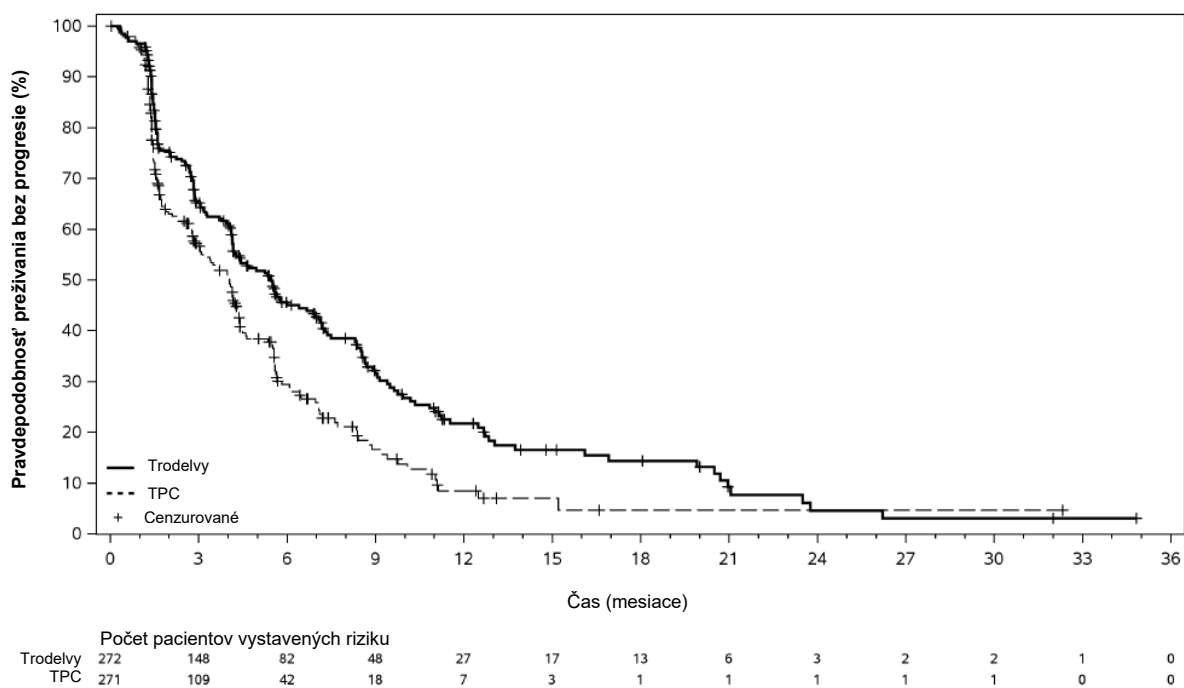
¹ PFS je definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu prvej rádiologicky potvrdennej progresie ochorenia alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny, podľa toho, čo nastane skôr (uzávierka údajov 3. januára 2022).

² Stratifikovaný log-rank test upravený z hľadiska stratifikačných faktorov: predchádzajúce režimy chemoterapie na metastatické ochorenie (2 oproti 3 – 4), viscerálne metastázy (áno oproti nie) a endokrinná liečba u metastáz počas najmenej 6 mesiacov (áno oproti nie).

