

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

Trodely 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana.

Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana.

Sacituzumab govitekan je konjugat protitelesa in zdravila (ADC, *antibody-drug conjugate*), ki je usmerjen proti Trop-2. Sacituzumab je humanizirano monoklonsko protitelo (hRS7 IgG1κ), ki prepozna Trop-2. Majhna molekula, SN-38, je inhibitor topoizomerase I, ki je kovalentno pritrjena na protitelo s povezovalcem, ki se lahko hidrolizira. Na vsako molekulo protitelesa je pritrjenih približno 7–8 molekul SN-38.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Belkast do rumenkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trodelvy v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim trojno negativnim rakom dojke (mTNBC- *metastatic triple-negative breast cancer*), ki so prejeli dve ali več predhodnih sistemskih terapij, od katerih je bila vsaj ena za napredovalo bolezen (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Trodelvy v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in HER2-negativnim rakom dojke, ki so prejeli endokrino zdravljenje in vsaj dve dodatni sistemski terapiji v napredovali fazi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Trodelvy smejo bolnikom predpisovati in dajati le zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku, v okolju, v katerem je na voljo popolna oprema za oživljanje.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek sacituzumaba govitekana je 10 mg/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije enkrat na teden na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja. Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Preventivno zdravljenje

Pred vsakim odmerkom sacituzumaba govitekana se priporoča zdravljenje za preprečevanje reakcij, povezanih z infundiranjem, ter preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV-*chemotherapy-induced nausea and vomiting*) (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka zaradi reakcij, povezanih z infundiranjem

Hitrost infundiranja sacituzumaba govitekana je treba upočasniti ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvije reakcija, povezana z infundiranjem. Sacituzumab govitekan je treba trajno prekiniti, če se pojavijo smrtno nevarne reakcije, povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Prilagajanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov sacituzumaba govitekana je opisano v preglednici 1. Odmerka sacituzumaba govitekana ni dovoljeno ponovno povečevati po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov.

Preglednica 1: Priporočeno prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Neželeni učinek	Pojav	Prilagoditev odmerka
Huda nevtropenija		
Nevtropenija 4. stopnje ≥ 7 dni ali manj, če je klinično indicirano ALI Febrilna nevtropenija 3.–4. stopnje ALI Nevtropenija 3.–4. stopnje v času načrtovanega zdravljenja, zaradi katere se odmerjanje prestavi za 2 ali 3 tedne do okrevanja na $\leq 1.$ stopnjo	Prvi	Dajte granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (GCSF- <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>), takoj ko je klinično indicirano
	Drugi	Odmerek zmanjšajte za 25 %; dajte GCSF, takoj ko je klinično indicirano
	Tretji	Odmerek zmanjšajte za 50 %; dajte GCSF, takoj ko je klinično indicirano
	Četrti	Ukinite zdravljenje; dajte GCSF, takoj ko je klinično indicirano
Nevtropenija 3.–4. stopnje v času načrtovanega zdravljenja, zaradi katere se odmerjanje prestavi za več kot 3 tedne do okrevanja na $\leq 1.$ stopnjo.	Prvi	Ukinite zdravljenje; dajte GCSF, takoj ko je klinično indicirano
Huda nenevtropenična toksičnost		
Nehematološka toksičnost 4. stopnje ne glede na trajanje ALI Vsaka navzea, bruhanje ali driska 3.–4. stopnje zaradi zdravljenja, ki je z antiemetiki in učinkovinami proti driski ni mogoče obvladati ALI Druga nehematološka toksičnost 3.–4. stopnje, ki traja > 48 ur, kljub optimalni zdravstveni obravnavi ALI Nenevtropenična hematološka ali nehematološka toksičnost 3.–4. stopnje v času načrtovanega zdravljenja, zaradi katere se odmerjanje prestavi za 2 do 3 tedne do okrevanja na $\leq 1.$ stopnjo	Prvi	Odmerek zmanjšajte za 25 %
	Drugi	Odmerek zmanjšajte za 50 %
	Tretji	Ukinite zdravljenje
V primeru nenevtropenične hematološke ali nehematološke toksičnosti 3.–4. stopnje, navzee 3. stopnje ali bruhanja 3.–4. stopnje brez okrevanja na $\leq 1.$ stopnjo v 3 tednih	Prvi	Ukinite zdravljenje

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagajati. Podatki o sacituzumabu govitekane pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni.

Jetrna okvara

Pri dajanju sacituzumaba govitekane bolnikom z blago jetrno okvaro (vrednost bilirubina $\leq 1,5$ zgornje meje normalne vrednosti [ZMN] in vrednost aspartat aminotransferaze [AST]/alanin aminotransferaze [ALT] < 3 ZMN) začetnega odmerka ni treba prilagajati.

Varnost sacituzumaba govitekane pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni bila dokazana. Sacituzumaba govitekane niso preučili pri bolnikih s čimerkoli od naslednjega: z vrednostjo bilirubina v serumu $> 1,5$ ZMN ali vrednostjo AST ali ALT > 3 ZMN pri bolnikih brez jetrnih metastaz ali vrednostjo AST ali ALT > 5 ZMN pri bolnikih z jetrnimi metastazami. Pri teh bolnikih se je treba uporabi sacituzumaba govitekane izogniti.

Ledvična okvara

Pri dajanju sacituzumaba govitekane bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati.

Sacituzumaba govitekane niso preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo (očistek kreatinina [CrCl- *Creatinine Clearance*] < 15 ml/min).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost sacituzumaba govitekane pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Sacituzumab govitekan je samo za intravensko uporabo. Rekonstituirati in razredčiti ga mora zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z ravnanjem z zdravili proti raku. Dajati ga je treba v obliki intravenske infuzije in ne v obliki intravenskega potisnega ali bolusnega infundiranja.

Prva infuzija: uporabiti se mora v obliki 3-urnega infundiranja.

Naslednje infuzije: uporabiti se morajo v obliki 1- do 2-urnega infundiranja, če bolnik predhodna infundiranja prenaša.

Bolnike je treba med vsako infuzijo in najmanj 30 minut po vsaki infuziji opazovati glede znakov ali simptomov reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem 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.

Nevtropenija

Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo ali smrtno nevarno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, so pri nevtropeniji opazili okužbe s smrtnim izidom. Sacituzumab govitekan se ne sme dati, če je absolutno število nevtrofilcev pod $1500/\text{mm}^3$ na 1. dan katerega koli cikla ali če je število nevtrofilcev pod $1000/\text{mm}^3$ na 8. dan katerega koli cikla. Zato je med zdravljenjem priporočljivo spremljati bolnikovo krvno sliko, kot je klinično indicirano. Sacituzumab govitekan se ne sme dati v primeru nevtropenične zvišane telesne temperature. Zaradi hude nevtropenije bo morda potrebno zdravljenje z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem in prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Driska

Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo drisko (glejte poglavje 4.8). Opazili so, da je v nekaterih primerih driska povzročila dehidracijo s posledično akutno ledvično okvaro. Sacituzumab govitekan se ne sme dajati v primeru driske 3.–4. stopnje v času načrtovanega zdravljenja, zdravljenje pa se sme nadaljevati šele, ko driska izzveni na ≤ 1 . stopnjo (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Ob pojavu driske in če ni mogoče ugotoviti infekcijskega povzročitelja, je treba uvesti zdravljenje z loperamidom. Uporabiti je mogoče tudi dodatne podporne ukrepe (na primer nadomeščanje tekočine in elektrolitov), kot je klinično indicirano.

Bolniki, ki kažejo pretiran holinergični odziv na zdravljenje s sacituzumabom govitekanom (npr. krči v trebuhu, driska, slinjenje itd.), lahko ob nadaljnjem zdravljenju s sacituzumab govitekanom prejmejo ustrezna zdravljenja (npr. atropin).

Preobčutljivost

Sacituzumab govitekan lahko povzroči hudo in smrtno nevarno preobčutljivost (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah s sacituzumabom govitekanom so opazili anafilaktične reakcije, uporaba sacituzumaba govitekana pa je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sacituzumab govitekan (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki prejema sacituzumab govitekan, se priporoča predinfuzijsko zdravljenje, ki vključuje antipiretike, inhibitorje H1 in H2 ali kortikosteroide (npr. 50 mg hidrokortizona ali enakovrednega zdravila, peroralno ali intravensko). Bolnike je treba med vsako infuzijo sacituzumaba govitekana in še najmanj 30 minut po zaključku vsake infuzije pozorno opazovati glede reakcij, povezanih z infundiranjem. Če se pri bolniku pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja sacituzumaba govitekana upočasniti ali infundiranje prekiniti. Sacituzumab govitekan je treba trajno prekiniti, če se pojavi smrtno nevarna reakcija, povezana z infundiranjem (glejte poglavje 4.2).

Navzea in bruhanje

Sacituzumab govitekan je emetogen (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je antiemetično preventivno zdravljenje z dvema ali tremi zdravili (npr. deksametazon z antagonistom receptorja 5-hidroksitriptamina 3 [5-HT₃] ali antagonistom receptorja nevrokinina-1 [NK-1] in drugimi zdravili, kot je indicirano) za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV).

