

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Datroway 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg datopotamab derukstekana (*datopotamab deruxtecan*). Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml datopotamab derukstekana (glejte poglavje 6.6).

Datopotamab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila (ADC – antibody-drug conjugate), ki vsebuje humanizirano monoklonsko protitelo vrste IgG1 proti TROP2, pridobljeno iz sesalskih celic (ovarij kitajskega hrčka), ki je preko razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezano na DXd, ki je derivat eksatekana in zaviralec topoizomeraze I. Na vsako molekulo protitelesa so vezane približno 4 molekule derukstekana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala s 100 mg vsebuje 1,50 mg polisorbata 80 (E 433).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do rumenkasto-bel liofiliziran prašek videza pogače.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Rak dojk

Zdravilo Datroway je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim hormonsko odvisnim (HR+) rakom dojk, brez prekomerno izraženih receptorjev humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2–), ki so prejeli endokrino zdravljenje in vsaj eno linijo kemoterapije v napredovali fazi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Datroway mora predpisati zdravnik in se mora dajati pod nadzorom zdravstvenega delavca z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Izbira bolnikov

Bolniki za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega HR-pozitivnega, HER2-negativnega raka dojk morajo biti izbrani na podlagi dokumentiranega HER2-negativnega rezultata, pridobljenega z IVD, označenim s CE, če je na voljo, ali alternativno validiranim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Datroway je 6 mg/kg (do največjega odmerka 540 mg za bolnike ≥ 90 kg) telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije enkrat na vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Premedikacija in preventivna zdravila

Pred vsako infuzijo zdravila Datroway je treba razmisliti o premedikaciji za preprečevanje z infuzijo povezanih reakcij, ki jo sestavljata antihistaminik in paracetamol (z glukokortikoidi ali brez njih) (glejte poglavje 4.8).

Priporočljivo je tudi, da bolniki pred infuzijo zdravila Datroway in po potrebi v naslednjih dneh preventivno prejmejo antiemetična zdravila (deksametazon z antagonisti 5-HT₃ in druga zdravila, kot so antagonisti receptorjev NK1).

Za preventivno zdravljenje keratitisa in stomatitisa glejte poglavje 4.4.

Prilagajanje odmerka

Spremembe odmerka zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem

Infundiranje zdravila Datroway je treba upočasniti ali prekiniti, če se pri bolniku pojavi reakcija, povezana z infundiranjem. Zdravilo Datroway je treba trajno ukiniti v primeru življenjsko nevarnih reakcij, povezanih z infundiranjem.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva odložitev odmerka, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja v skladu s smernicami iz preglednic 1 in 2.

Odmerek zdravila Datroway se po tem, ko je bil odmerek zmanjšan, ne sme ponovno povečevati.

Preglednica 1: Zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

priporočeni začetni odmerek	6 mg/kg (do največjega odmerka 540 mg za bolnike ≥ 90 kg)
prvo zmanjšanje odmerka	4 mg/kg (do največjega odmerka 360 mg za bolnike ≥ 90 kg)
drugo zmanjšanje odmerka	3 mg/kg (do največjega odmerka 270 mg za bolnike ≥ 90 kg)

Preglednica 2: Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Resnost*	Prilagajanje odmerka
Intersticijska pljučna bolezen (ILD - interstitial lung disease)/pnevmonitis [glejte poglavji 4.4 in 4.8]	asimptomatska ILD/pnevmonitis (stopnje 1)	zamik odmerka, dokler ne izzveni na stopnjo 0 [#] , nato: • če izzveni v 28 dneh ali manj od dneva začetka, ohranitev odmerka, • če izzveni čez več kot 28 dni od dneva začetka, zmanjšanje odmerka za eno raven (glejte preglednico 1), • po sumu na ILD/pnevmonitis takojšen razmislek o zdravljenju s kortikosteroidi.
	simptomatska ILD/pnevmonitis (stopnje 2 ali več)	• trajna ukinitve, • po sumu na ILD/pnevmonitis takojšen začetek zdravljenja s kortikosteroidi.

Neželeni učinek	Resnost*	Prilagajanje odmerka
Keratitis [glejte poglavji 4.4 in 4.8]	Stopnja 2	zamik odmerka, dokler ne izzveni na stopnjo 1 ali manj, nato vzdrževanje odmerka,
	Stopnja 3	zamik odmerka, dokler ne izzveni na stopnjo 1 ali manj, nato zmanjšanje odmerka za eno raven (glejte preglednico 1),
	Stopnja 4	trajna ukinitiv.
Stomatitis [glejte poglavji 4.4 in 4.8]	Stopnja 2	- zamik odmerka, dokler ne izzveni na stopnjo 1 ali manj, - po prvem pojavu nadaljevanje z enakim odmerkom, - ob ponovitvi neželenega učinka razmislek o ponovnem začetku zdravljenja z manjšim odmerkom (glejte preglednico 1);
	Stopnja 3	- zamik odmerka, dokler ne izzveni na stopnjo 1 ali manj, - nadaljevanje z zmanjšano ravniyo odmerka (glejte preglednico 1);
	Stopnja 4	trajna ukinitiv.

* Po skupnih terminoloških merilih za neželene dogodke Nacionalnega inštituta za raka (NCI CTCAE), različica 5.0.

Stopnja 0 pomeni popolno izzvenenje ILD/pnevmonitisa, vključno s prenehanjem radioloških ugotovitev, povezanih z aktivno ILD/pnevmonitisom. Ostanek brazgotin ali fibroza po ozdravitvi ILD/pnevmonitisa ne velja za aktivno bolezen.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Če je načrtovani odmerek zamujen ali izpuščen, ga je treba dati čim prej, ne da bi čakali na naslednji načrtovani cikel. Načrt dajanja je treba prilagoditi tako, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka zdravila Datroway ni potrebna pri bolnikih, starih 65 let ali več. Podatkov o datopotamab derukstekanu pri bolnikih, starih 85 let ali več, je malo.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do zmerno (očistek kreatinina [CLcr] ≥ 30 in < 90 ml/min) okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Priporočeno odmerjanje zdravila Datroway pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni bilo določeno (glejte poglavje 5.2). Bolnike s hudo okvaro ledvic je treba skrbno spremljati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču, ki so prejeli datopotamab derukstekan 6 mg/kg, so ugotovili večjo pojavnost resnih neželenih učinkov kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normalnih vrednosti (ULN - upper limit of normal) in katerakoli vrednost aspartat aminotransferaze (AST) $>$ ULN ali skupni bilirubin > 1 do 1,5-kratnik ULN in katerakoli vrednost AST) prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov za priporočilo o prilagoditvi odmerka pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin $> 1,5$ - do 3-

kratnik ULN in katerakoli vrednost AST) je malo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (skupni bilirubin > 3-kratnik ULN in katera koli vrednost AST) ni na voljo dovolj podatkov. Zato je treba bolnike z zmerno in hudo okvaro jeter skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Datroway je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti ter ga dajati v obliki intravenske infuzije. Zdravilo Datroway se ne sme dajati kot hitra intravenska infuzija ali bolus.

Prvo infundiranje mora trajati 90 minut. Bolnike morate med infuzijo in vsaj 30 minut po prvem odmerku opazovati glede znakov ali simptomov reakcij, povezanih z infundiranjem.

Če je bolnik prejšnje infuzije dobro prenesel, morajo naslednja infundiranja trajati po 30 minut. Bolnike je treba opazovati med infuzijo in vsaj 30 minut po infuziji.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje citotoksično komponento, ki je kovalentno vezana na monoklonsko protitelo (glejte posebne postopke ravnanja in odstranjevanja v poglavju 6.6).