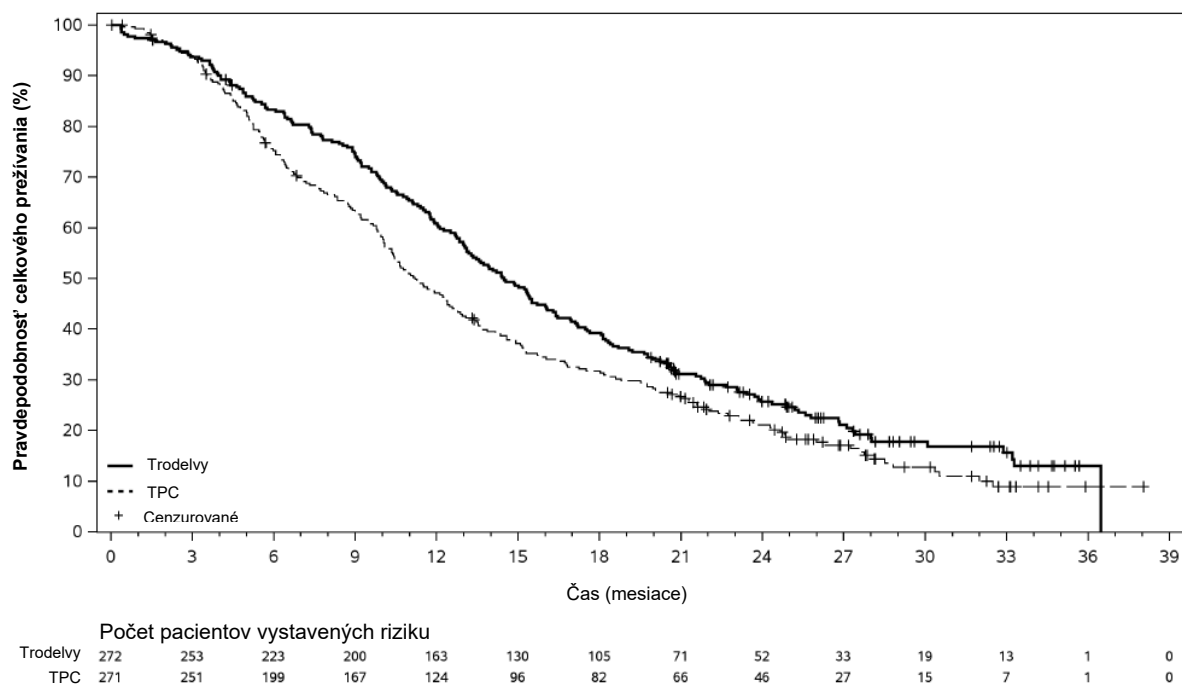
³ Na základe druhej predbežnej analýzy OS (uzávierka údajov 1. júla 2022).
BICR = zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; IS = interval spoľahlivosti

V aktualizovanej analýze účinnosti s mediánom trvania sledovania do 12,8 mesiaca (uzávierka údajov 1. decembra 2022) boli výsledky konzistentné s vopred špecifikovanou konečnou analýzou. Medián PFS podľa BICR bol 5,5 mesiaca u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom oproti 4,0 mesiaca u pacientov TPC (HR 0,65; 95 % IS: 0,53, 0,81). Medián OS bol 14,5 mesiaca oproti 11,2 mesiaca (HR 0,79; 95 % IS: 0,65, 0,95). Kaplanove-Meierove krivky pre aktualizované PFS podľa BICR a OS sú uvedené na obrázkoch 3 a 4.

Obrázok 3: Prežívanie bez progresie podľa BICR (uzávierka údajov 1. decembra 2022)



Obrázok 4: Celkové prežívanie (uzávierka údajov 1. decembra 2022)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so sacituzumabom govitekanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu rakoviny prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika sacituzumabu govitekanu a SN-38 v sére sa hodnotila v štúdií ASCENT v populácii pacientov s mTNBC, ktorí dostávali sacituzumab govitekan ako jediné liečivo v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Farmakokinetické parametre sacituzumabu govitekanu a voľného SN-38 sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Súhrn priemerných hodnôt FK parametrov (CV%) sacituzumabu govitekanu a voľného SN-38

	Sacituzumab govitekan	Voľný 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} : maximálna sérová koncentrácia

AUC_{0-168} : plocha pod krivkou sérovej koncentrácie počas 168 hodín

Distribúcia

Na základe populačných farmakokinetických analýz bol distribučný objem sacituzumabu govitekanu v rovnovážnom stave 3,58 l.

Eliminácia

U pacientov s metastatickým trojito negatívnym karcinómom prsníka bol medián polčasu eliminácie ($t_{1/2}$) sacituzumabu govitekanu 23,4 hodiny a voľného SN-38 17,6 hodiny. Na základe populačných farmakokinetických analýz je klírens sacituzumabu govitekanu 0,128 l/h.

Metabolizmus

Neboli vykonané žiadne štúdie metabolizmu so sacituzumabom govitekanom.

SN-38 (malá polovička molekuly sacituzumabu govitekanu) sa metabolizuje prostredníctvom UGT1A1.

Osobitné skupiny pacientov

Pri farmakokinetických analýzach u pacientov liečených sacituzumabom govitekanom ($n = 789$) sa nezistil vplyv veku, rasy a miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sacituzumabu govitekanu.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že vylučovanie obličkami sa na vylučovaní SN-38, malej polovičky molekuly sacituzumabu govitekanu, podieľa minimálne. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike sacituzumabu govitekanu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo konečným štádiom ochorenia obličiek ($CrCl < 15$ ml/min).