V primeru navzee 3. stopnje ali bruhanja 3.–4. stopnje se sacituzumab govitekan v času načrtovanega zdravljenja ne sme dati; zdravljenje naj se nadaljuje le z dodatnimi podpornimi ukrepi ob okrevanju na ≤ 1 . stopnjo (glejte poglavje 4.2). Uporabite lahko tudi dodatne antiemetike in druge podporne ukrepe, kot je klinično indicirano. Vsem bolnikom je treba dati zdravila za domov z jasnimi navodili za preprečevanje in zdravljenje navzee in bruhanja.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

SN-38 (majhna molekula, ki je del sacituzumaba govitekana) se presnavlja z uridin difosfat-glukuronoziltransferazo (UGT1A1). Genetske različice gena UGT1A1, kot je alel UGT1A1*28, vodijo do zmanjšane aktivnosti encima UGT1A1. Posamezniki, ki so homozigotni za alel UGT1A1*28, imajo povečano tveganje za nevtropenijo, febrilno nevtropenijo in anemijo ter imajo po uvedbi zdravljenja s sacituzumabom govitekanom večje tveganje za druge neželene učinke (glejte poglavje 4.8). Približno 20 % temnopolte populacije, 10 % belske populacije in 2 % vzhodnoazijske populacije je homozigotne za alel UGT1A1*28. Pri nekaterih populacijah so poleg UGT1A1*28 lahko prisotni še aleli z zmanjšano funkcijo. Bolnike z znano zmanjšano aktivnostjo UGT1A1 je treba pozorneje opazovati glede neželenih učinkov. Če status UGT1A1 ni znan, testiranje ni potrebno, saj bo obravnava neželenih učinkov, vključno s prilagajanjem odmerka, enaka za vse bolnike.

Embriofetalna toksičnost

Na podlagi mehanizma delovanja lahko sacituzumab govitekan povzroči teratogenost in/ali embriofetalno smrt, če ga prejema nosečnica. Sacituzumab govitekan vsebuje genotoksično komponento, SN-38, in deluje na celice, ki se hitro delijo. Nosečnice in ženske v rodni dobi je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Pred začetkom zdravljenja s sacituzumabom govitekanom je treba pri ženskah v rodni dobi preveriti status nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Natrij

To zdravilo bo za dajanje nadalje pripravljeno z raztopino, ki vsebuje natrij (glejte poglavje 6.6), kar je treba upoštevati pri skupnem dnevnem vnosu natrija za bolnika iz vseh virov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Inhibitorji UGT1A1

Sočasno dajanje sacituzumaba govitekana in inhibitorjev UGT1A1 lahko poveča pojavnost neželenih učinkov zaradi možnega povečanja sistemske izpostavljenosti SN-38. Sacituzumab govitekan je treba pri bolnikih, ki prejemajo inhibitorje UGT1A1 (npr. propofol, ketokonazol, inhibitorje tirozin kinaze EGFR), uporabljati previdno.

Induktorji UGT1A1

Izpostavljenost SN-38 se lahko zmanjša pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje encimov UGT1A1. Sacituzumab govitekan je treba pri bolnikih, ki prejemajo induktorje UGT1A1 (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir), uporabljati previdno.

Na podlagi omejenih podatkov pri bolnikih, ki so med zdravljenjem s sacituzumabom govitekanom prejemali inhibitorje UGT1A1 (n = 16) ali induktorje UGT1A1 (n = 5), so bile izpostavljenosti prostemu SN-38 pri teh bolnikih primerljive z izpostavljenostmi pri bolnikih, ki niso prejemali inhibitorja ali induktorja UGT1A1.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški bolniki s partnericami v rodni dobi morajo med zdravljenjem s sacituzumabom govitekanom in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatki o uporabi sacituzumaba govitekana pri nosečnicah niso na voljo. Vendar pa lahko glede na mehanizem delovanja sacituzumab govitekan povzroči teratogenost in/ali embriofetalno smrt, če se ga daje med nosečnostjo. Sacituzumab govitekan vsebuje genotoksično komponento, SN-38, in deluje na celice, ki se hitro delijo.

Sacituzumaba govitekana ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s sacituzumabom govitekanom.

Status nosečnosti je treba pri ženskah v rodni dobi preveriti pred uvedbo sacituzumaba govitekana. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj posvetovati z zdravnikom.

Dojenje

Ni znano, ali se sacituzumab govitekan ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka se ne more izključiti. Med zdravljenjem s sacituzumabom govitekanom in še 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi študij na živalih lahko sacituzumab govitekan lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ženskah (glejte poglavje 5.3). Podatkov pri ljudeh o učinku sacituzumaba govitekana na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sacituzumab govitekan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, npr. omotičnost, utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, so bili: nevtropenija (67,6 %), navzea (62,6 %), driska (62,5 %), utrujenost (61,5 %), alopecija (45,6 %), anemija (40,7 %), konstipacija (36,3 %), bruhanje (33,6 %), zmanjšan apetit (25,7 %), dispneja (22,1 %) in bolečine v trebuhu (20,2 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili nevtropenija (50,7 %), levkopenija (10,5 %), driska (10,3 %), anemija (9,3 %), utrujenost (6,8 %), febrilna nevtropenija (6,1 %), hipofosfatemija (4,2 %), dispneja (3,1 %), limfopenija (2,9 %), bolečine v trebuhu (2,8 %), navzea (2,8 %), bruhanje (2,5 %), hipokaliemija (2,5 %), pljučnica (2,3 %) in povišana raven aspartat aminotransferaze (2,2 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, so bili febrilna nevtropenija (4,8 %), driska (3,9 %), nevtropenija (2,6 %) in pljučnica (2 %).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na združenih podatkih iz treh kliničnih študij, ki so vključevale 688 bolnikov, ki so prejeli sacituzumab govitekan 10 mg/kg telesne mase za zdravljenje metastatskega TNBC in HR+/HER2– raka dojke. Povprečna izpostavljenost sacituzumabu govitekanu v tem nizu podatkov je bila 4,63 meseca.

Pogostnost neželenih učinkov temelji na pogostnosti neželenih učinkov zaradi vseh vzrokov, pri čemer je lahko delež dogodkov pri neželenem učinku posledica drugih vzrokov in ne sacituzumaba govitekana, na primer bolezni, druga zdravila ali nepovezani vzroki. Resnost neželenih učinkov je bila

ocenjena na podlagi poenotene terminologije neželenih dogodkov (CTCAE- *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), ki opredeljujejo 1. stopnjo = blago, 2. stopnjo = zmerno, 3. stopnjo = hudo, 4. stopnjo = smrtno nevarno in 5. stopnjo = smrt.

Neželeni učinki so navedeni po kategorijah organskih sistemov in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$); in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Razred organskega sistema (SOC - <i>System Organ Class</i>)	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni		
	zelo pogosti	okužba sečil okužba zgornjih dihal
	pogosti	sepsa pljučnica influenca bronhitis nazofaringitis sinusitis oralni herpes
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	zelo pogosti	nevtropenija ¹ anemija ² levkopenija ³ limfopenija ⁴
	pogosti	febrilna nevtropenija trombocitopenija ⁵
Bolezni imunskega sistema		
	zelo pogosti	preobčutljivost ⁶
Presnovne in prehranske motnje		
	zelo pogosti	zmanjšan apetit hipokaliemija hipomagneziemija
	pogosti	dehidracija hiperglikemija hipofosfatemija hipokalcemija hiponatremija
Psihiatrične motnje		
	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	anksioznost
Bolezni živčevja		
	zelo pogosti	glavobol omotičnost
	pogosti	disgevizija
Žilne bolezni		
	pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	zelo pogosti	dispneja ⁷ kašelj
	pogosti	epistaksa produktiven kašelj rinoreja zamašen nos sindrom kašlja zgornjih dihal

Razred organskega sistema (SOC - <i>System Organ Class</i>)	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil		
	zelo pogosti	driska bruhanje navzea konstipacija bolečine v trebuhu
	pogosti	nevtropenični kolitis ⁸ kolitis stomatitis bolečine v zgornjem delu trebuha dispepsija gastroezofagealna refluksna bolezen abdominalna distenzija
	občasni	enteritis
Bolezni kože in podkožja		
	zelo pogosti	alopecija izpuščaj pruritus
	pogosti	makulopapularni izpuščaj kožna hiperpigmentacija akneformni dermatitis suha koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	zelo pogosti	bolečine v hrbtu artralgija
	pogosti	mišično-skeletne bolečine v prsnem košu mišični spazmi
Bolezni sečil		
	pogosti	hematurija proteinurija dizurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	zelo pogosti	utrujenost ⁹
	pogosti	bolečina mrzlica
Preiskave		
	pogosti	zmanjšanje telesne mase povišana raven alkalne fosfataze v krvi podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas povišana raven laktat dehidrogenaze v krvi
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		
	občasni	reakcije, povezane z infuzijo

1: Vključuje naslednje prednostne izraze: nevtropenija; zmanjšano število nevtrofilcev.

2: Vključuje naslednje prednostne izraze: anemija; zmanjšan hemoglobin; zmanjšano število rdečih krvničk.

3: Vključuje naslednje prednostne izraze: levkopenija; zmanjšano število belih krvničk.

4: Vključuje naslednje prednostne izraze: limfopenija; zmanjšano število limfocitov.

5: Vključuje naslednje prednostne izraze: trombocitopenija; zmanjšano število trombocitov.

6: Preobčutljivostni dogodki, o katerih so poročali do konca dneva po danem zdravljenju. Vključuje dogodke, poimenovane z naslednjimi prednostnimi izrazi: dispneja, hipotenzija, vročinski oblivi, eritem, nelagodje v prsnem košu, alergijski rinitis, piskajoče dihanje, edem, urtikarija, anafilaktična reakcija, razjede v ustih, luščenje kože, otekel jezik, stiskanje v žrelu.

7: Vključuje naslednje prednostne izraze: dispneja; dispneja ob naporu

8: Vključuje prednostni izraz nevtropenični kolitis in dogodke, o katerih so poročali kot tiflitis

9: Vključuje naslednje prednostne izraze: utrujenost, astenija

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

Mediani čas do začetka nevtropenije (vključno s febrilno nevtropenijo) po začetku prvega cikla zdravljenja je bil 16 dni. Mediano trajanje nevtropenije je bilo 8 dni.

Nevtropenija se je pojavila pri 67,6 % (465/688) bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, vključno z nevtropenijo 3.–4. stopnje pri 50,7 % bolnikov. Nevtropenija je bila razlog za zmanjšanje odmerka pri 12,4 % bolnikov. Nevtropenični kolitis so opazili pri 1 % (7/688) bolnikov.

Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 6,1 % (42/688) bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom. Febrilna nevtropenija je bila razlog za zmanjšanje odmerka pri 2,9 % bolnikov.

Uporaba pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Pojavnost nevtropenije 3.–4. stopnje je bila 60,6 % (43/71) pri bolnikih, homozigotnih za alel UGT1A1*28, 52,9 % (144/272) pri bolnikih, heterozigotnih za alel UGT1A1*28, in 49,1 % (140/285) pri bolnikih, homozigotnih za alel divjega tipa. Pojavnost febrilne nevtropenije 3.–4. stopnje je bila 14,1 % (10/71) pri bolnikih, homozigotnih za alel UGT1A1*28, 5,9 % (16/272) pri bolnikih, heterozigotnih za alel UGT1A1*28 in 4,6 % (13/285) pri bolnikih, homozigotnih za alel divjega tipa. Incidenca anemije 3.–4. stopnje je bila 15,5 % (11/71) pri bolnikih, homozigotnih za alel UGT1A1*28, 7,4 % (20/272) pri bolnikih, heterozigotnih za alel UGT1A1*28, in 8,1 % (23/285) pri bolnikih, homozigotnih za alel divjega tipa.

V primerjavi z bolniki, homozigotnimi za alel divjega tipa, so pri bolnikih, homozigotnih za alel UGT1A1*28, in bolnikih, heterozigotnih za alel UGT1A1*28, opazili zgodnejšo mediano pojavo nevtropenije in anemije.

Driska

Mediani čas do začetka driske po začetku prvega cikla zdravljenja je bil 13 dni. Mediano trajanje driske je bilo 8 dni.

Driska se je pojavila pri 62,5 % (430/688) bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom. Dogodki 3. stopnje so se pojavili pri 10,3 % (71/688) bolnikov. Trije od 688 bolnikov (< 1 %) je zdravljenje prekinil zaradi driske.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne reakcije, o katerih so poročali do konca dneva po odmerjanju, so se pojavile pri 33,0 % (227/688) bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom. Preobčutljivost 3. in višje stopnje se je pojavila pri 1,7 % (12/688) bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom. Pojavnost preobčutljivostnih reakcij, ki je vodila v trajno prekinitve uporabe sacituzumaba govitekana, je bila 0,1 % (1/688).

Imunogenost

V kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, so se pri 9 (1,1 %) od 785 bolnikov razvila protitelesa proti sacituzumabu govitekanu; 6 od teh bolnikov (0,8 % vseh bolnikov, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom) je imelo nevtralizirajoča protitelesa proti sacituzumabu govitekanu.

Posebne populacije

V primerjavi z mlajšimi bolniki z mTNBC pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni bilo razlik v stopnji prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov. V primerjavi z mlajšimi bolniki (3 %) s HR+/HER2– metastatskim rakom dojke je bila pri bolnikih, starih 65 let ali več (14 %), stopnja prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov večja. V primerjavi z bolniki, starih 65 let ali več (43 %), in mlajšimi od 65 let (24 %) s HR+/HER2– metastatskim rakom dojke je bila pri bolnikih, starih 75 let ali več (67 %), stopnja pojavnosti resnih neželenih učinkov večja.

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

V kliničnih študijah so odmerki do 18 mg/kg (približno 1,8-kratnik največjega priporočenega odmerka 10 mg/kg telesne mase) povzročili večjo pojavnost hude nevtropenije.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov, zlasti hude nevtropenije, in uvesti ustrezno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa in konjugati protitelesa in zdravila, druga monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FX17.

Mehanizem delovanja

Sacituzumab govitekan se veže na rakave celice, ki izražajo Trop-2, ter se nato internalizira in posledično sprosti SN-38 iz povezovalca, ki se lahko hidrolizira. SN-38 medsebojno deluje s topoizomerozo I in prepreči ponovno ligacijo s topoizomerozo I induciranih prekinitev na eni verigi. Posledična poškodba DNA povzroči apoptozo in celično smrt.

Klinična učinkovitost in varnost

Neoperabilni ali metastatski trojno negativni rak dojke (ASCENT)

Učinkovitost in varnost sacituzumaba govitekana so ocenjevali v študiji ASCENT (IMMU-132-05), ki je bila mednarodna, multicentrična, odprta, randomizirana študija 3. faze, izvedena pri 529 bolnikih z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim trojno negativnim rakom dojke (mTNBC), ki se je po vsaj dveh predhodnih kemoterapijah (brez zgornje meje) za raka dojke ponovil. Prejšnja adjuvantna ali neoadjuvantna terapija za bolj omejeno bolezen je veljala kot eden od zahtevanih predhodnih režimov, če se je v 12-mesečnem obdobju po zaključku kemoterapije razvila neresektabilna, lokalno napredovala ali metastatska bolezen. Vsi bolniki so bili predhodno zdravljeni s taksanom v adjuvantni, neoadjuvantni ali napredni fazi, razen če so imeli kontraindikacije ali taksanov niso prenašali. Inhibitorji poli-ADP-riboza polimeraze (PARP) so bili dovoljeni kot ena od dveh predhodnih kemoterapij pri bolnikih z dokumentirano mutacijo zarodne linije BRCA1/BRCA2.

Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) na prejemanje sacituzumaba govitekana 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla zdravljenja ali na zdravilo po izbiri zdravnika (TPC- *Treatment of Physician's Choice*), ki je bilo odmerjeno glede na telesno površino in odobrene informacije o zdravilu. TPC je določil raziskovalec pred randomizacijo kot enega izmed naslednjim režimov z eno učinkovino: eribulin (n = 139), kapecitabin (n = 33), gemcitabin (n = 38) ali vinorelbin (razen če so imeli bolniki nevropatijo ≥ 2 . stopnje, n = 52). Primerni so bili bolniki s stabilnimi možganskimi metastazami (predhodno zdravljeni, brez napredovanja, brez zdravil proti epileptičnim napadom in s stabilnim odmerkom kortikosteroidov vsaj 2 tedna). Slikanje z magnetno resonanco (MRI- *magnetic resonance imaging*) za določitev možganskih metastaz je bilo potrebno le za bolnike z znanimi možganskimi metastazami ali sumom nanje. Bolniki z znano Gilbertovo boleznijo, samo kostno boleznijo, znano nestabilno angino pectoris, miokardnim infarktom ali kongestivnim srčnim popuščanjem v anamnezi, aktivno kronično vnetno črevesno boleznijo ali perforacijo prebavil, virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV- *human immunodeficiency virus*), aktivno okužbo s

hepatitisom B ali C, tisti, ki so bili v zadnjih 30 dneh cepljeni z živim cepivom ali so predhodno prejeli irinotekan, so bili izključeni.

Bolniki so bili zdravljeni do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS- *progression-free survival*) pri bolnikih brez možganskih metastaz ob izhodišču (tj. BMNeg), kar je ocenila slepa, neodvisna, centralizirana (BICR- *blinded, independent, centralised review*) skupina strokovnjakov za radiologijo z merili za oceno odziva pri trdnih tumorjih (RECIST- *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), različica 1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali PFS na podlagi BICR za splošno populacijo, vključno z bolniki z možganskimi metastazami ali brez njih, celokupno preživetje (OS- *overall survival*), objektivno stopnjo odziva (ORR- *objective response rate*) in trajanje odziva (DOR- *duration of response*).

V primarno analizo je bilo vključenih 235 BMNeg bolnikov v skupini s sacituzumabom govitekanom in 233 BMNeg bolnikov v skupini s TPC. Analiza celotne populacije je vključevala 267 bolnikov v skupini s sacituzumabom govitekanom in 262 bolnikov v skupini s TPC.

Demografske in izhodiščne značilnosti celotne populacije (n = 529) so bile: mediana starosti 54 let (razpon: 27–82 let) in 81 % starih < 65 let, 99,6 % žensk, 79 % belcev, 12 % temnopoltih, mediano število predhodnih sistemskih terapij je bilo 4, 69 % jih je prejelo 2 do 3 predhodne kemoterapije, 31 % jih je prejelo > 3 predhodne kemoterapije, 42 % je imelo metastaze na jetrih, 12 % je imelo trenutne ali predhodne možganske metastaze. 8 % je imelo pozitiven status mutacije BRCA1/BRCA2; status BRCA je bil na voljo za 339 bolnikov. Ob vstopu v študijo so imeli vsi bolniki status ECOG 0 (43 %) ali 1 (57 %). Mediani čas od diagnoze stadija 4 do vstopa v študijo je bila 16,2 meseca (razpon: -0,4 do 202,9 meseca). Najpogostejše predhodne kemoterapije so bile ciklofosamid (83 %), antraciklin (83 %), vključno z doksorubicinom (53 %), paklitaksel (78 %), karboplatin (65 %), kapecitabin (67 %), gemcitabin (36 %), docetaksel (35 %) in eribulin (33 %). Skupaj je 29 % bolnikov predhodno prejelo zdravljenje s PD-1/PD-L1. Trinajst odstotkov bolnikov v skupini s sacituzumabom govitekanom v celotni populaciji je prejelo le 1 predhodno linijo sistemske terapije ob obstoju metastaz.

Rezultati učinkovitosti pri populaciji BMNeg so pokazali statistično značilno izboljšanje v skupini s sacituzumabom govitekanom v primerjavi s TPC pri PFS in OS z razmerji ogroženosti (HR- *hazard ratio*) 0,41 (n = 468; 95 % IZ: 0,32; 0,52; vrednost p: < 0,0001) oz. 0,48 (n = 468; 95 % IZ: 0,38; 0,59; vrednost p: < 0,0001). Mediani PFS je bil 5,6 meseca v primerjavi z 1,7 meseca; mediani OS je bil 12,1 meseca v primerjavi s 6,7 meseca pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom oziroma TPC.