Za navodila o rekonstituciji in redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Datroway, so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (ILD), vključno s pnevmonitisom (glejte poglavje 4.8). Opazili so smrtne izide.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poročajo o kašlju, dispneji, vročini in/ali kakršnih koli novih ali poslabšanih simptomih dihanja. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ILD/pnevmonitisa. Dokaze o ILD/pnevmonitisu je treba nemudoma raziskati. Bolnike s sumom na ILD/pnevmonitis je treba oceniti z radiografskim slikanjem. Razmisliti je treba o posvetu s pulmologom. Pri asimptomatski ILD/pnevmonitisu (stopnja 1) je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (npr. $\geq 0,5$ mg/kg/dan prednizolona ali enakovredno). Zdravilo Datroway je treba zamakniti do okrevanja na stopnjo 0. Zdravljenje se lahko nadaljuje v skladu z navodili v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2). Pri simptomatski ILD/pnevmonitisu (stopnja 2 ali več) je treba takoj začeti sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi (npr. ≥ 1 mg/kg/dan prednizolona ali enakovredno), ki se nadaljuje vsaj 14 dni, nato pa se postopoma zmanjšuje vsaj 4 tedne. Zdravilo Datroway je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih je bila postavljena diagnoza simptomatske ILD/pnevmonitisa (stopnja 2 ali več) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ILD/pnevmonitisom v anamnezi je lahko tveganje za razvoj ILD/pnevmonitisa večje, zato jih je treba skrbno spremljati.

Preobčutljivost

Pri uporabi datopotamab derukstekana so opazili resne anafilaktične reakcije. Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih/alergijskih reakcij, ki se klinično lahko izražajo na enak način kot reakcija, povezana z infundiranjem. Za zdravljenje takih reakcij morajo biti za takojšnjo uporabo na voljo zdravila in oprema za nujno medicinsko pomoč. V primeru resne preobčutljivostne reakcije je treba zdravljenje z datopotamab derukstekom takoj in trajno prekiniti.

Keratitis

Zdravilo Datroway lahko povzroči neželene učinke na površini očesa, vključno s keratitisom. Znaki in simptomi keratitisa lahko vključujejo suho oko, povečano solzenje, fotofobijo in škodljive spremembe vida (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba svetovati, naj za profilakso večkrat na dan uporabijo lubrikantne kapljice za oči brez konzervansov. Bolnikom je treba svetovati, naj se izogibajo uporabi kontaktnih leč, razen po navodilih očesnega strokovnjaka. Bolnike je treba nemudoma napotiti na ustrezne oftalmološke preglede v primeru novih ali poslabšanih očesnih znakov in simptomov, ki bi lahko kazali na keratitis. Keratitis je treba spremljati in če je diagnoza potrjena, je treba odmerek zdravila Datroway zamakniti, zmanjšati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s klinično pomembno boleznijo roženice so bili izključeni iz študije (glejte poglavje 5.1). Bolnike s predhodno obstoječim keratitisom je treba skrbno spremljati.

Stomatitis

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Datroway, so poročali o stomatitisu, vključno z razjedami v ustih in vnetjem ustne sluznice (glejte poglavje 4.8).

Poleg dobre ustne higiene je ob začetku zdravljenja z zdravilom Datroway in med celotnim zdravljenjem za profilakso in zdravljenje priporočljiva vsakodnevna uporaba ustne vode, ki vsebuje steroide (npr. deksametazon oralna raztopina 0,1 mg/ml 4-krat na dan ali podobne ustne vode, ki vsebuje steroide). Kadar je to klinično indicirano, se lahko v skladu z lokalnimi smernicami uporabijo antimikotiki. Če ustne vode, ki vsebuje steroide, ni na voljo, se za profilakso priporoča uporaba blagih ustnih vod (npr. nealkoholne in/ali bikarbonatne ustne vode) v skladu z lokalnimi smernicami. V poštev pridejo tudi ledeni koščki ali ledena voda, ki se med infundiranjem držijo v ustih. Če se pojavi stomatitis, se lahko poveča pogostost izpiranja ustne votline in/ali se uporabijo druga lokalna zdravila. Glede na resnost neželenega učinka je treba odmerek zdravila Datroway zamakniti ali zmanjšati ali dajanje zdravila Datroway trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Embrio-fetalna toksičnost

Na podlagi ugotovitev pri živalih in mehanizma delovanja lahko zaviralec topoizomeraze I, ki je sestavina zdravila Datroway, ob dajanju nosečnici povzroči poškodbe zarodka in ploda.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Datroway je treba preveriti nosečnost žensk v rodni dobi. Bolnika je treba obvestiti o možnih tveganjih za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Datroway. Moškim bolnikom s partnerkami, ki bi lahko zanosile, je treba svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Datroway in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Datroway (glejte poglavje 4.6).

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter

Podatki pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so omejeni. Ker sta presnova in izločanje v žolč glavni poti izločanja DXd, zaviralca topoizomeraze I, je treba zdravilo Datroway pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter dajati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo v vsaki viali vsebuje 1,5 mg polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil z datopotamab derukstekanom niso izvedli. Vendar pa so opravili klinične študije medsebojnega delovanja med zdravili s trastuzumab derukstekanom (T-DXd), ki vsebuje enako količino DXd kot zdravilo Datroway. Ritonavir (zaviralec CYP3A4 in OATP1B1 in 1B3) in itraconazol (zaviralec CYP3A4) nista vplivala na C_{max} DXd. Oba zaviralca sta zvečala AUC za 1,2-krat, česar niso imeli za klinično pomembno. Zato zaviralci CYP3A4, OATP1B1 in OATP1B3 najverjetneje ne bodo imeli klinično pomembnega učinka na FK derukstekana, sproščenega iz datopotamab derukstekana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Datroway je treba preveriti nosečnost žensk v rodni dobi.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Datroway in še najmanj 7 mesecev po zadnjem odmerku.

Moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Datroway in še najmanj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Datroway pri nosečnicah ni. Vendar je na podlagi ugotovitev pri živalih in njegovega mehanizma delovanja mogoče pričakovati, da bo komponenta zaviralca topoizomerase I, DXd, pri dajanju nosečnicam povzročila poškodbe zarodka in ploda (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Datroway se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Bolnice je treba pred zanositvijo obvestiti o možnih tveganjih za plod, če pa zanosijo, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali se datopotamab derukstekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih morajo ženske pred začetkom zdravljenja z zdravilom Datroway prenehati dojiti. Ženske lahko začnejo dojiti 1 mesec po končanju zdravljenja.

Plodnost

Podatkov o vplivu datopotamab derukstekana na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Zdravilo Datroway na podlagi rezultatov študij toksičnosti na živalih lahko poslabša sposobnost razmnoževanja in plodnost (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnicam in bolnikom svetovati, naj se posvetujejo o shranjevanju sperme. Ni znano, ali se datopotamab derukstekan ali njegovi presnovki nahajajo v semenski tekočini. Moški bolniki ne smejo zamrzniti ali darovati sperme v celotnem obdobju zdravljenja in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Datroway. Ženske ne smejo donirati ali zadržati za lastno uporabo jajčec vse obdobje zdravljenja in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Datroway.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Datroway lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev, če se med zdravljenjem z zdravilom Datroway pojavijo utrujenost ali spremembe vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Združeni varnostni profil so ocenili iz dveh kliničnih študij, v kateri je bilo vključenih 443 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Datroway 6 mg/kg telesne mase za zdravljenje raka dojke. Mediana izpostavljenost zdravilu Datroway v tem nizu podatkov je bila 6,2 meseca (razpon 0,7 do 28,5 meseca).