Porucha funkcie pečene

Expozícia sacituzumabu govitekanu je podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín $\leq$ ULN a AST $>$ ULN alebo bilirubín $> 1,0$ až $\leq 1,5$ ULN a AST akejkoľvek hodnoty; $n = 257$) ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bilirubín a AST $\leq$ ULN; $n = 526$).

Expozícia sacituzumabu govitekanu a voľnému SN-38 u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

SN-38 bol klastogénny v *in vitro* mikronukleárnom teste na bunkách vaječníkov čínskeho škrečka a nebol mutagénny v *in vitro* teste bakteriálnych reverzných mutácií (Ames).

V štúdií toxicity opakovaných dávok u opíc rodu cynomolgus viedlo intravenózne podávanie sacituzumabu govitekanu k atrofii endometria, krvácaniu do maternice, zvýšenej folikulárnej atrézii vaječníkov a atrofii vaginálnych epitelových buniek pri dávkach ≥ 60 mg/kg (1,9-násobok odporúčanej dávky pre človeka 10 mg/kg na základe alometrického odstupňovania telesnej hmotnosti).

Predklinické údaje pre novú pomocnú látku MES získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina 2-(*N*-morfolín) etánsulfónová (MES)
polysorbát 80 (E433)
dihydrát trehalózy

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po rekonštitúcii

Rekonštituovaný roztok sa má okamžite použiť na prípravu nariedeného roztoku na infúziu. Ak sa nepoužije okamžite, infúzny vak obsahujúci zriedený roztok sa môže uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) až do 24 hodín chránený pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii a zriedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I s objemom 50 ml s elastomérovou butylovou zátkou a uzavretá hliníkovým vyklápacím uzáverom obsahujúca 200 mg sacituzumabu govitekanu.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Trodelvy je cytotoxický liek. Musia sa dodržiavať príslušné osobitné postupy pre zaobchádzanie s ním a jeho likvidáciu.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte požadovanú dávku (mg) Trodelvy na základe telesnej hmotnosti pacienta na začiatku každého liečebného cyklu (alebo častejšie, ak sa telesná hmotnosť pacienta zmenila o viac ako 10 % od predchádzajúceho podania).
- Nechajte požadovaný počet injekčných liekoviek zahriať na izbovú teplotu (20 °C až 25 °C).
- Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do každej injekčnej liekovky. Výsledná koncentrácia bude 10 mg/ml.
- Obsah injekčných liekoviek opatrne krúživým pohybom premiešajte a nechajte ho rozpustiť počas 15 minút. Nepretrepávajte. Liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať s ohľadom na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Roztok má byť bez viditeľných častíc, číry a žltý. Rekonštituovaný roztok nepoužívajte, ak je zakalený alebo zmenil farbu.
- Okamžite použite na prípravu nariedeného infúzneho roztoku.

Riedenie

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na získanie vhodnej dávky podľa telesnej hmotnosti pacienta.
- Určite konečný objem infúzneho roztoku na podanie príslušnej dávky pri rozmedzí koncentrácie sacituzumabu govítekanu 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml.
- Z konečného infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý je ekvivalentný požadovanému objemu rekonštituovaného roztoku.
- Odoberte vypočítané množstvo rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) pomocou injekčnej striekačky. Nepoužitú časť lieku, ktorá zostala v injekčnej liekovke, zlikvidujte.
- Na minimalizáciu tvorby peny pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku z polyvinylchloridu, polyolefinu (polypropylénu a/alebo polyetylénu) alebo etylénvinylacetátu. Obsah nepretrepávajte.
- V prípade potreby upravte objem infúzneho vaku podľa potreby injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste dosiahli koncentráciu 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml. Má sa používať len injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože stabilita rekonštituovaného lieku s inými infúznymi roztokmi nebola stanovená.
- Ak sa roztok nepoužije okamžite, infúzny vak obsahujúci zriedený roztok sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až 24 hodín chránený pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke. Po uchovávaní v chladničke podajte zriedený roztok pri izbovej teplote do 25 °C do 8 hodín (vrátane času infúzie).