Rezultati učinkovitosti za celotno populacijo so bili skladni z BMNeg populacijo v vnaprej določeni končni analizi (datum zaključka zbiranja podatkov 11. marec 2020) in so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3: Opazovani dogodki učinkovitosti (celotna populacija) – vnaprej določena končna analiza

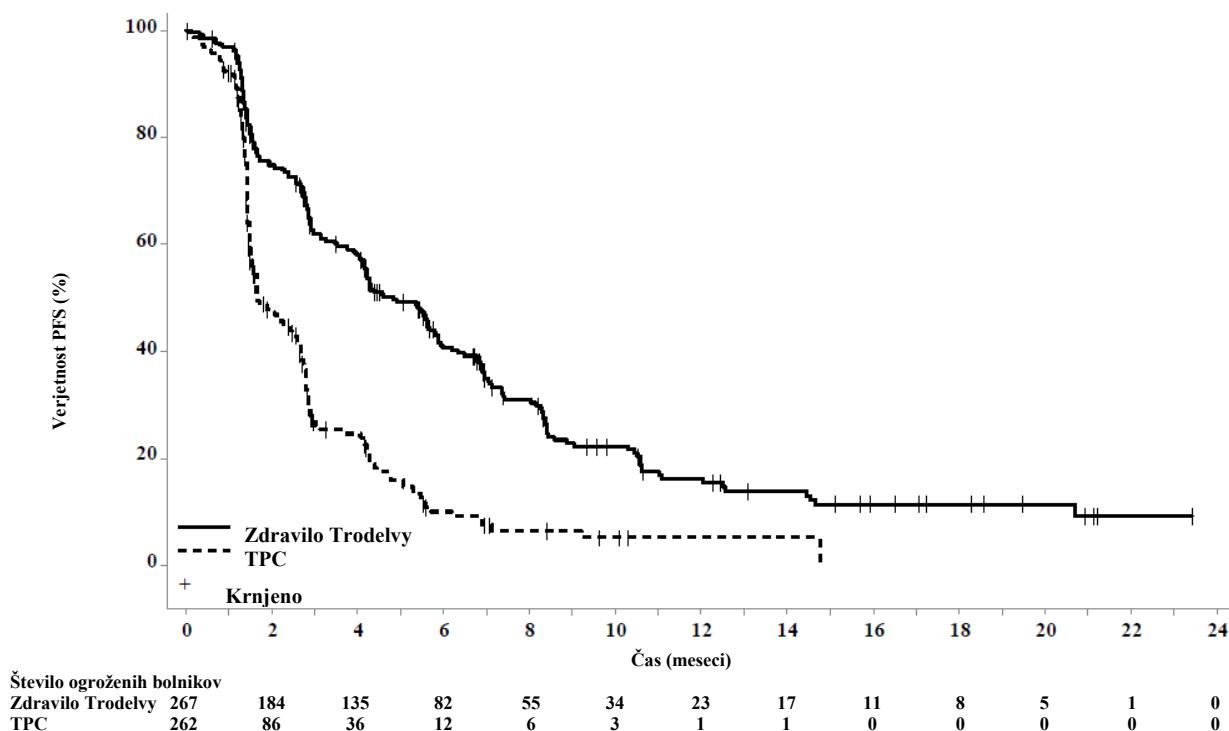
	Vnaprej določena končna analiza (datum zaključka zbiranja podatkov 11. marec 2020)	
	Sacituzumab govitekan n = 267	Zdravilo po izbiri zdravnika (TPC) n = 262
Preživetje brez napredovanja bolezni¹		
Število dogodkov (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Mediani PFS v mesecih (95 % IZ)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,43 (0,35; 0,54)	
vrednost p ²	< 0,0001	

	Vnaprej določena končna analiza (datum zaključka zbiranja podatkov 11. marec 2020)	
	Sacituzumab govitekan n = 267	Zdravilo po izbiri zdravnika (TPC) n = 262
Celokupno preživetje		
Število smrti (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Mediani OS v mesecih (95 % IZ)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,51 (0,41; 0,62)	
vrednost p ²	< 0,0001	
Celokupna stopnja odziva (ORR)		
Število odzivnih bolnikov (%)	83 (31)	11 (4)
Razmerje obovetov (95 % IZ)	10,99 (5,66; 21,36)	
vrednost p ³	< 0,0001	
Popoln odziv, n (%)	10 (4)	2 (1)
Delni odziv, n (%)	73 (27)	9 (3)
Trajanje odziva (DOR)		
Mediani DOR v mesecih (95 % IZ)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; ni določeno)

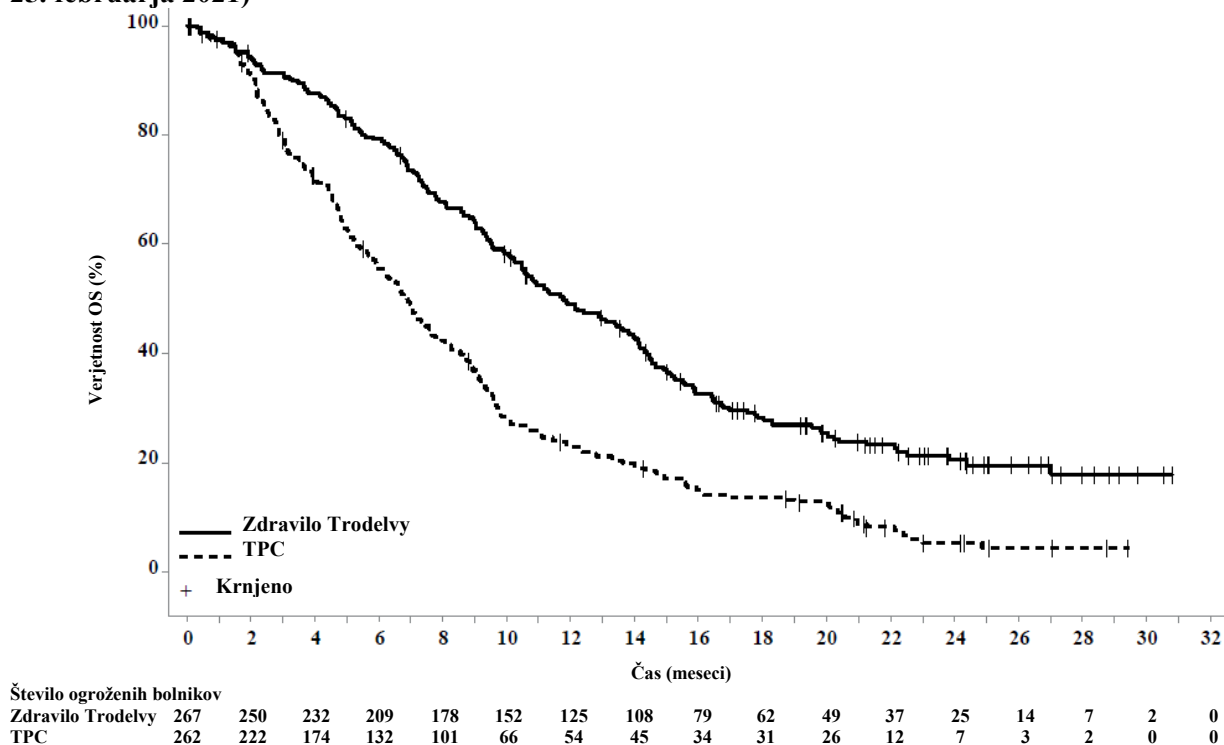
- 1 PFS je opredeljen kot čas od datuma randomizacije do datuma prvega radiološkega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej.
 - 2 Stratificiran test log-rank, prilagojen za dejavnike stratifikacije: število predhodnih kemoterapij, prisotnost znanih možganskih metastaz ob vstopu v študijo in regija.
 - 3 Na podlagi testa Cochran-Mantel-Haenszel.
- IZ = interval zaupanja

V posodobljeni analizi učinkovitosti (končno zaklepanje zbirke podatkov 25. februarja 2021) so bili rezultati skladni z vnaprej določeno končno analizo. Mediana PFS po BICR je bila 4,8 meseca pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, v primerjavi z 1,7 meseca pri bolnikih, ki so prejeli TPC (HR 0,41; 95 % IZ: 0,33; 0,52). Medianin OS je bil 11,8 meseca pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, in 6,9 meseca v skupini s TPC (HR 0,51; 95 % IZ: 0,42; 0,63). Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS po BICR in OS so predstavljene na slikah 1 in 2.

Slika 1: Preživetje brez napredovanja bolezni (celotna populacija; končno zaklepanje zbirke podatkov 25. februarja 2021) glede na BICR



Slika 2: Celokupno preživetje (celotna populacija; končno zaklepanje zbirke podatkov 25. februarja 2021)



Analiza podskupin

V analizah podskupin so bila izboljšanja vrednosti PFS in OS pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom, v primerjavi s TCP skladna pri vseh podskupinah bolnikov, ne glede na starost, raso, status BRCA, predhodno število sistemskih zdravljenj skupaj (2 in > 2, 2–3 in > 3) ob obstoju metastaz (1 in > 1), predhodno zdravljenje z antraciklinom ali PDL1 in jetrne metastaze.

Možganske metastaze

Raziskovalna analiza PFS in OS pri bolnikih s predhodno zdravljenimi, stabilnimi možganskimi metastazami je pokazala stratificiran HR 0,65 (n = 61; 95 % IZ: 0,35; 1,22) oz. 0,87 (n = 61; 95 % IZ: 0,47; 1,63). Pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom oz. TPC, je bil mediani PFS 2,8 meseca v primerjavi z 1,6 meseca, mediani OS pa 6,8 meseca v primerjavi s 7,5 meseca.