Najpogostejši neželeni učinki so bili stomatitis (64,8 %), navzea (57,6 %), utrujenost (42,7 %), alopecija (37,2 %), zaprtje (33,0 %), bruhanje (26,0 %), suhe oči (25,5 %), COVID-19 (17,8 %), keratitis (17,8 %), anemija (17,2 %), zmanjšan apetit (16,3 %), zvišana vrednost AST (16,0 %), izpuščaj (15,3 %), driska (12,9 %), nevtropenija (12,0 %) in zvišana vrednost alanin aminotransferaza (ALT) (10,4 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3/4 so bili stomatitis (7,9 %), utrujenost (4,3 %), anemija (3,2 %), zvišana vrednost AST (2,7 %), bruhanje (1,6 %), zvišana vrednost ALT (1,6 %), navzea (1,4 %), okužba sečil (1,4 %), COVID-19 (1,1 %), zmanjšan apetit (1,1 %), nevtropenija (1,1 %) in pljučnica (1,1 %). Neželeni učinki stopnje 5 so se pojavili pri 0,7 % bolnikov kot posledica ILD/pnevmonitisa, dispneje in sepse.

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili COVID-19 (1,4 %), okužba sečil (1,1 %), ILD/pnevmonitis (1,1 %) in sepsa (1,1 %).

Pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila 3,6 %. Najpogostejši neželeni učinek, zaradi katerega je bilo zdravljenje prekinjeno, je bil ILD/pnevmonitis (2,0 %). Pogostnost zmanjšanja odmerka zaradi neželenih učinkov je bila 21,0 %. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bil odmerek zmanjšan, so bili stomatitis (12,9 %), utrujenost (3,2 %), slabost (1,8 %) in keratitis (1,4 %). Pogostnost prekinitve odmerka zaradi neželenih učinkov je bila 19,6 %.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do prekinitve odmerka, so bili stomatitis (5,2 %), COVID-19 (4,1 %), utrujenost (2,3 %), ILD/pnevmonitis (1,6 %), pljučnica (1,6 %), keratitis (1,4 %) in reakcija, povezana z infundiranjem (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V preglednici 3 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Datroway. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in kategorijah pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov iz vseh vzrokov, kjer ima lahko delež dogodkov za kak neželeni učinek še druge vzroke, ne samo jemanje datopotamab derukstekana, na primer bolezni, druga zdravila ali nepovezane vzroke. Resnost neželenih učinkov zdravil je bila ocenjena na podlagi skupnih terminoloških meril za neželene učinke (CTCAE), ki opredeljujejo stopnjo 1 = blaga, stopnjo 2 = zmerna, stopnjo 3 = huda, stopnjo 4 = življenjska nevarnost in stopnjo 5 = smrt.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po vrstnem redu upadanja resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z datopotamab derukstekanom 6 mg/kg

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		
	zelo pogosti	COVID-19 ^a
	pogosti	okužba sečil, pljučnica ^b , sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	zelo pogosti	anemija, nevtropenija ^c
	pogosti	levkopenija
Bolezni imunskega sistema		
	neznana pogostnost	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		
	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja		
	pogosti	disgevizija
Očesne bolezni		
	zelo pogosti	keratitis ^d , suhe oči
	pogosti	konjunktivitis ^e , zamegljen vid, povečano solzenje, blefaritis, motnje v delovanju meibomskih žlez, fotofobija
	občasni	okvara vida
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	pogosti	ILD/pnevmonitis ^f , dispnea
Bolezni prebavil		
	zelo pogosti	stomatitis ^g , bruhanje, navzea, driska, zaprtje
	pogosti	suha usta
Bolezni kože in podkožja		
	zelo pogosti	alopecija, izpuščaj ^h
	pogosti	pruritus, suha koža, hiperpigmentacija kože ⁱ , madaroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	zelo pogosti	utrujenost ^j
Preiskave		
	zelo pogosti	zvišana vrednost aspartat aminotransferaze, zvišana vrednost alanin aminotransferaze
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
	pogosti	reakcija, povezana z infundiranjem ^k

^a vključno s COVID-19, pljučnico zaradi COVID-19, pozitivnim testom na SARS-CoV-2

^b vključno s pljučnico, okužbo spodnjih dihal in glivično okužbo spodnjih dihal

^c vključno z nevtropenijo in zmanjšanim številom nevtrofilcev

^d vključno s keratitisom, punktatnim keratitisom in ulceroznim keratitisom

^e vključno s konjunktivitisom, motnjo veznice, hiperemijo veznice in draženjem veznice

^f vključno z intersticijsko pljučno boleznijo in pnevmonitisom

^g vključno s stomatitisom, aftozno razjedo, glositisom, razjedami v ustih, odinofagijo, bolečino v ustih, orofaringealno bolečino in vnetjem žrela

^h vključno z izpuščajem, eritematoznim izpuščajem, makulo-papuloznim izpuščajem in pruritičnim izpuščajem

ⁱ vključno s hiperpigmentacijo kože in spremembo barve kože

^j vključno z utrujenostjo in astenijo

^k reakcija, povezana z infundiranjem, vključuje vse reakcije (reakcija, povezana z infundiranjem, pruritus in izpuščaj), ki se pojavijo na dan infundiranja zdravila Datroway

Opis izbranih neželenih učinkov

Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis

ILD/pnevmonitis se je pojavil pri 4,7 % bolnikov z rakom dojk, zdravljenih z zdravilom Datroway 6 mg/kg, od katerih je bilo pri 3,6 % z neodvisnim pregledom strokovno ocenjeno, da gre za ILD/pnevmonitis, povezan z zdravilom. Večina primerov ILD/pnevmonitisa je bila stopnje 1 (2,9 %). Dogodki stopnje 2 so se pojavili pri 0,9 % bolnikov. Dogodki stopnje 3 so se pojavili pri 0,9 % bolnikov. Dogodki, ki so bili strokovno presojeni kot dogodki stopnje 5 so se pojavili pri 0,2 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava je bila 5,8 meseca (razpon: 1,1 do 10,8).

Neželeni učinki na površini očesa

Neželeni učinki na površini očesa so se pojavili pri 49,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway, od katerih jih je bilo 35,0 % stopnje 1, 12,2 % stopnje 2 in 1,8 % stopnje 3. Keratitis se je pojavil pri 17,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway, od tega pri 13,3 % s stopnjo 1, 3,6 % s stopnjo 2 in 0,9 % s stopnjo 3. Mediana časa do pojava je bila 4,1 meseca (razpon: 0 do 23,2). Do prekinitve zdravljenja zaradi keratitisa je prišlo pri 0,5 % bolnikov.

Stomatitis

Stomatitis se je pojavil pri 64,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway, od tega pri 29,3 % s stopnjo 1, 27,5 % s stopnjo 2 in 7,9 % s stopnjo 3. Mediana časa do prvega pojava je bila 0,6 meseca (razpon: 0,03 do 12,2). Zaradi stomatitisa je zdravljenje prekinilo 0,5 % bolnikov.

Hematološki dogodki

V študiji TROPION-Breast01 se je nevtropenija pojavila pri 11,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway (1,1 % je bila stopnje ≥ 3). Levkopenija se je pojavila pri 3,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway (pri nobenem bolniku ni bila stopnje ≥ 3). Kolonije stimulirajoči faktor je uporabilo 2,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Datroway.