Podávanie

- Trodelvy podávajte formou intravenózneho infúzie. Infúzny vak chráňte pred svetlom. Infúzny vak má byť počas podávania pacientovi zakrytý až do ukončenia dávkovania. Počas infúzie nie je potrebné zakrývať infúznú hadičku ani používať hadičky chrániace pred svetlom.
- Môže sa použiť infúzna pumpa.
- Trodelvy nemiešajte ani ho nepodávajte formou infúzie s inými liekmi.
- Po ukončení infúzie prepláchnite intravenóznou hadičkou 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1592/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Trodelvy 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
sacituzumab govitekan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s práškom obsahuje 200 mg sacituzumabu govitekanu. Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 10 mg sacituzumabu govitekanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina 2-(N-morfolín) etánsulfónová (MES), polysorbát 80, dihydrát trehalózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1592/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trodelvy 200 mg prášok na koncentrát
sacituzumab govitekan
Na i. v. použitie po rekonštitúcii a nariedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg
10 mg/ml po rekonštitúcii

6. INÉ

Cytotoxický

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trodelvy 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sacituzumab govitekan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trodelvy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Trodelvy
3. Ako vám bude liek Trodelvy podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trodelvy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trodelvy a na čo sa používa

Trodelvy je liek na rakovinu, ktorý obsahuje liečivo sacituzumab govitekan. Jednou súčasťou lieku je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na bielkovinu na povrchu rakovinových buniek prsníka nazývanú Trop-2. Druhou aktívnou súčasťou Trodelvy je látka SN-38, ktorá dokáže zabíjať rakovinové bunky. Keď sa liek naviaže na rakovinové bunky, SN-38 preniká do rakovinových buniek a ničí ich, čím pomáha v boji proti rakovine.

Trodelvy sa používa na liečbu typu rakoviny prsníka u dospelých, ktorá sa nazýva trojnásobne negatívna rakovina prsníka (TNBC). Trodelvy sa má používať len v prípade, že pacienti vyskúšali minimálne dve iné liečby na rakovinu, z ktorých aspoň jedna zahŕňala liečbu na lokálne pokročilú alebo metastatickú rakovinu.

Trodelvy sa používa u dospelých na liečbu typu rakoviny prsníka, ktorý sa nazýva rakovina prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (HR+), s negatívnym receptorom 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2-). Trodelvy sa má používať len v prípade, že pacienti vyskúšali jednu liečbu zahŕňajúcu hormonálnu protirakovinovú liečbu a minimálne dve ďalšie liečby na lokálne pokročilú rakovinu alebo metastatickú rakovinu.

Liek sa používa v prípade, kedy rakovinu nie je možné odstrániť chirurgicky, pretože sa rakovina rozšírila do oblastí mimo prsníka (lokálne pokročilá rakovina) alebo sa rozšírila na iné miesta v tele (metastatická rakovina).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa účinku Trodelvy alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú liek Trodelvy

Trodelvy vám nesmú podať, ak ste **alergický na sacituzumab govitekan** alebo na ktorúkoľvek z ďalších **zložiek** tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, požiadajte o radu svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Trodelvy sa podáva kvapkaním do žily. U niektorých ľudí sa môžu rozvinúť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Ak máte niektorý z nasledujúcich prejavov a príznakov **reakcií súvisiacich s podaním infúzie**, **urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc**:

- svrbenie,
- náhly výskyt opuchnutých, bledočervených hrbolčiekov alebo plakov (pluzgierov) na koži,
- horúčka,
- náhle silné chvenie sprevádzané pocitom chladu,
- nadmerné potenie,
- ťažkosti s dýchaním a sipot,
- bolesť v hrudnej oblasti, búšenie srdca.

Lekár vám môže dať pred podaním Trodelvy lieky na zmiernenie príznakov. Počas každej infúzie a 30 minút po nej vás budú pozorne sledovať pre výskyt týchto prejavov a príznakov reakcií súvisiacich s podaním infúzie. Ak sa u vás vyskytne závažná reakcia súvisiaca s podaním infúzie, váš lekár spomalí rýchlosť infúzie alebo ju zastaví.