Izraženost Trop-2

Opravljenе so bile dodatne analize podskupin za oceno učinkovitosti glede na raven izraženosti Trop-2 v tumorju, rezultati pa so bili pri različnih uporabljenih metodah točkovanja skladni. Pri bolnikih z nizkimi ravnimi Trop-2 je bila z uporabo membranskega H-rezultata po kvartilih korist sacituzumaba govitekana v primerjavi s TPC dokazana tako za PFS (HR 0,64; 95 % IZ: 0,37; 1,11) oz. OS (HR 0,71; 95 % IZ: 0,42; 1,21).

Neoperabilni ali metastatski na hormonske receptorje (HR) pozitivni/na receptor človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2) negativni rak dojke (TROPiCS-02)

Učinkovitost sacituzumaba govitekana je bila ocenjena v multicentrični, odprti, randomizirani študiji TROPiCS-02 (IMMU-132-09), izvedeni pri 543 bolnikih z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim, HR-pozitivnim, HER2-negativnim (IHC 0, IHC 1+ ali IHC 2+/ISH-) rakom dojke, pri katerih je bolezen napredovala v katerikoli fazi po naslednjem: zaviralec CDK 4/6, endokrino zdravljenje in taksan; bolniki so prejeli vsaj dve predhodni kemoterapiji pri metastatski bolezni (ena med njimi je bila lahko v sklopu neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja, če je do napredovanja ali ponovitve bolezni prišlo v 12 mesecih po zaključku kemoterapije). Iz študije so bili izključeni bolniki, ki so imeli bolezen samo na kosteh, aktivno kronično vnetno črevesno boleznijo in znano

anamnezo črevesne obstrukcije, znano anamnezo nestabilne angine pectoris ali miokardnega infarkta ali kongestivnega srčnega popuščanja ali aktivno okužbo s hepatitisom B ali C.

Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) za prejemanje sacituzumaba govitekana 10 mg/kg v obliki intravenske infuzije na 1. in 8. dan 21-dnevnega cikla (n = 272) ali TPC (n = 271). TPC je izbral raziskovalec pred randomizacijo izmed enega od naslednjih režimov s posamezno učinkovino: eribulin (n = 130), vinorelbin (n = 63), gemcitabin (n = 56) ali kapecitabin (n = 22). Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodne režime kemoterapije za metastatsko bolezen (2 v primerjavi s 3–4), visceralne metastaze (da v primerjavi z ne) in endokrino zdravljenje pri metastatski bolezni vsaj 6 mesecev (da v primerjavi z ne).

Bolnike so zdravili do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), določeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR) po merilih RECIST, različica 1.1. Dodatna merila učinkovitosti so bili OS, ORR po BICR in DOR po BICR.

Mediana starost preučevane populacije je bila 56 let (razpon: 27–86 let), 26 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Skoraj vsi bolniki so bili ženske (99 %). Večina bolnikov je bila bele rase (67 %), 4 % jih je bilo temnopoltih, 3 % Azijcev in 26 % neznane rase. Bolniki so prejeli mediano 7 (razpon: od 3 do 17) predhodnih sistemskih režimov v katerikoli fazi in 3 (razpon: od 0 do 8) predhodne režime sistemske kemoterapije pri metastatski bolezni. Približno 42 % bolnikov je imelo 2 predhodna režima kemoterapije za metastatsko bolezen v primerjavi z 58 % bolnikov, ki so imeli 3 do 4 predhodne režime kemoterapije. Večina bolnikov je prejela endokrino zdravljenje pri metastatski bolezni ≥ 6 mesecev (86 %). Bolniki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG 0 (44 %) ali 1 (56 %). Petindevetdeset odstotkov bolnikov je imelo visceralne metastaze; 4,6 % bolnikov je imelo stabilne, predhodno zdravljene možganske metastaze.

Za sacituzumab govitekan je bilo dokazano statistično značilno izboljšanje PFS po BICR in OS v primerjavi s TPC. Izboljšanje PFS glede na BICR in OS je bilo na splošno med predhodno določenimi podskupinami skladno. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4. Opazovani dogodki učinkovitosti – vnaprej določena končna analiza

	Sacituzumab govitekan n = 272	TPC n = 271
Preživetje brez napredovanja po BICR ¹		
Število dogodkov (%)	170 (62,5 %)	159 (58,7 %)
Mediano PFS v mesecih (95 % IZ)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Razmerje nevarnosti (95 % IZ)	0,661 (0,529; 0,826)	
p-vrednost ²	0,0003	
Stopnja PFS pri 12. mesecih, % (95 % IZ)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8; 13,9)
Celokupno preživetje ³		
Število dogodkov (%)	191 (70,2 %)	199 (73,4 %)
Mediano OS v mesecih (95 % IZ)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Razmerje nevarnosti (95 % IZ)	0,789 (0,646; 0,964)	
p-vrednost ²	0,0200	
Stopnja objektivnega odziva po BICR ³		
Število odzivnih bolnikov (%)	57 (21,0 %)	38 (14,0 %)
Razmerje obetov (95 % IZ)	1,625 (1,034; 2,555)	
p- vrednost	0.0348	

¹ PFS je opredeljeno kot čas od datuma randomizacije do datuma prvega radiološkega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka, kar nastopi prej (presečni datum za zbiranje podatkov 3. januar 2022).

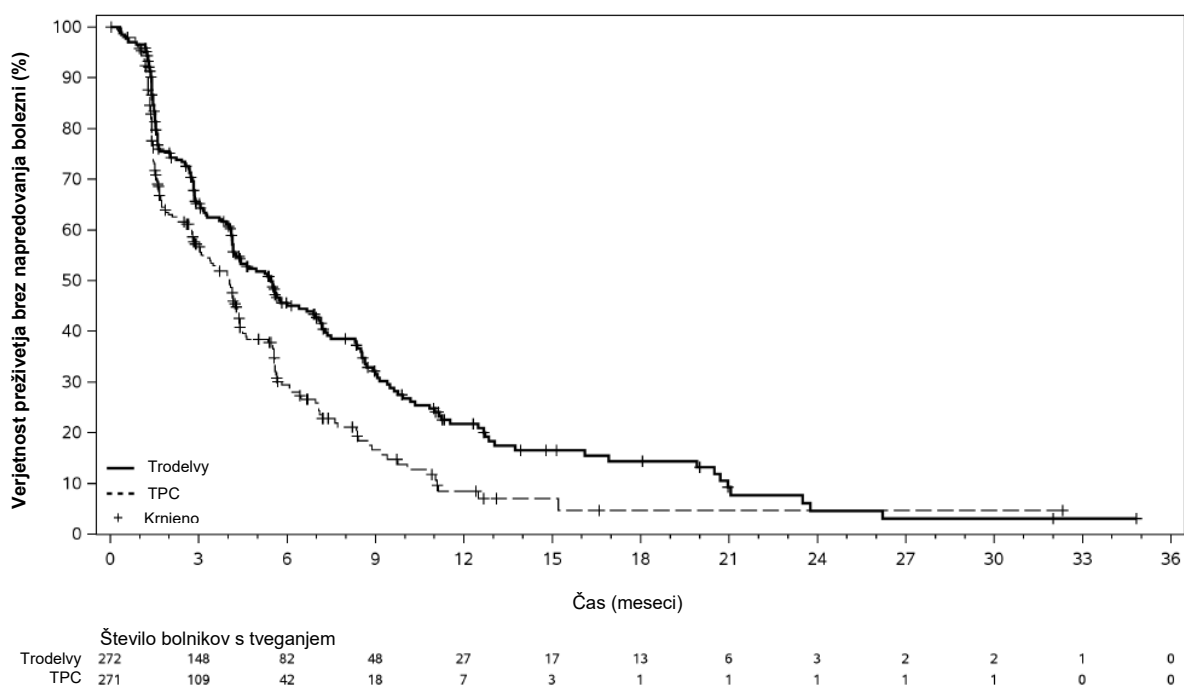
² Stratificirani log-rank test, prilagojen za dejavnike stratifikacije: predhodni režimi kemoterapije za metastatsko bolezen (2 v primerjavi s 3–4), visceralne metastaze (da v primerjavi z ne) in vsaj 6-mesečna endokrina terapija ob obstoju metastaz (da v primerjavi z ne).

³ Na podlagi druge vmesne analize OS (presečni datum za zbiranje podatkov 1. julij 2022).

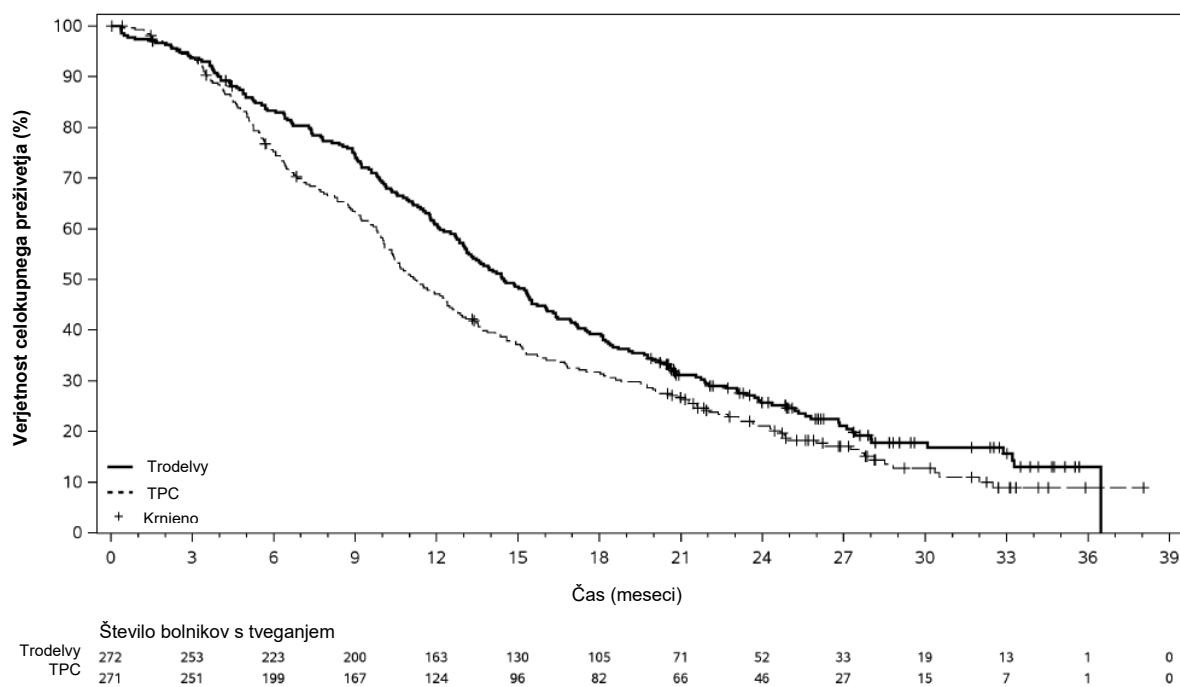
BICR = slepi neodvisni centralni pregled (*Blinded Independent Central Review*); IZ = interval zaupanja

