

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trodelvy 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu.

Sacytuzumab gowitekan jest koniugatem przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC) skierowanym przeciwko Trop-2. Sacytuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (hRS7 IgG1κ), które rozpoznaje Trop-2. Mała cząsteczka, SN-38, jest inhibitorem topoizomerazy I, który kowalencyjnie łączy się z przeciwciałem za pomocą łącznika hydrolizowalnego. Około 7–8 cząsteczek SN-38 łączy się z każdą cząsteczką przeciwciała.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Proszek o barwie białawej do żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trodelvy stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Trodelvy może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych i podawany w warunkach dostępności sprzętu do resuscytacji.

Dawkowanie

Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Leczenie zapobiegawcze

Przed podaniem każdej dawki sacytuzumabu gowitekanu zaleca się leczenie mające na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki w razie wystąpienia reakcji związanych z infuzją

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu gowitekanu należy zmniejszyć lub przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją, które zagrażają życiu, należy całkowicie zaprzestać podawania sacytuzumabu gowitekanu (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych

Modyfikacje dawki w ramach leczenia działań niepożądanych sacytuzumabu gowitekanu podano w tabeli 1. Dawki sacytuzumabu gowitekanu nie należy ponownie zwiększać po jej zmniejszeniu w związku z wystąpieniem działań niepożądanych.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Wystąpienie	Modyfikacja dawki
Ciężka neutropenia		
Neutropenia stopnia 4. ≥ 7 dni LUB Gorączka neutropeniczna stopnia 3. (bezwzględna liczba neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$ oraz gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$) LUB W momencie zaplanowanego leczenia neutropenia stopnia 3.–4., która opóźnia podanie dawki od 2 do 3 tygodni w celu uzyskania stopnia ≤ 1 .	Pierwsze	Podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> , GCSF)
	Drugie	Zmniejszenie dawki o 25%
	Trzecie	Zmniejszenie dawki o 50%
	Czwarte	Przerwanie leczenia
W momencie zaplanowanego leczenia neutropenia stopnia 3.–4., która opóźnia podanie dawki o więcej niż 3 tygodnie w celu uzyskania stopnia ≤ 1 .	Pierwsze	Przerwanie leczenia
Ciężka toksyczność nieneutropeniczna		
Niehematologiczna toksyczność stopnia 4. o dowolnym czasie trwania LUB Nudności, wymioty lub biegunka dowolnego stopnia 3.–4. w związku z terapią, które nie są leczone lekami przeciwwymiotnymi ani przeciwbiegunkowymi LUB Inna niehematologiczna toksyczność stopnia 3.–4. utrzymująca się > 48 godzin pomimo optymalnego leczenia medycznego, LUB W momencie zaplanowanego leczenia nieneutropeniczna hematologiczna lub niehematologiczna toksyczność stopnia 3.–4., która opóźnia podanie dawki od 2 do 3 tygodni w celu uzyskania ≤ 1 . stopnia.	Pierwsze	Zmniejszenie dawki o 25%
	Drugie	Zmniejszenie dawki o 50%
	Trzecie	Przerwanie leczenia
W przypadku wystąpienia nieneutropenicznej hematologicznej lub niehematologicznej toksyczności stopnia 3.–4., nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.–4., które nie ustępują do stopnia ≤ 1 . w ciągu 3 tygodni	Pierwsze	Przerwanie leczenia

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące sacytuzumabu gowitekanu pochodzące od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu gowitekanu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ górnej

graniczy normy (GGN) oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)/aminotransferazy alaninowej (AlAT) < 3 GGN].

Nie określono bezpieczeństwa stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi > 1,5 GGN lub w przypadku aktywności AspAT lub AlAT > 3 GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby, lub aktywności AspAT lub AlAT > 5 GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby. Należy unikać stosowania sacytuzumabu gowitekanu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w przypadku podawania sacytuzumabu gowitekanu pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek [klirens kreatyniny (CrCl) ≤ 15 ml/min].

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sacytuzumabu gowitekanu u dzieci i młodzieży wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Sacytuzumab gowitekan jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt ten należy podawać w infuzji dożylniej, nie wolno go podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Pierwsza infuzja: infuzję należy podawać przez 3 godziny.

Kolejne infuzje: infuzję należy podawać w czasie od 1 do 2 godzin, jeśli wcześniejsze infuzje były tolerowane.

Pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji związanych z infuzją podczas każdej infuzji oraz przez co najmniej 30 minut po zakończeniu każdej infuzji (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Neutropenia

Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką lub zagrażającą życiu neutropenię (patrz punkt 4.8). Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać, jeśli bezwzględna liczba neutrofili wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofili wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu. W związku z tym w trakcie leczenia zaleca się monitorowanie morfologii krwi pacjenta zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku gorączki neutropeniczej. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii może

być konieczne leczenie czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów oraz zmiana dawkowania (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

Biegunka

Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką biegunkę (patrz punkt 4.8). Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku biegunki stopnia 3.–4. w czasie zaplanowanego leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wówczas, gdy biegunka ustąpi do stopnia ≤ 1 . (patrz punkt 4.2 oraz 4.8). W momencie wystąpienia biegunki i jeśli nie można wskazać przyczyny zakaźnej, należy rozpocząć leczenie loperamidem. Można również dodatkowo zastosować środki wspomagające (np. terapię zastępczą płynami i elektrolitami) według wskazań klinicznych.

Pacjenci, u których występuje nadmierna cholinergiczna odpowiedź na leczenie sacytuzumabem gowitekanem (np. skurcze żołądka, biegunka, ślinotok, itp.) mogą otrzymać odpowiednie leczenie (np. atropinę) w kolejnych cyklach leczenia sacytuzumabem gowitekanem.

Nadwrażliwość

Sacytuzumab gowitekan może powodować ciężką oraz zagrażającą życiu nadwrażliwość (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych sacytuzumabu gowitekanu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznych i w związku z tym stosowanie sacytuzumabu gowitekanu jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na sacytuzumab gowitekan (patrz punkt 4.3).

U pacjentów otrzymujących sacytuzumab gowitekan przed podaniem infuzji zaleca się zastosowanie premedykacji, w tym podanie leków przeciwgorączkowych, leków blokujących receptory H_1 oraz H_2 lub kortykosteroidów (np. 50 mg hydrokortyzonu lub odpowiednika podanego doustnie lub dożylnie). Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem reakcji związanych z infuzją podczas każdej infuzji sacytuzumabu gowitekanu oraz przez co najmniej 30 minut po zakończeniu każdej infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, szybkość infuzji sacytuzumabu gowitekanu należy zmniejszyć lub należy przerwać infuzję. W przypadku wystąpienia zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją, należy trwale zaprzestać podawania sacytuzumabu gowitekanu (patrz punkt 4.2).

Nudności i wymioty

Sacytuzumab gowitekan działa wymiotnie (patrz punkt 4.8). W celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (CINV) zaleca się zastosowanie zapobiegawczego leczenia przeciwwymiotnego w postaci dwóch lub trzech produktów leczniczych [np. deksametazonu z antagonistą receptora 5-hydroksytryptaminy 3 (5-HT₃) lub antagonisty receptora neurokininy 1 (NK-1) oraz innych produktów leczniczych, jak wskazano].

Sacytuzumabu gowitekanu nie należy podawać w przypadku wystąpienia nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.–4. w momencie zaplanowanego podania leczenia, a leczenie należy kontynuować wyłącznie wraz z podawaniem środków wspomagających, gdy nudności lub wymioty ustąpią do stopnia ≤ 1 . (patrz punkt 4.2). Można również dodatkowo zastosować leki przeciwwymiotne oraz inne środki wspomagające według wskazań klinicznych. Wszyscy pacjenci powinni otrzymać produkty lecznicze, które mogą stosować w domu, z dokładnymi instrukcjami dotyczącymi zapobiegania oraz leczenia nudności i wymiotów.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (ang. *uridine diphosphate-glucuronosyl transferase*, UGT1A1)

SN-38 (mała część cząsteczki sacytuzumabu gowitekanu) jest metabolizowana za pośrednictwem transferazy urydynowo-difosfoglukuronianowej (UGT1A1). Genetyczne odmiany genu UGT1A1, takie jak allel UGT1A1*28, prowadzą do zmniejszonej aktywności enzymatycznej UGT1A1. Pacjenci, którzy są homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28, są potencjalnie narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii, gorączki neutropenicznej i niedokrwistości oraz mogą

być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych po rozpoczęciu leczenia sacytuzumabem gowitekanem (patrz punkt 4.8). Około 20% populacji rasy czarnej, 10% populacji rasy białej oraz 2% populacji wschodnio-azjatyckiej jest homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28. W niektórych populacjach mogą być obecne allele o zmniejszonej aktywności, inne niż UGT1A1*28. Pacjentów ze znaną zmniejszoną aktywnością UGT1A1 należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych. Jeśli brak danych, określenie aktywności UGT1A1 nie jest konieczne, ponieważ postępowanie w przypadku działań niepożądanych, w tym modyfikacja zalecanej dawki, będzie takie samo dla wszystkich pacjentów.