Neutropénia

Tento liek môže spôsobiť neutropéniu, stav, kedy máte v krvi príliš málo neutrofilov, čo zvyšuje riziko vzniku infekcií. Tieto infekcie môžu byť závažné, život ohrozujúce a môžu viesť k úmrtiu. Ak máte nasledujúce prejavy a príznaky **neutropénie alebo infekcie**, **urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc**:

- horúčka (telesná teplota 38,5 °C alebo vyššia),
- triaška alebo potenie,
- bolesť hrdla, ranky v ústach alebo bolesť zubov,
- bolesť žalúdka,
- bolesť v okolí konečníka,
- bolesť alebo pálenie pri močení alebo častejšie močenie,
- hnačka alebo ranky v okolí konečníka,
- kašeľ alebo dýchavičnosť.

Váš lekár vám odoberie vzorky krvi na kontrolu hladiny neutrofilov v krvi. Trodelvy vám nebude podaný, ak sú neutrofily v 1. alebo 8. deň ktoréhokoľvek liečebného cyklu nižšie ako určitá hodnota. Ak máte závažnú neutropéniu, lekár vám upraví dávku podávaného lieku.

Hnačka

Ak počas liečby liekom Trodelvy trpíte **závažnou hnačkou**, **urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc**. Liečba liekom Trodelvy sa oddiali dovtedy, kým sa vaša hnačka nezmierni. Pokiaľ nemáte infekciu, dostanete na liečbu hnačky loperamid. V prípade potreby vám podajú aj tekutiny.

Pred ďalšou liečbou vo forme infúzie vám lekár môže podať aj liek, ako je napríklad atropín, ktorý vám pomôže pri žalúdočných krčoch, hnačke a tvorbe nadmerného množstva slín v ústach.

Hnačka môže viesť k dehydratácii a náhlemu poškodeniu obličiek. Ak sa u vás vyskytne tmavo sfarbený moč alebo znížený objem moču, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Nevoľnosť a vracanie

Tento liek môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie. Ak počas podávania lieku Trodelvy trpíte silnou **nevoľnosťou a vracaním**, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**.

Pred liečbou rakoviny a medzi infúziami vám lekár podá niektoré lieky na zmiernenie nevoľnosti a vracania. Trodelvy vám **nepodajú**, ak **máte silnú nevoľnosť a vracanie**, a liek vám podajú až vtedy, keď budú tieto príznaky pod kontrolou.

Pacienti s génom UGT1A1*28

Niektorí pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť výskytu určitých vedľajších účinkov lieku v dôsledku svojej genetiky. Ak máte gén UGT1A1*28, vaše telo rozkladá liek pomalšie. To znamená, že sa u vás pravdepodobnejšie vyskytnú určité vedľajšie účinky (ako je napríklad neutropénia s horúčkou alebo bez nej a nízka hladina červených krviniek (anémia)) než u pacientov, ktorí tento gén nemajú. Títo pacienti budú lekárom pozorne sledovaní.

Pred podaním Trodelvy sa poraďte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak:

- máte problémy s pečeňou,
- máte problémy s obličkami,
- ste žena v plodnom veku (pozri časti „Tehotenstvo“, „Antikoncepcia mužov a žien“ a „Dojčenie“),
- užívate lieky na liečbu iných ochorení (pozri časť „Iné lieky a Trodelvy“),
- sa u vás v minulosti vyskytli akékoľvek problémy po podaní infúzie.

Počas podávania lieku Trodelvy vás bude lekár pozorne sledovať pre výskyt vedľajších účinkov. Ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky, váš lekár vám môže podať iné lieky na liečbu týchto vedľajších účinkov, môže zmeniť dávku Trodelvy, ktorú dostávate, alebo vám môže úplne prestať podávať liek Trodelvy.

Zoznam všetkých možných vedľajších účinkov súvisiacich s liekom Trodelvy nájdete v časti 4.

Deti a dospievajúci

Trodelvy sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o tom, ako pôsobí v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Trodelvy

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať **akékoľvek iné lieky**, povedzte to svojmu lekárovi.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Trodelvy účinkuje, a môžu zvýšiť hladinu liečiva lieku Trodelvy vo vašej krvi, čím sa zvýši riziko vedľajších účinkov. Patria k nim:

- **propofol**, ktorý sa podáva ako liek na navodenie spánku a znecitlivenie pri operáciách,
- **ketokonazol**, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
- **inhibítory tyrozínkinázy**, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny (lieky končiacie koncovkou -nib).