V posodobljeni analizi učinkovitosti z medianim trajanjem spremljanja 12,8 meseca (presečni datum za zbiranje podatkov 1. december 2022) so bili rezultati skladni s predhodno določeno končno analizo. Mediano PFS po BICR je bilo 5,5 meseca v primerjavi s 4,0 meseci pri bolnikih, zdravljenih s sakituzumabom govitekanom oziroma TPC (razmerje tveganja 0,65; 95 % IZ: 0,53, 0,81). Mediano celokupno preživetje je bilo 14,5 meseca v primerjavi z 11,2 meseca (razmerje tveganja 0,79; 95 % IZ: 0,65, 0,95). Kaplan-Meierjeve krivulje za posodobljeno PFS po BICR in celokupno preživetje so predstavljene na slikah 3 in 4.

Slika 3: Preživetje brez napredovanja bolezni glede na BICR (presečni datum za zbiranje podatkov 1. december 2022)



Slika 4: Celokupno preživetje (presečni datum za zbiranje podatkov 1. december 2022)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s sacituzumabom govitekanom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko sacituzumaba govitekana in SN-38 v serumu so ovrednotili v študiji ASCENT pri populaciji bolnikov z mTNBC, ki so prejeli sacituzumab govitekan kot samostojno zdravilo v odmerku 10 mg/kg telesne mase. Farmakokinetični parametri sacituzumaba govitekana in prostega SN-38 so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Povzetek povprečnih farmakokinetičnih parametrov (KV%) sacituzumaba govitekana in prostega SN-38

	Sacituzumab govitekan	Prosti SN-38
C_{max} [ng/ml]	242 000 (22 %)	91 (65 %)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 560 000 (24 %)	2730 (41 %)

C_{max} : največja koncentracija v serumu

AUC_{0-168} : površina pod krivuljo koncentracije v serumu do konca 168 ur

Porazdelitev

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja sacituzumaba govitekana 3,58 l.

Izločanje

Mediani razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) sacituzumaba govitekana in prostega SN-38 pri bolnikih z metastatskim trojno negativnim rakom dojke je bil 23,4 oz. 17,6 ur. Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz je očistek sacituzumaba govitekana 0,128 l/h.

Presnova

Študij presnove s sacituzumabom govitekanom niso izvedli.

SN-38 (majhna molekula, ki je del sacituzumaba govitekana) se presnavlja z UGT1A1.

Posebne populacije

Farmakokinetične analize pri bolnikih, zdravljenih s sacituzumabom govitekanom ($n = 789$), niso pokazale vpliva starosti, rase in blage ali zmerne ledvične okvare na farmakokinetiko sacituzumaba govitekana.

Ledvična okvara

Znano je, da ledvično izločanje minimalno prispeva k izločanju SN-38, majhne molekule, ki je del sacituzumaba govitekana. Podatkov o farmakokinetiki sacituzumaba govitekana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo ($CrCl < 15$ ml/min) ni.

Jetrna okvara

Izpostavljenost sacituzumabu govitekanu je pri bolnikih z blago jetrno okvaro (vrednost bilirubina $\leq$ ZMN in vrednost AST $>$ ZMN ali vrednost bilirubina $> 1,0$ do $\leq 1,5$ ZMN in vrednost AST katere koli ravni; $n = 257$) podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (vrednost bilirubina in vrednost AST $\leq$ ZMN; $n = 526$).

Izpostavljenost sacituzumabu govitekanu in prostemu SN-38 pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

SN-38 je bil klastogen v preizkusu mikronukleusov *in vitro* pri sesalcih v celicah jajčnikov kitajskega hrčka, v preizkusu *in vitro* bakterijskih reverzних mutacij (Amesov test) pa ni bil mutagen.

V študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri javanskih makakih (opice vrste *cynomolgus*) je intravensko dajanje sacituzumaba govitekana povzročilo atrofijo endometrija, krvavitev iz maternice, povečano folikularno atrezijo jajčnikov in atrofijo epiteljskih celic vagine pri odmerkih ≥ 60 mg/kg (1,9-kratnik odmerka, priporočenega za človeka, ki je 10 mg/kg na podlagi alometričnega skaliranja telesne mase).

Predklinični podatki za novo pomožno snov MES na osnovi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študijah genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

2-(*N*-morfolino)etansulfonska kislina (MES)
polisorbat 80 (E433)
trehaloza dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po rekonstituciji

Rekonstituirano raztopino je treba takoj uporabiti za pripravo razredčene raztopine za infundiranje. Če se infuzijska vreča z razredčeno raztopino ne uporabi takoj, se lahko do 24 ur shrani v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), zaščiten pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna, prozorna 50-ml viala iz stekla tipa I, z elastomernim zamaškom iz butila, zaprta z aluminijasto zaporko, ki vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Trodelvy je citotoksično zdravilo. Upoštevati je treba zadevne posebne postopke ravnanja in odstranjevanja.

Rekonstitucija

- Zahtevani odmerek (mg) zdravila Trodelvy izračunajte na podlagi bolnikove telesne mase na začetku vsakega cikla zdravljenja (ali pogosteje, če se je bolnikova telesna masa od prejšnjega dajanja spremenila za več kot 10 %).
- Potrebno število vial segrejte na sobno temperaturo (od 20 °C do 25 °C).
- V vsako vialo s sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Nastala koncentracija je 10 mg/ml.
- Vialo nežno obračajte in pustite do 15 minut, da se zdravilo raztopi. Ne stresajte. Pred dajanjem zdravilo s prostim očesom preverite glede delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti brez vidnih delcev, bistra in rumena. Pripravljene raztopine ne uporabljajte, če je motna ali ima spremenjeno barvo.
- Uporabite takoj za pripravo razredčene raztopine za infundiranje.

Redčenje

- Potrebno količino pripravljene raztopine za pridobitev ustreznega odmerka izračunajte glede na bolnikovo telesno maso.
- Določite končno količino raztopine za infundiranje, da dobite ustrezen odmerek v razponu koncentracije sacituzumaba govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Iz končne infuzijske vreče odstranite in zavržite količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki je enaka potrebni količini rekonstituirane raztopine.
- Izračunano količino rekonstituirane raztopine izvlecite iz vial(-e) z injekcijsko brizgo. Zavržite neuporabljen del, ki ostane v viali(-ah).
- Za zmanjšanje penjenja v infuzijsko vrečo iz polivinilklorida, poliolefina (polipropilena in/ali polietilena) ali etilen-vinilacetata počasi vbrižgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine. Vsebine ne stresajte.
- Po potrebi prilagodite količino v infuzijski vreči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite koncentracijo od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml. Uporabiti je dovoljeno le injekcijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ker stabilnost rekonstituiranega zdravila ni bila ugotovljena z drugimi raztopinami na osnovi infuzije.
- Če infuzijske vreče z razredčeno raztopino ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku zaščiteno pred svetlobo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 ur. Ne zamrzujte. Razredčeno raztopino, shranjeno v hladilniku, je treba infundirati ogreto na sobno temperaturo do 25 °C v 8 urah (vključno s časom infundiranja).

Dajanje

- Zdravilo Trodelvy se daje v obliki intravenske infuzije. Vrečo za infundiranje zaščitite pred svetlobo. Med infundiranjem bolniku je treba infuzijsko vrečo pokriti, dokler odmerjanje ni končano. Med infundiranjem ni potrebe po pokrivanju cevi za infundiranje ali uporabi cevi za zaščito pred svetlobo.
- Uporabite lahko črpalko za infundiranje.
- Zdravila Trodelvy ne mešajte in ne dajajte v obliki infuzije skupaj z drugimi zdravili.
- Po končanem infundiranju intravensko linijo sperite z 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1592/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trodelvy 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
sacituzumab govitekan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s praškom vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: 2-(*N*-morfolino)etansulfonska kislina (MES), polisorbat 80, trehaloza dihidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

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.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1592/001

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 NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Trodelvy 200 mg prašek za koncentrat
sacituzumab govitekan
za i.v. 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

200 mg
10 mg/ml po rekonstituciji

6. DRUGI PODATKI

citotoksično

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Trodelvy 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje sacituzumab govitekan

▼ 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 prejmete 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 ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. 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 Trodelvy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Trodelvy
3. Kako boste dobili zdravilo Trodelvy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trodelvy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Trodelvy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Trodelvy je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino sacituzumab govitekan. En del zdravila je monoklonsko protitelo, ki se specifično pritrdi na beljakovino, imenovano Trop-2, na površini nekaterih celice raka na dojki. Drugi aktiven del zdravila Trodelvy je SN-38, snov, ki lahko uniči rakave celice. Ko se zdravilo pritrdi na rakave celice, SN-38 vstopi v rakave celice in jih uniči, s čimer pomaga pri boju proti raku.