Toksyczność dla zarodka i płodu

Ze względu na mechanizm działania sacytuzumab gowitekan może powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Sacytuzumab gowitekan zawiera genotoksyczny składnik SN-38 i działa na szybko dzielące się komórki. Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia sacytuzumabem gowitekanem należy zweryfikować czy kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.6).

Sód

Ten produkt leczniczy będzie następnie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód (patrz punkt 6.6) i należy to rozważyć w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi w ciągu doby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Oczekuje się, że inhibitory lub induktory UGT1A1 odpowiednio zwiększą lub zmniejszą ekspozycję na SN-38.

Inhibitory UGT1A1

Jednoczesne podawanie sacytuzumabu gowitekanu z inhibitorami UGT1A1 może zwiększać częstość występowania działań niepożądanych wskutek potencjalnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących inhibitory UGT1A1 [np. propofol, ketokonazol, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR)].

Induktory UGT1A1

Ekspozycja na SN-38 może ulec znaczącemu zmniejszeniu u pacjentów przyjmujących jednocześnie induktory enzymu UGT1A1. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów otrzymujących induktory UGT1A1 (np. karbamazepinę, fenytoinę, ryfampicynę, rytonawir, typranawir).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn oraz kobiet

W trakcie leczenia i co najmniej przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

W trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania sacytuzumabu gowitekanu u kobiet w ciąży. Jednakże, ze względu na mechanizm działania sacytuzumab gowitekan może powodować teratogenność i (lub) śmiertelność zarodka i płodu, jeśli zostanie podany w okresie ciąży. Sacytuzumab gowitekan zawiera genotoksyczny składnik SN-38 i działa na szybko dzielące się komórki.

Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia sacytuzumabem gowitekanem.

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia sacytuzumabem gowitekanem należy zweryfikować czy kobieta nie jest w ciąży.

Kobiety, które zajądą w ciążę, muszą niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sacytuzumab gowitekan lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/niemowląt. W trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki sacytuzumabu gowitekanu należy zaprzestać karmienia piersią.

Płodność

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach sacytuzumab gowitekan może wpływać negatywnie na płodność u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3). Nie ma dostępnych danych pochodzących od ludzi dotyczących wpływu sacytuzumabu gowitekanu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sacytuzumab gowitekan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, np. zawroty głowy, zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: biegunka (64,5%), nudności (64,2%), neutropenia (64,2%), zmęczenie (52,5%), łysienie (44,3%), niedokrwistość (43,2%), wymioty (38,0%), zaparcia (36,3%), zmniejszone łaknienie (28,1%), kaszel (22,7%) oraz ból brzucha (20,8%).

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem to: gorączka neutropeniczna (4,5%) oraz biegunka (3,6%).

Najczęściej występujące działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: neutropenia (49,5%), leukopenia (12,0%), biegunka (10,7%), niedokrwistość (10,1%), gorączka neutropeniczna (6,6%), zmęczenie (5,2%), hipofosfatemia (5,2%), nudności (4,1%) oraz wymioty (3,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu opracowano na podstawie zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych z udziałem 366 pacjentów, którzy otrzymywali sacytuzumab gowitekan w dawce 10 mg/kg mc. w leczeniu TNBC. Mediana czasu ekspozycji na sacytuzumab gowitekan w tym zbiorze danych wyniosła 4,9 miesiąca.

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu. Częstość występowania działań niepożądanych jest oparta na częstości występowania zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny, przy czym pewien odsetek działań niepożądanych

mógł wystąpić z innej przyczyny niż stosowanie sacytuzumabu gowitekanu, na przykład z powodu choroby, stosowania innych produktów leczniczych lub przyczyny niepowiązanej. Nasilenie działań niepożądanych leku oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), definiowanych jako: stopień 1. = łagodne, stopień 2. = umiarkowane, stopień 3. = ciężkie, stopień 4. = zagrażające życiu oraz 5. = zgon.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania nasilenia.