Niektoré lieky môžu znížiť hladinu liečiva lieku Trodelvy vo vašej krvi, čím sa znížia jeho účinky:

- **karbamazepín** alebo **fenytoín**, používané na liečbu epilepsie,
- **rifampicín**, ktorý sa používa na liečbu tuberkulózy.
- **ritonavir** alebo **tipranavir**, ktoré sa používajú na liečbu HIV.

Tehotenstvo

Trodelvy **sa nemá používať** počas tehotenstva, pretože môže poškodiť dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Antikoncepcia mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby liekom Trodelvy a 6 mesiacov po podaní poslednej dávky lieku Trodelvy používať účinnú antikoncepciu.

Muži, ktorí majú partnerky, ktoré môžu otehotnieť, musia počas liečby a 3 mesiace po podaní poslednej dávky lieku Trodelvy používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Počas liečby liekom Trodelvy a 1 mesiac po podaní poslednej dávky **nedojte**. Nie je známe, či liek prechádza do materského mlieka a mohol by mať vplyv na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Trodelvy môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ako je napr. pocit závratu, únavy. Po podaní lieku Trodelvy treba byť preto opatrný pri vedení vozidiel, používaní nástrojov alebo obsluhu strojov.

3. Ako vám bude liek Trodelvy podaný

Trodelvy vám podá len váš lekár alebo zdravotná sestra so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Je dôležité, aby vám váš lekár alebo zdravotná sestra špecializujúci sa na vašu starostlivosť, pred liečbou vykonali vyšetrenie krvi na potvrdenie, že môžete používať tento liek.

Lieky podávané pred liečbou liekom Trodelvy

Pred podaním lieku Trodelvy dostanete niektoré lieky, ktoré pomôžu zastaviť reakcie súvisiace s podaním infúzie a prípadnú nevoľnosť a vracanie. Váš lekár rozhodne, aké lieky budete potrebovať a v akej dávke ich budete užívať.

Akú dávku lieku Trodelvy dostanete

Liečba rakoviny sa opakuje v 21-dňových (3-týždňových) cykloch. Odporúčaná dávka lieku Trodelvy je **10 mg na každý kg vašej telesnej hmotnosti** na začiatku každého cyklu (1. deň každého cyklu) a znova o týždeň (8. deň každého cyklu).

Ako vám bude liek podaný

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá liek prostredníctvom intravenózneho infúzie (kvapkanie do žily).

Prvá infúzia: prvá infúzia lieku vám bude podávaná počas 3 hodín.

Druhá a ďalšie infúzie: ak bola vaša prvá infúzia bezproblémová, ďalšie infúzie vám budú podávané počas 1 až 2 hodín.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú počas každej infúzie a počas 30 minút po nej sledovať pre výskyt prejavov alebo príznakov reakcií súvisiacich s podaním infúzie.

Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s podaním infúzie, váš lekár zníži rýchlosť podávania infúzie vášho lieku. Ak je reakcia súvisiaca s podaním infúzie život ohrozujúca, podávanie lieku sa zastaví. Pozri časť 2.

Dávka lieku pri výskyte niektorých vedľajších účinkov

Váš lekár vám môže zmeniť alebo zastaviť podávanie dávky, ak sa u vás vyskytnú určité vedľajšie účinky. Pozri časť 4.

Ak dostanete viac Trodelvy, ako máte

Keďže vám infúziu podá lekár alebo iný príslušne vyškolený personál, predávkovanie je nepravdepodobné. Ak neúmyselne dostanete príliš veľa lieku, lekár vás bude sledovať a podľa potreby vám poskytne ďalšiu liečbu.

Ak sa vynechá dávka Trodelvy

Ak zabudnete alebo zmeškáte termín, zavolajte svojmu lekárovi alebo liečebnému centru a čo najskôr si dohodnite ďalší termín. Nečakajte na svoju ďalšiu naplánovanú návštevu. Aby bola liečba plne účinná, je veľmi dôležité nevynechať žiadnu dávku.

Ak prestanete s liečbou Trodelvy

Liečbu nesmiete predčasne ukončiť bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojím lekárom.