Starejši bolniki

Od 443 bolnikov z rakom dojke, ki so se zdravili z zdravilom Datroway 6 mg/kg, je bilo 23,3 % starih 65 let ali več, 4,7 % pa 75 let ali več. Za ugotavljanje varnosti pri bolnikih, starih 85 let ali več, je podatkov premalo.

Številčno manjši delež neželenih učinkov stopnje 3/4 (24,3 % v primerjavi s 25,0 %), in številčno večji delež resnih neželenih učinkov (9,7 % v primerjavi s 6,8 %) in neželenih učinkov, ki so povzročili prekinitev zdravljenja (3,9 % v primerjavi s 3,5 %), so ugotovili pri bolnikih, starih 65 let ali več, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja trenutno ni. Odmerjanje, večje od navedenega, lahko poveča tveganje za neželene učinke. Zdravniki morajo izvajati splošne podpirne ukrepe in uvesti ustrezno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil, oznaka ATC: L01FX35

Mehanizem delovanja

Datopotamab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, usmerjen na TROP2. Humanizirano protitelo vrste IgG1 proti TROP2 je vezano na derukstekan, inhibitor topoizomeraze I (DXd), ki ga povezuje cepljiv vezni člen na osnovi tetrapeptida. Konjugat protitelesa in zdravila je stabilen v plazmi. Protitelo se veže na TROP2, izražen na površini določenih tumorskih celic. Po vezavi se datopotamab derukstekan internalizira v tumorske celice. Posledično, sproščanje DXd povzroči poškodbe DNK in apoptotsko smrt celic z zaviranjem topoizomeraze I. Datopotamab derukstekan lahko kaže tudi posredno citotoksičnost, kot se kaže *in vitro*, preko mehanizmov od protiteles odvisne celične citotoksičnosti (ADCC), od protiteles odvisne celične fagocitoze (ADCP) in opazovalne citotoksičnosti DXd proti tumorskim celicam, ki izražajo TROP2, in sosednjim celicam.

Farmakodinamični učinki

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. V obdobju zdravljenja z mediano 5,5 meseca v kliničnih študijah pri bolnikih z NSCLC in rakom dojk, zdravljenih z zdravilom Datroway v odmerku 6 mg/kg, je bila pojavnost protiteles proti datopotamab derukstekanu 16 % (146 od 912), pojavnost nevtralizacijskih protiteles proti datopotamab derukstekanu pa 2,5 % (23 od 912). Protitelesa proti zdravilu niso očitno vplivala na farmakokinetiko ali učinkovitost datopotamab derukstekana. Klinično pomembnega vpliva na varnost datopotamab derukstekana niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak dojk HR+/HER2

Študija TROPION-Breast01 (NCT05104866)

Učinkovitost zdravila Datroway je bila ocenjena v multicentrični, odprti, randomizirani študiji s 732 bolniki z neresektabilnim ali metastatskim HR-pozitivnim in HER2-negativnim (IHC 0, IHC1+ ali IHC2+/ISH-) rakom dojk (študija TROPION-Breast01). Bolniki so morali imeti napredovanje bolezni in niso bili primerni za endokrinološko zdravljenje. Bolniki so morali prejeti 1 do 2 liniji predhodne kemoterapije pri neresektabilni ali metastatski bolezni. V študijo so bili vključeni bolniki s klinično neaktivnimi možganskimi metastazami. Iz študije so bili izključeni bolniki, ki so imeli v anamnezi ILD/pnevmonitis, ki je zahteval zdravljenje s steroidi, aktivni ILD/pnevmonitis ali klinično pomembno srčno, pljučno ali roženično bolezen ob presejanju. Izključeni so bili tudi bolniki s statusom zmogljivosti po Vzhodni skupini za sodelovanje v onkologiji (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) > 1.

Skupaj 732 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1 za prejemanje zdravila Datroway 6 mg/kg (N = 365) z intravensko infuzijo vsake 3 tedne ali kemoterapijo po izbiri zdravnika (N = 367, eribulin 59,9 %, kapecitabin 20,7 %, vinorelbin 10,4 % ali gemcitabin 9,0 %) do nesprejemljive toksičnosti ali napredovanja bolezni. Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodne linije kemoterapije (ena ali dve), predhodno zdravljenje z zaviralcem CDK4/6 (da ali ne) in geografsko regijo (ZDA, Kanada, Evropa ali preostali svet). Slikanje tumorja je potekalo vsakih 6 tednov do napredovanja bolezni.

Dve primarni končni točki učinkovitosti sta bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival), ocenjeno s slepim neodvisnim osrednjim pregledom (BICR - blinded independent central review) na podlagi meril za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST) v.1.1, in

celokupno preživetje (OS - overall survival). Potrjena objektivna stopnja odziva (ORR) in trajanje odziva (DOR) sta bili sekundarni končni točki.

Izhodiščni demografski podatki in značilnosti bolezni so bili podobni med obema vrstama zdravljenja. Mediana starosti je bila 55 let (od 28 do 86 let); 22,3 % je bilo starih ≥ 65 let in 98,8 % je bilo žensk; 47,8 % je bilo belcev, 1,5 % črncev ali Afroameričanov, 40,7 % Azijcev in 11,3 % bolnikov je bilo hispanskega/latinskega porekla; v izhodišču, v času randomizacije, jih je 57 % imelo ECOG PS 0 in 42,3 % ECOG PS 1; 97,3 % jih je imelo visceralno bolezen, 71,9 % jetrne metastaze in 7,9 % stabilne možganske metastaze.

60,2 % bolnikov je predhodno prejelo endokrinološko zdravljenje v (neo)adjuvantnem okolju, 88,5 % jih je predhodno prejelo endokrinološko zdravljenje v neresektabilnem ali metastatskem okolju, vsi bolniki pa so predhodno prejeli režime kemoterapije v neresektabilnem ali metastatskem okolju. Na splošno je 80,7 % bolnikov predhodno prejelo taksane, 63,8 % pa antracikline. Med bolniki je bilo 62 % takih, ki so imeli eno predhodno kemoterapijo, in 37,7 % takih, ki so imeli dve predhodni kemoterapiji za zdravljenje neresektabilne ali metastatske bolezni. 82,5 % bolnikov se je predhodno zdravilo z zaviralcem CDK4/6.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 4 in slikah 1 in 2.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti v študiji TROPION-Breast01

Parameter učinkovitosti	Zdravilo Datroway (N = 365)	Kemoterapija (N = 367)
Preživetje brez napredovanja bolezni po BICR ^a		
Število dogodkov (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Mediana, meseci (95-% IZ)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,63 (0,52; 0,76)	
vrednost p ^b	< 0,0001	
Celokupno preživetje ^{c, d}		
Število dogodkov (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Mediana, meseci (95-% IZ)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,01 (0,83; 1,22)	
vrednost p ^e	0,9445	
Stopnja objektivnega odziva po BICR ^{a, f}		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95-% IZ	31,4; 41,3	18,6; 27,2
Trajanje odziva po BICR ^{a, f}		
Mediana, meseci (95-% IZ)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