Tabela 2: Zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia Częstość	Wszystkie stopnie nasilenia (%) n=366	Stopień nasilenia ≥ 3 (%) n=366
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	15,3	1,1
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	13,1	0,3
Zapalenie płuc	Często	5,2	3,3
Zapalenie nosogardła	Często	5,2	0,0
Zapalenie zatok	Często	4,4	0,0
Zapalenie oskrzeli	Często	3,8	0,3
Grypa	Często	2,5	0,5
Opryszczka jamy ustnej	Często	2,5	0,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Neutropenia	Bardzo często	64,2	49,5
Niedokrwistość	Bardzo często	43,2	10,1
Leukopenia	Bardzo często	19,4	12,0
Limfopenia	Bardzo często	10,9	2,5
Gorączka neutropeniczna	Często	6,6	6,6
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość ¹	Bardzo często	36,6	1,9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	28,1	1,4
Hipokaliemia	Bardzo często	16,7	2,5
Hipomagnezemia	Bardzo często	15,0	0,3
Hiperglikemia	Bardzo często	11,7	1,6
Hipofosfatemia	Często	8,7	5,2
Hipokalcemia	Często	7,1	0,8
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenna	Bardzo często	11,7	0,0
Lęk	Często	6,3	0,3
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Bardzo często	19,4	0,8
Zawroty głowy	Bardzo często	13,7	0,0
Zaburzenia smaku	Często	9,0	0,0

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia Częstość	Wszystkie stopnie nasilenia (%) n=366	Stopień nasilenia ≥ 3 (%) n=366
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	Bardzo często	22,7	0,0
Wodnisty wyciek z nosa	Często	6,6	0,0
Niedrożność nosa	Często	6,0	0,0
Krwawienie z nosa	Często	5,2	0,0
Duszność wysiłkowa	Często	4,1	0,0
Kaszel produktywny	Często	3,8	0,0
Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych	Często	2,7	0,0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	64,5	10,7
Nudności	Bardzo często	64,2	4,1
Wymioty	Bardzo często	38,0	3,0
Zaparcia	Bardzo często	36,3	0,5
Ból brzucha	Bardzo często	20,8	2,2
Zapalenie jamy ustnej	Często	9,6	0,8
Ból w nadbrzuszu	Często	6,8	0,3
Choroba refluksowa przełyku	Często	5,7	0,0
Wzdęcie	Często	5,5	0,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Łysienie	Bardzo często	44,3	0,0
Wysypka	Bardzo często	15,8	1,1
Świąd	Bardzo często	12,0	0,0
Suchość skóry	Często	9,0	0,0
Wysypka plamisto-grudkowa	Często	6,8	0,0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Bardzo często	18,3	0,8
Ból stawów	Bardzo często	13,7	0,3
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Często	6,3	0,0
Skurcze mięśni	Często	5,2	0,0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Dyzuria	Często	4,4	0,3
Krwiomocz	Często	2,7	0,3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Bardzo często	52,5	5,2
Ból	Często	7,1	0,8
Dreszcze	Często	5,5	0,0
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	10,1	0,0
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często	8,5	1,4
Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	Często	4,1	0,5

1: Przypadki nadwrażliwości zgłaszano do zakończenia dnia po podaniu leku. Należą do nich zdarzenia zakodowane w ramach poniższych preferowanych terminów: duszność, niedociśnienie, nagłe zaczerwienienie skóry, rumień, dyskomfort w klatce piersiowej, świszczący oddech, obrzęk, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, owrzodzenie jamy ustnej, złuszczenie skóry, obrzęk języka, ucisk w gardle.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Mediana czasu do wystąpienia neutropenii po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia wynosiła 15 dni. Mediana czasu trwania neutropenii wynosiła 8 dni.

Neutropenia wystąpiła u 64,2% (235/366) pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem, przy czym neutropenia stopnia 3.–4. wystąpiła u 49,5% pacjentów. Neutropenia była przyczyną zmniejszenia dawki u 6,3% (23/366) pacjentów.

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 6,6% (24/366) pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem. Gorączka neutropeniczna była przyczyną zmniejszenia dawki u 1,9% (7/366) pacjentów.

Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Częstość występowania neutropenii stopnia 3.–4. wyniosła 57% (40/70) u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28, 47% (115/246) u pacjentów heterozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 oraz 45% (117/261) u pacjentów homozygotycznych pod względem dzikiego typu allelu. Częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia 3.–4. wyniosła 19% (13/70) u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28, 4% (10/246) u pacjentów heterozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 oraz 4% (10/261) u pacjentów homozygotycznych pod względem dzikiego typu allelu. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3.–4. wyniosła 24% (17/70) u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28, 8% (20/246) u pacjentów heterozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 oraz 10% (26/261) u pacjentów homozygotycznych pod względem dzikiego typu allelu.