Zdravilo Trodelvy se uporablja za zdravljenje vrste raka dojke pri odraslih, ki se imenuje trojno negativni rak dojke (TNBC - *Triple Negative Breast Cancer*). Zdravilo Trodelvy se lahko uporablja le po tem, ko so bolniki poskusili vsaj dve drugi vrsti zdravljenj raka, vključno z vsaj enim zdravljenjem lokalno napredovalega raka ali raka z metastazami.

Zdravilo Trodelvy se uporablja za zdravljenje vrste raka dojke pri odraslih, ki se imenuje rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje (HR+) in negativen na receptor za človeški epidermalni rastni faktor 2 (HER2-). Zdravilo Trodelvy se sme uporabljati šele po tem, ko so bolniki poskusili zdravljenje, ki vključuje hormonsko zdravljenje raka in vsaj dve dodatni zdravljenji lokalno napredovalega raka ali raka z metastazami.

Zdravilo se uporablja, kadar raka ni mogoče odstraniti s kirurškim posegom, ker se je rak razširil na področja zunaj dojke (lokalno napredovanje) ali na druga mesta v telesu (metastaziran rak).

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Trodelvy ali glede tega, zakaj vam je bilo predpisano to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Trodelvy

Zdravila Trodelvy **ne smete dobiti**, če ste **alergični na sacituzumab govitekan** ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravilo Trodelvy se daje v obliki kapalne infuzije v veno. Pri nekaterih ljudeh se lahko razvijejo reakcije, povezane z infuzijo, ki so lahko hude ali smrtno. **Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če imate katerega koli od naslednjih znakov in simptomov **reakcij, povezanih z infundiranjem**:

- srbenje,
- nenaden izbruh oteklih, blede rdečih izboklin ali oblog (plakov) na koži,
- zvišana telesna temperatura,
- nenadno hudo tresenje, ki ga spremlja občutek mrazenja,
- pretirano znojenje,
- težave z dihanjem in piskajoče dihanje,
- bolečine v prsnem košu, neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije).

Za lajšanje simptomov vam bo zdravnik morda pred zdravilom Trodelvy dal določena zdravila. Med vsakim infundiranjem in 30 minut po njem vas bodo pozorno spremljali glede znakov in simptomov reakcij, povezanih z infundiranjem. Zdravnik bo hitrost infundiranja upočasnil ali infundiranje ustavil, če se pojavi resna reakcija, povezana z infundiranjem.

Nevtropenija

To zdravilo lahko povzroči nevtropenijo, stanje, pri katerem je v krvi premalo nevtrofilcev (vrsta belih krvnih celic), kar poveča tveganje za okužbe. Te okužbe so lahko hude, smrtno nevarne in lahko povzročijo smrt. **Poiščite nujno medicinsko pomoč**, če imate naslednje znake in simptome **nevtropenije ali okužb**:

- zvišana telesna temperatura (temperatura 38,5 °C ali več),
- mrzlica ali znojenje,
- vneto žrelo, razjede v ustih ali zobobol,
- bolečine v trebuhu,
- bolečine v bližini anusa,
- bolečine ali skelenje pri uriniranju ali pogostejše uriniranje,
- driska ali razjede okoli anusa,
- kašelj ali kratka sapa.

Zdravnik vam bo odvzel vzorce krvi za spremljanje ravni nevtrofilcev v krvi. Zdravila Trodelvy vam ne bodo dali, če je število nevtrofilcev na 1. ali 8. dan katerega koli cikla zdravljenja pod določeno ravni.

Zdravnik bo prilagodil količino zdravila, ki ga prejmete, če imate hudo nevtropenijo.

Driska

Poiščite nujno medicinsko pomoč, če se med prejemanjem zdravila Trodelvy pojavijo znaki **hude driske**.

Zdravljenje z zdravilom Trodelvy bo morda prestavljeno, dokler se driska ne izboljša. Za zdravljenje driske boste prejeli loperamid, če nimate okužbe. Po potrebi boste dobili tudi tekočino.

Zdravnik vam bo morda predpisal tudi zdravila, kot je atropin, za lajšanje želodčnih krčev, driske in prekomerne slin v ustih pred naslednjim infundiranjem zdravila.

Driska lahko povzroči dehidracijo in nenadno poškodbo ledvic. Če opazite temno obarvan urin ali zmanjšano količino urina, se posvetujte z zdravnikom.

Siljenje na bruhanje in bruhanje

To zdravilo lahko povzroči siljenje na bruhanje in bruhanje. Če imate med jemanjem zdravila Trodelvy hudo **siljenje na bruhanje in bruhanje, poiščite nujno medicinsko pomoč**. Zdravnik vam bo pred terapijo proti raku in med infuzijami dal določena zdravila za lajšanje siljenja na bruhanje in bruhanja. Zdravila Trodelvy **ne boste prejeli**, če **imate hudo siljenje na bruhanje in bruhanje**; zdravilo Trodelvy boste prejeli šele, ko bodo ti simptomi obvladani.

Bolniki, ki imajo gen UGT1A1*28

Pri nekaterih bolnikih se lahko zaradi genetske zasnove določeni neželeni učinki pojavijo pogosteje. Če imate gen UGT1A1*28, telo počasneje razgrajuje zdravilo. To pomeni, da obstaja večja verjetnost, da se bodo pojavili nekateri neželeni učinki (kot so nevtropenija, z zvišano telesno temperaturo ali brez nje in nizka raven rdečih krvnih celic (anemija)), kot pri bolnikih, ki tega gena nimajo. Te bolnike bo zdravnik skrbno spremljal.

Pred dajanjem zdravila Trodelvy se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate težave z jetri,
- imate težave z ledvicami,
- ste ženska v rodni dobi (glejte »Nosečnost«, »Kontracepcija pri moških in ženskah« in »Dojenje«),
- jemljete zdravila za zdravljenje drugih bolezni (glejte »Druga zdravila in zdravilo Trodelvy«),
- ste imeli v preteklosti kakršne koli težave po infundiranju.

Med jemanjem zdravila Trodelvy vas bo zdravnik pozorno spremljal glede neželenih učinkov. Če dobite kakršne koli resne neželene učinke, vam bo zdravnik morda predpisal druga zdravila za zdravljenje teh neželenih učinkov, spremenil količino zdravila, ki jo boste prejeli, ali pa popolnoma ukinil dajanje zdravila Trodelvy.

Za seznam vseh možnih neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Trodelvy, glejte poglavje 4.

Otroci in mladostniki

Zdravila Trodelvy se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker podatkov o delovanju za to starostno skupino ni.

Druga zdravila in zdravilo Trodelvy

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati **katero koli drugo zdravilo**. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Trodelvy in lahko zvišajo raven učinkovine zdravila Trodelvy v krvi in s tem povečajo tveganje za neželene učinke. Ta zdravila so:

- **propofol**, ki se daje kot anestetik pri operacijah,
- **ketokonazol**, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb,
- **inhibitorje tirozin kinaze**, ki se uporabljajo za zdravljenje raka (zdravila, ki se končajo na -nib).

Nekatera zdravila lahko znižajo raven učinkovine zdravila Trodelvy v krvi in s tem zmanjšajo njegove učinke:

- **karbamazepin** ali **fenitoin**, ki se uporabljata za zdravljenje epilepsije,
- **rifampicin**, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze,
- **ritonavir** ali **tipranavir**, ki se uporabljata za zdravljenje virusa HIV.

Nosečnost

Zdravilo Trodelvy **se ne sme uporabljati** med nosečnostjo, saj lahko škoduje otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, to takoj povejte zdravniku.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z zdravilom Trodelvy in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Trodelvy uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški, ki imajo partnerko, ki lahko zanosí, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Trodelvy uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Trodelvy in še 1 mesec po zadnjem odmerku **ne smete dojiti**. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko in ali lahko vpliva na otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Trodelvy lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev, lahko ste npr. omotični ali utrujeni. Zato morate biti pri vožnji, uporabi orodij ali upravljanju strojev po prejemu zdravila Trodelvy previdni.

3. Kako boste dobili zdravilo Trodelvy

Zdravilo Trodelvy vam bo dal le zdravnik ali medicinska sestra z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku.

Pomembno je, da zdravnik ali medicinska sestra, ki skrbi za vas, s krvno preiskavo pred začetkom zdravljenja potrdi, da to zdravilo lahko prejmete.

Zdravila, ki jih boste prejeli, preden boste dobili zdravilo Trodelvy

Preden boste prejeli zdravilo Trodelvy, boste prejeli nekaj zdravil, ki bodo pomagala ustaviti reakcije, povezane z infundiranjem, ter siljenje na bruhanje in bruhanje. Zdravnik se bo odločil, katera zdravila boste morda potrebovali in koliko jih boste vzeli.

Koliko zdravila Trodelvy boste dobili

Zdravljenje raka se ponavlja v 21-dnevni (3-tedenski) cikli. Priporočeni odmerek zdravila Trodelvy je **10 mg za en kg vaše telesne mase** na začetku vsakega cikla (1. dan vsakega cikla) in nato spet čez en teden (8. dan vsakega cikla).

Kako boste zdravilo dobili

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta zdravilo dala z intravensko infuzijo (kapalno infuzijo v veno).

Prvo infundiranje: prvo infundiranje zdravila bo trajalo 3 ure.

Drugo in naslednja infundiranja: druga infundiranja bodo trajala od 1 do 2 uri, če bo prvo infundiranje potekalo brez posebnosti.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta spremljala med infundiranjem in še 30 minut po vsakem infundiranju glede znakov in simptomov reakcij, povezanih z infundiranjem.

Reakcije, povezane z infundiranjem

Zdravnik bo upočasnil hitrost infundiranja vašega zdravila, če se vam pojavi reakcija, povezana z infundiranjem. Če reakcija, povezana z infundiranjem, ogroža vaše življenje, bo dajanje zdravila ustavljeno. Glejte poglavje 2.