Pri liečbe rakoviny prsníka liekom Trodelvy sa zvyčajne vyžaduje niekoľko liečebných cyklov. Počet infúzií, ktoré dostanete, bude závisieť od toho, ako reagujete na liečbu. Preto aj keď spozorujete zlepšenie vašich príznakov, je potrebné pokračovať v liečbe liekom Trodelvy dovtedy, kým váš lekár nerozhodne, že liečbu liekom Trodelvy treba ukončiť. Ak sa liečba ukončí príliš skoro, príznaky sa môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek z nasledujúcich veľmi častých závažných vedľajších účinkov (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- **Nízky počet bielych krviniek (neutropénia)**, ktorý môže spôsobiť nasledujúce prejavy alebo príznaky:
 - horúčka, čo je telesná teplota 38,5 °C alebo vyššia: nazýva sa febrilná neutropénia,
 - triaška alebo potenie,
 - bolesť hrdla, ranky v ústach alebo bolesť zubov,
 - bolesť žalúdka,
 - bolesť v okolí konečníka alebo ranky v okolí konečníka,
 - bolesť alebo pálenie pri močení alebo časté močenie,
 - hnačka,
 - kašeľ alebo dýchavičnosť.
- **Hnačka** (aj bez iných prejavov)
- **Reakcie z precitlivenosti (vrátane reakcií súvisiacich s podaním infúzie)**, ktoré môžu spôsobiť nasledujúce prejavy a príznaky:
 - opuchnuté pery, jazyk, oči, hrdlo alebo tvár,
 - opuch alebo zvýšená, svrbivá, červená kožná vyrážka,
 - výskyt opuchnutých, bledočervených hrboľčiek alebo plakov (pluzgierov) na koži, ktoré sa objavia náhle,
 - horúčka,
 - náhly záchvat silného chvenia sprevádzaný pocitom chladu,
 - nadmerné potenie,
 - sipot, zovretie v hrudníku alebo v hrdle, dýchavičnosť, závrat, pocit mdloby, dýchavičnosť,
 - bolesť v hrudníku, búšenie srdca.

- **Pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie**

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Nižšie sú uvedené ďalšie vedľajšie účinky. Ak sa niektorý z nich stane závažným alebo vážnym, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pocit pálenia pri močení a častá a naliehavá potreba močiť,
- kašeľ, bolesť hrdla, výtok z nosa, bolesť hlavy a kýchanie,
- nedostatok červených krviniek (anémia),
- nízka hladina bielych krviniek (lymfocyty alebo leukocyty),
- strata chuti do jedla,
- nízka hladina draslíka alebo horčíka v krvi,
- problémy so spánkom,
- pociťovanie závratu,
- dýchavičnosť,
- zápcha; bolesť žalúdka,
- vypadávanie vlasov; vyrážka; celkové svrbenie,
- bolesť chrbta; bolesti kĺbov,
- únava.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- triaška, horúčka, celkový nepríjemný pocit, bledá koža alebo zmena sfarbenia kože, dýchavičnosť v dôsledku zhltnutia krvného obehu baktériami (sepsa),
- infekcia pľúc (pneumónia),
- upchatý nos, bolesti tváre, sipot,
- záchvatový kašeľ s vykašliavaním čierneho, žltosivého alebo zelenkastého hlienu,
- príznaky podobné chrípke; herpesová infekcia v ústach,
- nízky počet krvných doštičiek, ktorý môže viesť ku krvácaniu a vytváraniu modrín (trombocytopenia),
- vysoká hladina glukózy v krvi,
- znížené množstvo vody v tele,
- nízka hladina fosfátov, vápnika alebo sodíka v krvi,
- úzkosť,
- zmena vnímania chuti,
- nízky krvný tlak,
- krvácanie z nosa; kašľový reflex vyvolaný zatekaním hlienu v zadnej časti hrdla,
- zápal tenkého a hrubého čreva (kolitída),
- zápal a bolesť úst; bolesť v hornej časti žalúdka; reflux; nafúknutý žalúdok,
- stmavnutie kože; kožný problém podobný akné; suchá koža,
- bolesť svalov na hrudníku; svalové kŕče,
- krv v moči; nadmerné množstvo bielkoviny v moči,
- triaška,
- úbytok hmotnosti,
- zvýšené hodnoty enzýmov nazývaných alkalická fosfatáza alebo laktátdehydrogenáza, zmeny vo výsledkoch krvných vyšetrení súvisiacich so zrážaním krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- zápal tenkého čreva (enteritída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trodelvy

Trodelvy budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike, kde budete dostávať liečbu. Podrobnosti o uchovávaní sú nasledovné:

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete injekčnej liekovky a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
- Injekčné liekovky uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Ak sa po rekonštitúcii a nariadení liek nepoužije okamžite, infúzny vak obsahujúci zriedený roztok sa môže uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C) až do 24 hodín chránený pred svetlom.
- Rekonštituovaný roztok nepoužívajte, ak si všimnete zakalenie alebo zmenu farby.