^a datum zaključka zbiranja podatkov 17. julij 2023

^b vnaprej določena meja vrednosti p je bila 0,01

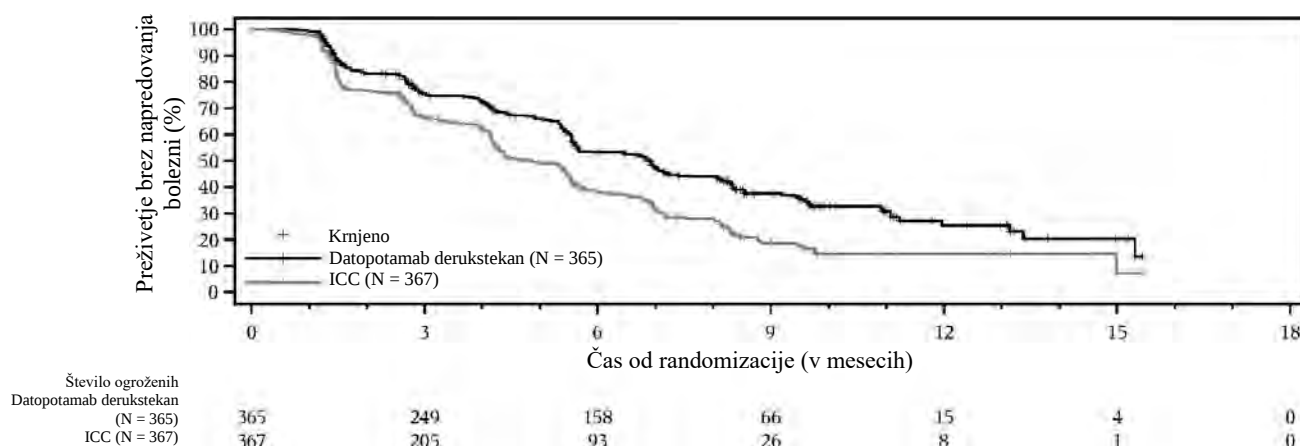
^c datum zaključka zbiranja podatkov 24. julij 2024

^d 12,3 % oziroma 24,0 % bolnikov v skupini z datopotamab derukstekanom in ICC je po ukinitvi prejelo poznejše zdravljenje s trastuzumab derukstekanom in/ali sacituzumab govitekanom

^e vnaprej določena meja vrednosti p je bila 0,0403

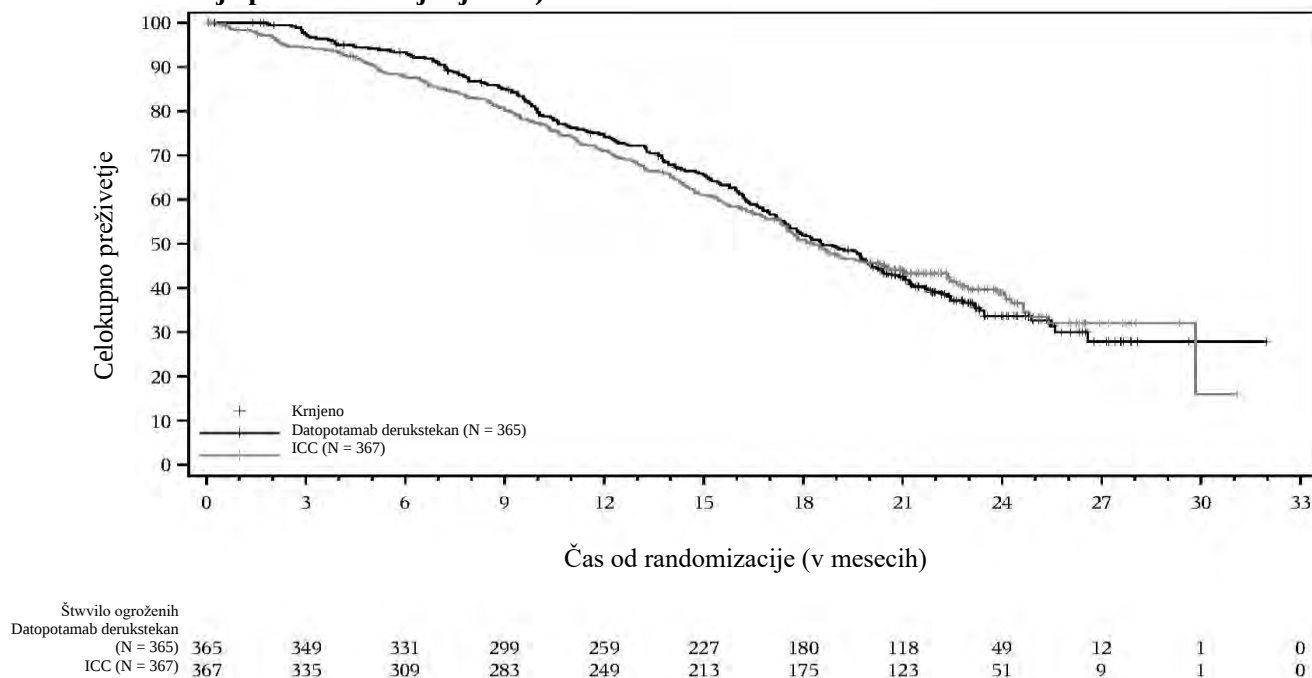
^f končne točke so bile analizirane opisno

Slika 1: Kaplan-Meierjev graf PFS glede na BICR v študiji TROPION-Breast01 (datum zaključka zbiranja podatkov 17. julij 2023)



Izboljšanje PFS z BICR je bilo skladno pri vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno z geografsko regijo, predhodno uporabo zaviralca CDK4/6 in prejšnjo linijo zdravljenja.

Slika 2: Kaplan-Meierjev graf končnega OS v študiji TROPION-Breast01 (datum zaključka zbiranja podatkov 24. julij 2024)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Datroway za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko datopotamab derukstekana so ocenili pri 729 bolnikih.

Pri priporočenem odmerku zdravila Datroway je bila geometrijska sredina (koeficient variacije [CV]%) C_{max} datopotamab derukstekana in DXd 154 $\mu\text{g/ml}$ (20,3 %) oziroma 2,82 ng/ml (58,1 %), AUC (površina pod krivuljo plazemske koncentracije proti času) datopotamab derukstekana in DXd pa 671 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ (31,4 %) oziroma 18,5 ng $\cdot\text{dan/ml}$ (42,6 %) po prvem odmerku v ciklu 1.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je porazdelitveni volumen datopotamab derukstekana 3,52 l. *In vitro* je v razponu koncentracije od 10 ng/ml do 100 ng/ml povprečna vezava DXd na beljakovine človeške plazme znašala 96,8 % do 98,0 %, razmerje med koncentracijo DXd v krvi in plazmi pa je bilo 0,59-0,62.

Biotransformacija

Datopotamab derukstekan lizosomski encimi znotrajcelično cepijo, pri čemer se sprosti DXd. Humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti TROP2 naj bi se razgradilo v majhne peptide in aminokisline po katabolnih poteh na enak način kot endogeni IgG. *In vitro* študije presnove v človeških jetrnih mikrosomih kažejo, da DXd presnavlja predvsem CYP3A4 po oksidativni poti in se ne presnavlja bistveno z UGT ali drugimi encimi CYP.

Izločanje

Po intravenskem dajanju datopotamab derukstekana je bil pri bolnikih očistek datopotamab derukstekana ocenjen na 0,57 l/dan. Mediana razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) datopotamab derukstekana je bila 4,82 dni, navidezna mediana $t_{1/2}$ sproščenega DXd pa približno 5,50 dni. *In vitro* je bil DXd substrat P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 in BCRP. Izločanja DXd pri ljudeh niso proučevali.

Interakcije *in vitro*

Vpliv zdravila Datroway na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije *in vitro* kažejo, da DXd ne zavira ali inducira glavnih encimov CYP450, vključno s CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A. Študije *in vitro* kažejo, da DXd ne zavira OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ali prenašalcev BSEP.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko zdravila Datroway

In vitro je bil DXd substrat P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 in BCRP. Klinično pomembnih interakcij z zdravili, ki so zaviralci prenašalcev MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 ali BCRP, ni pričakovati (glejte poglavje 4.5).