Odmerek zdravila, če se pojavijo nekateri neželeni učinki

Zdravnik vam bo morda odmerek spremenil ali odmerjanje prekinil, če se pojavijo nekateri neželeni učinki. Glejte poglavje 4.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Trodelvy, kot bi smeli

Ker vam infuzijo daje zdravnik ali drugo ustrezno usposobljeno osebje, preveliko odmerjanje ni verjetno. Če boste nenamerno dobili preveč zdravila, vas bo zdravnik spremljal in vas po potrebi dodatno zdravil.

Če izpustite odmerek zdravila Trodelvy

Če ste na termin pozabili priti ali ste ga zamudili, pokličite zdravnika ali center za zdravljenje, da se čim prej dogovorite za nov termin. Ne čakajte na naslednji načrtovani termin. Za popolno učinkovitost zdravljenja je zelo pomembno, da ne zamudite odmerka.

Če ste prenehali dobivati zdravilo Trodelvy

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

Zdravljenje raka dojke z zdravilom Trodelvy običajno zahteva več terapij. Število infuzij, ki jih boste prejeli, je odvisno od tega, kako se odzivате na zdravljenje. Zato morate še naprej prejemati zdravilo Trodelvy, tudi če opazite izboljšanje simptomov in dokler se zdravnik ne odloči, da je treba zdravilo Trodelvy prekiniti. Če se zdravljenje prekine prezgodaj, se lahko simptomi vrnejo.

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.

Resni neželeni učinki

Poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih zelo pogostih resnih neželenih učinkov (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- **majhno število belih krvnih celic (nevtropenija)**, kar lahko povzroči naslednje znake in simptome:
 - zvišana telesna temperatura, kar pomeni telesno temperaturo 38,5 °C ali več: to se imenuje febrilna neutropenija,
 - mrzlica ali znojenje,
 - boleče žrelo, razjede v ustih ali zobobol,
 - bolečine v trebuhu,
 - bolečine v bližini anusa (zadnjika) ali razjede okoli anusa,
 - bolečine ali sklenje pri uriniranju ali pogosto uriniranje,
 - driska,
 - kašelj ali kratka sapa.
- **Driska** (tudi brez drugih znakov)
- **Preobčutljivostne reakcije (vključno z reakcijami, povezanimi z infundiranjem)**, kar lahko povzroči naslednje znake in simptome:
 - otekline ustnice, jezik, oči, žrelo ali obraz,
 - otekel ali izbočen, srbeč, rdeč kožni izpuščaj,
 - izbruh oteklih, blede rdečih izboklin ali oblog (plakov) na koži, ki se pojavijo nenadoma,
 - zvišana telesna temperatura,

- nenadni pojav hudega tresenja, ki ga spremlja občutek mrazenja,
- pretirano znojenje,
- piskajoče dihanje, tiščanje v prsnem košu ali žrelu, zasoplost, omotica, občutek omedlevice, zadihanost,
- bolečine v prsnem košu, neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije).

- **Občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje**

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Če postane kateri koli od teh neželenih učinkov hud ali resen, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (*pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*)

- sklenje med uriniranjem in pogosta ter nujna potreba po uriniranju,
- kašelj, boleče žrelo, izcedek iz nosu, glavobol in kihanje,
- premalo število rdečih krvnih celic (anemija),
- majhno število belih krvnih celic (limfocitov ali levkocitov),
- izguba apetita,
- nizka raven kalija ali magnezija v krvi,
- težave s spanjem,
- občutek vrtoglavice,
- zasoplost,
- zaprtost, bolečine v trebuhu,
- izpadanje las, izpuščaji, splošna srbečica,
- bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih,
- utrujenost.

Pogosti (*pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*)

- tresenje, vročina, splošno nelagodje, bleda ali obarvana koža, težko dihanje zaradi okužbe krvi z bakterijami (sepsa),
- okužba pljuč (pljučnica),
- zamašen nos, bolečina obraza, piskajoče dihanje,
- sunkovit kašelj, ki lahko povzroči izkašljevanje bistrega, rumeno-sivega ali zelenega izmečka,
- gripi podobni simptomi, herpetična okužba v ustih,
- nizko število krvnih ploščic, kar lahko povzroči krvavitev ali modrice (trombocitopenija),
- visoka raven glukoze,
- zmanjšana količina vode v telesu,
- nizka raven fosfata, kalcija ali natrija v krvi,
- tesnoba,
- spremenjeno okušanje,
- nizek krvni tlak,
- krvavitev iz nosu; refleks kašlja, ki ga sproži kapljanje sluzi na hrbtni strani žrela,
- vnetje tankega in debelega črevesa (kolitis),
- vneta in boleča usta, bolečine v zgornjem delu trebuha, refluks, napihnjen želodec,
- potemnela koža, aknam podobne težave s kožo, suha koža,
- mišične bolečine v prsnem košu, mišični krči (spazmi),
- kri v urinu, preveč beljakovin v urinu,
- mrzlica,
- hujšanje,
- zvišana raven encimov, imenovanih alkalna fosfataza ali laktat dehidrogenaza, nenormalni izvidi krvnih preiskav, povezanih s strjevanjem krvi.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje tankega črevesa (enteritis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. 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 Trodelvy

Zdravilo Trodelvy bodo zdravstveni delavci shranili v bolnišnici ali kliniki, kjer boste prejeli zdravljenje. Podrobnosti shranjevanja so:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Če se rekonstituirana ali razredčena infuzijska vreča z razredčeno raztopino ne uporabi takoj, se lahko do 24 ur shrani v hladilniku (2 °C–8 °C), zaščiteno pred svetlobo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je rekonstituirana raztopina motna ali ima spremenjeno barvo.

Zdravilo Trodelvy je citotoksično zdravilo. Upoštevati morate zadevne posebne postopke ravnanja in odstranjevanja.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Trodelvy:

- Učinkovina je sacituzumab govitekan. Ena viala praška vsebuje 200 mg sacituzumaba govitekana. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 10 mg sacituzumaba govitekana.
- Druge sestavine so 2-(N-morfolino)etansulfonska kislina (MES), polisorbit 80 in trehaloza dihidrat.

Izgled zdravila Trodelvy in vsebina pakiranja

Zdravilo je belkast do rumenkast prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, na voljo v stekleni viali. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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 GmbH
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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Trodelvy je citotoksično zdravilo. Upoštevati je treba zadevne posebne postopke ravnanja in odstranjevanja.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj.

Rekonstitucija

- Zahtevani odmerek (mg) zdravila Trodelvy izračunajte na podlagi bolnikove telesne mase na začetku vsakega cikla zdravljenja (ali pogosteje, če se je bolnikova telesna masa od prejšnjega dajanja spremenila za več kot 10 %).
- Potrebno število vial segrejte na sobno temperaturo (od 20 °C do 25 °C).
- V vsako vialo s sterilno brizgo počasi injicirajte 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Nastane koncentracija 10 mg/ml.
- Viale nežno obračajte in pustite do 15 minut, da se zdravilo raztopi. Ne stresajte. Pred dajanjem zdravilo s prostim očesom preverite glede delcev in spremembe barve. Raztopina mora biti brez vidnih delcev, bistra in rumena. Pripravljene raztopine ne uporabljajte, če je motna ali ima spremenjeno barvo.
- Uporabite takoj za pripravo razredčene raztopine za infundiranje.

Redčenje

- Potrebno količino pripravljene raztopine za pridobitev ustreznega odmerka izračunajte glede na bolnikovo telesno maso.
- Določite končno količino raztopine za infundiranje, da dobite ustrezen odmerek v razponu koncentracije sacituzumaba govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Iz končne infuzijske vreče odstranite in zavržite količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, ki je enaka potrebni količini rekonstituirane raztopine.
- Izračunano količino rekonstituirane raztopine izvlecite iz vial(-e) z injekcijsko brizgo. Zavržite neuporabljen del, ki ostane v viali(-ah).
- Za zmanjšanje penjenja v infuzijsko vrečo iz polivinilklorida, poliolefina (polipropilena in/ali polietilena) ali etilen-vinilacetata počasi vbrizgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine. Vsebine ne stresajte.
- Po potrebi prilagodite količino v infuzijski vreči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da dobite koncentracijo od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml. Uporabiti je dovoljeno le injekcijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %), ker stabilnost rekonstituiranega zdravila ni bila ugotovljena z drugimi raztopinami na osnovi infuzije.
- Če infuzijske vreče z razredčeno raztopino ne uporabite takoj, jo lahko shranite v hladilniku zaščiteno pred svetlobo pri temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 ur. Ne zamrzujte. Razredčeno

raztopino, shranjeno v hladilniku, je treba infundirati ogreto na sobno temperaturo do 25 °C v 8 urah (vključno s časom infundiranja).

Dajanje

- Zdravilo Trodelvy se daje v obliki intravenske infuzije. Vrečo za infundiranje zaščitite pred svetlobo.
- Med infundiranjem bolniku je treba infuzijsko vrečo pokriti, dokler odmerjanje ni končano. Med infundiranjem ni potrebe po pokrivanju cevi za infundiranje ali uporabi cevi za zaščito pred svetlobo.
- Uporabite lahko črpalko za infundiranje.
- Zdravila Trodelvy ne mešajte in ne dajajte v obliki infuzije skupaj z drugimi zdravili.
- Po končanem infundiranju intravensko linijo sperite z 20 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O ZAHTEVKU ZA ENOLETNO TRŽNO ZAŠČITO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **enoletni tržni zaščiti**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je pregledal podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je upošteval določbe člena 14(11) Uredbe (ES) št. 726/2004, in meni, da nova terapevtska indikacija prinaša pomembno klinično korist v primerjavi z obstoječimi terapijami, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.