Trodelvy je cytotoxický liek. Musia sa dodržiavať príslušné osobitné postupy manipulácie a likvidácie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trodelvy obsahuje:

- Liečivo je sacituzumab govitekan. Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 200 mg sacituzumabu govitekanu. Po rekonštitúcii jeden ml roztoku obsahuje 10 mg sacituzumabu govitekanu.
- Ďalšie zložky sú kyselina 2-(N-morfolín) etánsulfónová (MES), polysorbát 80 a dihydrát trehalózy.

Ako vyzerá Trodelvy a obsah balenia

Liek je takmer biely až žltkastý prášok na koncentrát na infúzny roztok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Trodelvy je cytotoxický liek. Musia sa dodržiavať príslušné osobitné postupy pre zaobchádzanie s ním a jeho likvidáciu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte požadovanú dávku (mg) Trodelvy na základe telesnej hmotnosti pacienta na začiatku každého liečebného cyklu (alebo častejšie, ak sa od predchádzajúceho podania telesná hmotnosť pacienta zmenila o viac ako 10 %).
- Nechajte požadovaný počet injekčných liekoviek zahriať na izbovú teplotu (20 °C až 25 °C).
- Pomocou sterilnej injekčnej striekačky pomaly vstreknite 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do každej injekčnej liekovky. Výsledná koncentrácia bude 10 mg/ml.
- Obsah injekčných liekoviek opatrne krúživým pohybom premiešajte a nechajte ho rozpustiť počas 15 minút. Nepretrepávajte. Liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať s ohľadom na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Roztok má byť bez viditeľných častíc, číry a žltý. Rekonštituovaný roztok nepoužívajte, ak je zakalený alebo zmenil farbu.
- Okamžite použite na prípravu nariedeného infúzneho roztoku.

Riedenie

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na získanie vhodnej dávky podľa telesnej hmotnosti pacienta.
- Určite konečný objem infúzneho roztoku na podanie príslušnej dávky pri rozmedzí koncentrácie sacituzumabu govitekamu 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml.
- Z konečného infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý je ekvivalentný požadovanému objemu rekonštituovaného roztoku.
- Odoberte vypočítané množstvo rekonštituovaného roztoku z injekčnej liekovky (liekoviek) pomocou injekčnej striekačky. Nepoužitú časť lieku, ktorá zostala v injekčnej liekovke (injekčných liekovkách), zlikvidujte.
- Na minimalizáciu tvorby peny pomaly vstreknite požadovaný objem rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku z polyvinylchloridu, polyolefinu (polypropylénu a/alebo polyetylénu) alebo etylénvinylacetátu. Obsah nepretrepávajte.
- V prípade potreby upravte objem infúzneho vaku podľa potreby injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby ste dosiahli koncentráciu 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml. Má sa používať len injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože stabilita rekonštituovaného lieku s inými infúznymi roztokmi nebola stanovená.
- Ak sa roztok nepoužije okamžite, infúzny vak obsahujúci zriedený roztok sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až 24 hodín chránený pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke. Po uchovávaní v chladničke podajte zriedený roztok pri izbovej teplote do 25 °C do 8 hodín (vrátane času infúzie).

Podávanie

- Trodelvy podávajú formou intravenózneho infúzie. Infúzny vak chráňte pred svetlom.
- Infúzny vak má byť počas podávania pacientovi zakrytý až do ukončenia dávkovania. Počas infúzie nie je potrebné zakrývať infúznou hadičku ani používať hadičky chrániace pred svetlom.
- Môže sa použiť infúzna pumpa.
- Trodelvy nemiešajte ani ho nepodávajú formou infúzie s inými liekmi.
- Po ukončení infúzie prepláchnite intravenóznou hadičku 20 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA ŽIADOSTI O JEDNOROČNÉ OBDOBIE OCHRANY UVEDENIA
LIEKU NA TRH, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi terapiami, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.