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost datopotamab derukstekanu in sproščenemu DXd po intravenskem dajanju je naraščala v sorazmerju z odmerkom v razponu odmerkov od 4 mg/kg do 10 mg/kg (približno 0,7-kratnik do 1,7-kratnik priporočenega odmerka). Pri odmerku 6 mg/kg med ciklom 1 in ciklom 3 ni bilo opaziti kopičenja datopotamab derukstekana.

Posebne populacije

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost (26 do 86 let), rasa, regija in spol niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost datopotamab derukstekanu ali DXd. Srednji volumen porazdelitve in očistek datopotamab derukstekana in DXd se zvečujeta z naraščajočo telesno maso (35,6 kg do 156 kg). To velja za klinično pomembno. Za priporočila o odmerjanju glejte poglavje 4.2.

Okvara ledvic

Namenskih študij okvare ledvic niso izvedli. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala bolnike z blago do zmerno ($CL_{Cr} \geq 30$ in < 90 ml/min) okvaro ledvic (ocenjeno po

Cockcroft-Gaultu), blaga do zmerna okvara ledvic, v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min), ne vpliva na farmakokinetiko datopotamab derukstekana ali DXd (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Namenskih študij okvare jeter niso izvedli. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala bolnike z blago okvaro jeter (skupni bilirubin $\leq$ ULN in katerakoli vrednost AST $>$ ULN ali skupni bilirubin > 1 do 1,5-kratnik ULN in katerakoli vrednost AST) blaga okvara jeter v primerjavi z normalnim delovanjem jeter ni vplivala na farmakokinetiko datopotamab derukstekana ali DXd. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (skupni bilirubin $> 1,5$ - do 3-kratnik ULN in katerakoli vrednost AST) je malo podatkov za oblikovanje zaključkov. Za bolnike s hudo okvaro jeter (skupni bilirubin > 3 -kratnik ULN in katerakoli vrednost AST) ni dovolj podatkov. Zato je treba bolnike z zmerno in hudo okvaro jeter skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Pri živalih so po dajanju datopotamab derukstekana pri ravneh izpostavljenosti inhibitorju topoizomerase I, ki so bile manjše od klinične plazemske izpostavljenosti, opazili toksičnost v limfnih in krvotvornih organih, črevesju, ledvicah, reproduktivnih organih samcev in samic, pljučih, koži, očesu (roženica), jetrih in sekalcih. Pri teh živalih so bile ravni izpostavljenosti ADC podobne ali večje od klinične plazemske izpostavljenosti.

Genotoksičnost

DXd je bil klastogen tako na testu mikronukleusov v kostnem mozgu podgan *in vivo* kot na testu kromosomskih aberacij v pljučih kitajskega hrčka *in vitro*.

Kancerogenost

Študije kancerogenosti z datopotamab derukstekanom niso bile izvedene.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Z datopotamab derukstekanom niso bile izvedene namenske študije plodnosti. Na podlagi rezultatov študije toksičnosti na živalih pri podganah lahko datopotamab derukstekan v odmerku 200 mg/kg (približno 29-kratnik priporočenega odmerka za človeka, ki je 6 mg/kg na podlagi AUC) poslabša sposobnost za razmnoževanje in plodnost pri moških in ženskah pri ravneh izpostavljenosti zaviralcu topoizomerase I pod klinično izpostavljenostjo plazme. Toksični učinki za reproduktivni trakt samcev so vključevali modi (degeneracija germinalnega epitelija in atrofijo seminiferne tubule) in obmodka (nekroza posameznih celic duktalnega epitelija, celični drobci v izvodu in zmanjšano število spermatozoidov v izvodu), ki v 8 tednih po prenehanju dajanja zdravila niso okrevali, razen nekroze posameznih celic duktalnega epitelija. Učinki na plodnost pri ženskah, vključno z zvečanjem števila atretičnih foliklov v jajčnikih in nekrozo posameznih celic sluzničnega epitelija v nožnici, utegnejo biti reverzibilni.

Študij toksičnosti za razmnoževanje in razvoj z datopotamab derukstekanom niso izvedli. Na podlagi rezultatov splošnih študij toksičnosti na živalih sta bila datopotamab derukstekan in DXd toksična za hitro deljive celice (testisi), DXd pa je bil genotoksičen, kar kaže na možnost embriotoksičnosti in teratogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Raztopina natrijevega klorida za infundiranje se ne sme uporabljati za rekonstitucijo ali redčenje, ker lahko povzroči nastanek delcev.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta.

Rekonstituirana raztopina

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana do 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne smejo preseči 24 ur pri temperaturi 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina

Priporočljivo je, da se razredčena raztopina uporabi takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, se lahko hrani pri sobni temperaturi ($\leq 25\text{ °C}$) do 4 ure ali v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 ur, vključno s pripravo in infundiranjem, zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Datroway je v 10-ml viali iz borosilikatnega stekla tipa 1 barve jantarja, zatesnjeni z zamaškom iz butilne gume, laminiranim s fluoro-smolo, in modro snemljivo (flip-off) zaporko iz polipropilen/aluminija.

Ena kartonska škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Datroway vsebuje citotoksično komponento in ga je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi citotoksičnih zdravil. Uporabljati je treba ustrezne postopke za pravilno pripravo, ravnanje in odstranjevanje antineoplastičnih in citotoksičnih zdravil.

Pri naslednjih postopkih rekonstitucije in redčenja je treba uporabljati ustrezno aseptično tehniko.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte tik pred redčenjem.
- Za celoten odmerek je lahko potrebna več kot ena viala. Izračunajte odmerek (mg), celoten potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Datroway ter potrebno število vial z zdravilom Datroway (glejte poglavje 4.2).
- Vsako 100 mg vialo rekonstituirajte, tako da s sterilno injekcijsko brizgo v vsako vialo počasi injicirate 5 ml vode za injekcije, da dobite končno koncentracijo 20 mg/ml.
- Nežno vrtite vialo, dokler se prašek povsem ne raztopi. **Ne stresajte.**
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je bila kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazana za največ 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Shranjujte rekonstituirane viale zdravila Datroway v hladilniku pri temperaturi 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo. Ne zamrzujte.
- Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Redčenje

- S sterilno brizgo odvezmite izračunano količino raztopine iz vial(-e). Preglejte rekonstituirano raztopino glede delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do svetlo rumena. Ne uporabljajte, če opazite vidne delce ali če je raztopina motna ali spremenjene barve.
- Izračunani volumen rekonstituiranega zdravila Datroway razredčite v infuzijski vreči, ki vsebuje 100 ml 5-odstotne raztopine glukoze. Ne uporabite raztopine natrijevega klorida (glejte poglavje 6.2). Priporoča se uporaba infuzijske vreče iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefina (polipropilen (PP) ali kopolimer etilena in propilena).
- Nežno obrnite infuzijsko vrečo, da temeljito zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Infuzijsko vrečo pokrijte, da jo zaščitite pred svetlobo.
- Če se zdravilo ne uporabi takoj, se lahko hrani pri sobni temperaturi ($\leq 25\text{ °C}$) do 4 ure, vključno s pripravo in infundiranjem, ali v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 ur, zaščiteno pred svetlobo. Ne zamrzujte.
- Zavrzite vse morebitne ostanke v viali.

Dajanje

- Če je bila pripravljena raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku (2 °C do 8 °C), je priporočljivo, da pred dajanjem počakate, da zaščitena pred svetlobo doseže sobno temperaturo.
- Zdravilo Datroway dajte kot intravensko infuzijo samo z infuzijsko linijo in setom cevi iz PVC, polibutadiena (PBD) ali polietilena nizke gostote (LDPE).
- Zdravilo Datroway dajte z 0,2-mikronskim linijskim politetrafluoroetilenskim (PTFE), polietersulfonskim (PES) ali najlonskim 66 filtrom.
- Zdravila ne dajajte kot hitro intravensko infuzijo ali bolus (glejte poglavje 4.2).
- Infuzijsko vrečo pokrijte, da jo zaščitite pred svetlobo.
- Zdravila Datroway ne smete mešati z drugimi zdravili, prav tako drugih zdravil ne smete dajati skozi isto intravensko linijo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1915/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. april 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovin

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švica

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Datroway 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
datopotamab deruxtecan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg datopotamab deruxtecan.
Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml datopotamab deruxtecan.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbat 80 (E 433).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Nemčija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/25/1915/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Datroway 100 mg prašek za koncentrat
datopotamab deruxtecan
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Datroway 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje datopotamab derukstekan (*datopotamab deruxtecan*)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Datroway in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Datroway
3. Kako boste dobili zdravilo Datroway
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Datroway
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Datroway in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Datroway je zdravilo, ki vsebuje učinkovino datopotamab derukstekan.

Zdravilo Datroway se uporablja za zdravljenje odraslih, pri katerih je bila diagnosticirana vrsta raka, znana kot na hormonski receptor pozitiven (HR+) in na človeški epidermalni rastni faktor receptor 2 (HER2) negativen rak dojk. Uporablja se, kadar se je rak razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom pri bolnikih, ki so zaradi neresektibilne ali metastatske bolezni prejeli hormonsko zdravljenje in vsaj eno dodatno zdravljenje raka.

En del učinkovine je monoklonsko protitelo (datopotamab), ki se specifično veže na celice, ki vsebujejo beljakovino TROP2, ki je v večjem številu prisotna na površini celic raka dojke, ki izražajo TROP2. Drugi aktivni del zdravila Datroway je DXd, snov, ki lahko uniči rakave celice. Ko se zdravilo pritrdi na rakave celice, ki izražajo TROP2, DXd vstopi vanje in jih uniči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Datroway

Zdravila Datroway ne smete dobiti

- če ste alergični na datopotamab derukstekan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če niste prepričani, ali ste alergični, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Datroway.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Datroway ali med zdravljenjem z njim se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate kar koli od naslednjega:

- kašelj, kratko sapo, zvišano telesno temperaturo ali druge težave z dihanjem, ki se pojavijo na novo ali se poslabšajo. To so lahko simptomi resne pljučne bolezni, imenovane intersticijska pljučna bolezen, ki je lahko smrtna. Anamneza pljučne bolezni lahko poveča tveganje za razvoj intersticijske pljučne bolezni. Zdravnik bo morda moral med jemanjem tega zdravila spremljati vaša pljuča.

Zdravilo Datroway lahko povzroči tudi:

- alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo: alergijske reakcije, ki so lahko resne, se lahko pojavijo med infundiranjem ali kmalu po njem. Zdravnik vas bo med prejetjem zdravila Datroway pozorno opazoval. Glede znakov in simptomov alergijskih reakcij glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki. Če se pri vas pojavi resna alergijska reakcija, bo zdravnik trajno prekinil zdravljenje.
- težave z očmi. Za preprečevanje suhih oči in drugih težav z očmi morate uporabljati mazalne kapljice za oči brez konzervansov nekajkrat dnevno. Med zdravljenjem se morate izogibati uporabi kontaktnih leč. Če imate ali se vam razvijejo težave z očmi, ki lahko vključujejo suhe oči, povečano solzenje, občutljivost na svetlobo ali spremembe vida med zdravljenjem, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik vas lahko po potrebi napoti k oftalmologu.
- razjede in rane v ustih. Poleg dobre ustne higiene in prehranskih priporočil vam bo zdravnik ali medicinska sestra priporočila tudi brezalkoholno ustno vodo, ki jo uporabljajte štirikrat na dan. Ta ustna voda lahko vsebuje steroide. Če se v ustih pojavijo bolečine, nelagodje ali odprte rane, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre o uporabi ustne vode za preprečevanje ali zdravljenje razjed in ran v ustih.

Če imate težave z jetri; mogoče vas bo moral zdravnik natančneje spremljati, medtem ko boste jemali to zdravilo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Datroway se ne priporoča otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker informacij o tem, kako dobro deluje pri tej starostni skupini, ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Datroway

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Kontracepcija

Da med zdravljenjem z zdravilom Datroway ne boste zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom Datroway in še nekaj časa po zadnjem odmerku zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo (metodo za preprečevanje zanositve).

- Ženske, ki prejemajo zdravilo Datroway, morajo kontracepcijo uporabljati še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Datroway.
- Moški, ki prejemajo zdravilo Datroway in imajo partnerko, ki bi lahko zanosila, morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati še vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Datroway.

O kontracepciji, ki je za vas najbolj primerna, se posvetujte z zdravnikom. Z zdravnikom se posvetujte tudi, preden prenehate uporabljati kontracepcijo.

Nosečnost

Zdravilo Datroway se **ne priporoča** med nosečnostjo, saj bi lahko škodilo nerojenemu otroku. Če pred zdravljenjem ali med njim zanosite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Datroway in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku **ne smete dojiti**. To je zato, ker ni znano, ali se zdravilo Datroway izloča v materino mleko. O tem se posvetujte z zdravnikom.

Plodnost

Če se zdravite z zdravilom Datroway, se morate pred začetkom zdravljenja posvetovati o možnosti, da bi shranili seme ali jajčeca (ova), saj lahko zdravilo zmanjša vašo plodnost. Zato se posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Datroway bi lahko zmanjšalo vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Bodite previdni, če ste utrujeni ali imate motnje vida.

Zdravilo Datroway vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 1,5 mg polisorbata 80 na vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite zdravnika.

3. Kako boste dobili zdravilo Datroway

Zdravilo Datroway vam bo v bolnišnici ali kliniki dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Priporočeni odmerek je 6 mg na vsak kilogram telesne mase vsake 3 tedne. Zdravnik ali medicinska sestra bo izračunala odmerek, ki ga potrebujete na podlagi telesne mase, in odločila, koliko zdravljenj boste potrebovali.

Zdravilo Datroway vam bo zdravnik ali medicinska sestra dala z infundiranjem (kapalno infuzijo) v žilo.

Prvo infuzijo boste dobivali 90 minut. Če bo to potekalo dobro, boste infuzije ob naslednjih obiskih morda dobivali 30 minut.

Po vsakem infundiranju vas bodo 30 minut spremljali glede neželenih učinkov. Zdravnik ali medicinska sestra lahko na podlagi neželenih učinkov zmanjša vaš odmerek ali pa začasno ali trajno prekine zdravljenje.

Pred vsakim infundiranjem zdravila Datroway vam lahko zdravnik ali medicinska sestra da zdravila za preprečevanje slabosti, bruhanja in reakcij, povezanih z infundiranjem.

Pred vsakim infundiranjem zdravila Datroway in med zdravljenjem vam lahko zdravnik ali medicinska sestra priporoči uporabo ustne vode za preprečevanje razjed in ran v ustih. Če se pojavijo simptomi, povezani z infundiranjem, lahko zdravnik ali medicinska sestra upočasni infuzijo ali prekine ali ustavi zdravljenje.

Med zdravljenjem morate večkrat na dan uporabljati mazilne kapljice za oči brez konzervansov in se izogibati uporabi kontaktnih leč.

Če izpustite obisk, na katerem bi morali dobiti zdravilo Datroway

Takoj se obrnite na zdravnika ali center, v katerem se zdravite, da boste dobili termin za vaš naslednji obisk.

Zelo pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka tega zdravila.

Če ste prenehali dobivati zdravilo Datroway

Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom Datroway, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite kakršen koli neželen učinek, tudi če ni naveden v tem navodilu.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in včasih celo smrtni. **Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro**, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- razjede in rane v ustih (stomatitis),
- vnetje roženice (keratitis). Simptomi lahko vključujejo suhe oči, povečano solzenje, občutljivost na svetlobo ali spremembe vida. Vnetje roženice (prozorna plast pred očesom, ki pokriva zenico in šarenico), lahko povzroči razjedo.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- intersticijska pljučna bolezen. Simptomi lahko vključujejo kašelj, kratko sapo, zvišano telesno temperaturo ali druge težave z dihanjem, ki se pojavijo na novo ali se poslabšajo.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijska reakcija, vključno z anafilaksijo: lahko vključuje znake in simptome, kot so izpuščaj, hudo srbenje, zardevanje, omotica, oteklost obraza, ustnic, jezika in/ali grla (angioedem), težave z dihanjem ali požiranjem in/ali nizek krvni tlak.

S takojšnjim zdravniškim ukrepanjem je možno preprečiti, da bi se težave poslabšale.

Drugi neželeni učinki

Pogostnost in resnost neželenih učinkov se lahko spreminja v odvisnosti od odmerka, ki ste ga prejeli. Takoj povejte zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- navzea (občutek siljenja na bruhanje),
- utrujenost (izčrpanost),
- izpadanje las (alopecija),
- zaprtje,
- bruhanje,
- suhe oči,
- COVID-19,
- znižana raven rdečih krvničk (anemija), ki jo ugotovimo s preiskavami krvi,
- zmanjšan apetit,
- zvišana raven jetrnega encima (aspartat aminotransferaza) v krvi,

- izpuščaj,
- driska,
- znižana raven nevtrofilcev, vrste belih krvničk, ki se bori proti okužbam (nevtropenija),
- zvišana raven jetrnega encima (alanin aminotransferaza) v krvi.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- rdečina in nelagodje v očesu (konjunktivitis),
- reakcije, povezane z infundiranjem zdravila. Vključujejo lahko vročino, mrzlico, srbenje ali izpuščaj,
- povečano solzenje,
- okužba telesnih delov, ki zbirajo in izločajo seč,
- suha koža,
- suha usta,
- srbenje (pruritus),
- vnetje veke (blefaritis),
- oteženo dihanje (dispnea),
- motnje okusa (disgevzija),
- motnje v delovanju žlez na vekah (meibomove žleze),
- sprememba barve kože (hiperpigmentacija),
- zamegljen vid,
- okužba pljuč,
- znižana raven belih krvničk, ki se borijo proti okužbam (levkopenija),
- izpadanje trepalnic (madaroza),
- nenormalna občutljivost oči na svetlobo,
- drgetanje, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, bleda koža ali sprememba barve kože, zasoplost zaradi prisotnosti bakterij v krvnem obtoku (sepsa).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- okvara vida.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravstvenim delavcem. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Datroway

Zdravilo Datroway bodo shranili zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulantni, kjer se boste zdravili. Naslednje informacije so namenjene vašemu zdravniku ali medicinski sestri.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
- Pripravljena raztopina za infundiranje, zaščitena pred svetlobo, je stabilna do 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C. Po tem času jo je treba zavreči.

Upoštevati je treba veljavne posebne postopke ravnanja in odstranjevanja. Zdravstveni delavec je odgovoren za pravilno odstranjevanje morebitnega neporabljenega zdravila Datroway. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Datroway

- Učinkovina je datopotamab derukstekan.
Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg datopotamab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml datopotamab derukstekana.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitat 80 (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Datroway in vsebina pakiranja

Zdravilo Datroway je bel do rumenkasto-bel liofiliziran prašek, ki je na voljo v prosojni stekleni viali jantarne barve z gumijastim zamaškom, aluminijastim tesnilom in plastično zaporko »flip-off«.

Ena kartonska škatla vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Nemčija

Proizvajalec

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Datroway vsebuje citotoksično komponento in ga je treba dajati pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri uporabi citotoksičnih zdravil. Uporabljati je treba ustrezne postopke za pravilno pripravo, ravnanje in odstranjevanje antineoplastičnih in citotoksičnih zdravil.

Pri naslednjih postopkih rekonstitucije in redčenja je treba uporabljati ustrezno aseptično tehniko.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte tik pred redčenjem.
- Za celoten odmerek je lahko potrebna več kot ena viala. Izračunajte odmerek (mg), celoten potreben volumen rekonstituirane raztopine zdravila Datroway ter potrebno število vial z zdravilom Datroway.
- Vsako 100 mg vialo rekonstituirajte, tako da s sterilno injekcijsko brizgo v vsako vialo počasi injicirate 5 ml vode za injekcije, da dobite končno koncentracijo 20 mg/ml.
- Nežno vrtite vialo, dokler se prašek povsem ne raztopi. Ne stresajte.
- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne uporabite takoj, je bila kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo dokazana za največ 48 ur pri temperaturi od

2 °C do 8 °C. Shranjujte rekonstituirane vial zdravila Datroway v hladilniku pri temperaturi 2 °C do 8 °C, zaščitene pred svetlobo. Ne zamrzujte.

- Rekonstituirano zdravilo ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Redčenje

- S sterilno brizgo odvezmite izračunano količino iz vial(-e). Preglejte rekonstituirano raztopino glede delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna do svetlo rumena. Ne uporabljajte, če opazite vidne delce ali če je raztopina motna ali spremenjene barve.
- Izračunani volumen rekonstituiranega zdravila Datroway razredčite v infuzijski vreči, ki vsebuje 100 ml 5-odstotne raztopine glukoze. Ne uporabite raztopine natrijevega klorida. Priporoča se uporaba infuzijske vreče iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefina (polipropilen (PP) ali kopolimer etilena in propilena).
- Nežno obrnite infuzijsko vrečo, da temeljito zmešate raztopino. Ne stresajte.
- Infuzijsko vrečo pokrijte, da jo zaščitite pred svetlobo.
- Če se zdravilo ne uporabi takoj, se lahko hrani pri sobni temperaturi ($\leq 25\text{ °C}$) do 4 ure, vključno s pripravo in infundiranjem, ali v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 ur, zaščiteno pred svetlobo. Ne zamrzujte.
- Zavrzite vse morebitne ostanke v viali.

Dajanje

- Če je bila pripravljena raztopina za infundiranje shranjena v hladilniku (2 °C do 8 °C), je priporočljivo, da pred dajanjem počakate, da zaščitena pred svetlobo doseže sobno temperaturo.
- Zdravilo Datroway dajte kot intravensko infuzijo samo z infuzijsko linijo in setom cevi iz PVC, polibutadiena (PBD) ali polietilena nizke gostote (LDPE).
- Zdravilo Datroway dajte z 0,2-mikronskim linijskim politetrafluoroetilenskim (PTFE), polietersulfonskim (PES) ali najlonskim 66 filtrom.
- Zdravila ne dajajte kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.
- Infuzijsko vrečo pokrijte, da jo zaščitite pred svetlobo.
- Zdravila Datroway ne smete mešati z drugimi zdravili, prav tako drugih zdravil ne smete dajati skozi isto intravensko linijo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.