Biegunka

Mediana czasu do wystąpienia biegunki po rozpoczęciu pierwszego cyklu leczenia wyniosła 13 dni. Mediana czasu trwania biegunki wynosiła 8 dni.

Biegunka wystąpiła u 64,5% (236/366) pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 10,7% (39/366) pacjentów. U jednego z 366 pacjentów (< 1%) przerwano leczenie z powodu biegunki. Neutropeniczne zapalenie okrężnicy wystąpiło u < 1% (1/366) pacjentów.

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości zgłaszane do zakończenia dnia po podaniu dawki wystąpiły u 36,6% (134/366) pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem. Nadwrażliwość stopnia 3. i wyższego wystąpiła u 1,9% (7/366) pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem. Częstość występowania reakcji nadwrażliwości prowadzących do całkowitego zaprzestania stosowania sacytuzumabu gowitekanu wynosiła 0,3% (1/366).

Immunogenność

Dostępne dane są ograniczone. W związku z tym nie można wyciągnąć wniosków dotyczących wpływu przeciwciał przeciwciekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADAs) pojawiających się w trakcie leczenia na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania sacytuzumabu gowitekanu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowanie dawek wynoszących maksymalnie 18 mg/kg mc. (około 1,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc.) prowadziło do większej częstości występowania ciężkiej neutropenii.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych, w szczególności ciężkiej neutropenii, oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L01FX17.

Mechanizm działania

Sacytuzumab gowitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoizomerazą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania sacytuzumabu gowitekanu oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 ASCENT (IMMU-132-05) z udziałem 529 pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), u których nastąpił nawrót choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach (brak górnej granicy) w związku z rakiem piersi. Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa w przypadku bardziej ograniczonej choroby kwalifikowała się jako jeden z wymaganych uprzednich schematów, jeśli nastąpił rozwój nieoperacyjnej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby w okresie 12 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni taksanem na adjuwantowym, neoadjuwantowym lub zaawansowanym stadium choroby, chyba że mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali taksanów. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. *poly-ADP ribose polymerase*, PARP) były dopuszczone jako jedna z dwóch wcześniejszych chemioterapii w przypadku pacjentów z udokumentowaną mutacją BRCA1/BRCA2 linii zarodkowej.

Pacjentów zrandomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej sacytuzumab gowitekan w dawce 10 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniu 1. oraz dniu 8. 21-dniowego cyklu leczenia lub do grupy otrzymującej schemat leczenia wybrany przez lekarza (ang. *Treatment of Physician's Choice*, TPC), którego dawkowanie ustalano na podstawie powierzchni ciała oraz zgodnie z zatwierdzoną informacją o produkcie. TPC określał badacz przed randomizacją, wybierając jeden z poniższych jednokomórkowych schematów leczenia: erybulina (n=139), kapecytabina (n=33), gemcytabina (n=38) lub winorelbina (chyba, że u pacjenta występowała neuropatia stopnia ≥ 2 , n=52). Do badania kwalifikowali się pacjenci ze stabilnymi przerzutami do mózgu (wcześniej leczeni, bez progresji choroby, nieprzyjmujący przeciwdrgawkowych produktów leczniczych oraz przyjmujący stałą dawkę kortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie). Przeprowadzenie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu określenia obecności przerzutów do mózgu było wymagane wyłącznie u pacjentów z rozpoznanymi lub podejrzanymi przerzutami do mózgu. Z badania wyłączeni byli pacjenci z rozpoznanym zespołem Gilberta, chorobą wyłącznie kości, potwierdzoną niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca, aktywną przewlekłą zapalną chorobą jelit lub perforacją przewodu pokarmowego, zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, pacjenci, którzy w okresie 30 dni otrzymali żywą szczepionkę lub którzy wcześniej przyjmowali irynotekan.

Pacjenci byli leczeni do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) u pacjentów bez przerzutów do mózgu w punkcie początkowym

(tj. ang. *brain metastases negative population*, BMNeg) mierzony przez zaślepioną, niezależną, scentralizowaną grupę ekspertów (ang. *blinded, independent, centralised review*, BICR) radiologii dokonującą oceny z wykorzystaniem kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS według BICR dla łącznej populacji, w tym wszystkich pacjentów z przerzutami i bez przerzutów do mózgu, całkowitym czasem przeżycia (ang. *overall survival*, OS), odsetkiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oraz czasem trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR).

Analiza pierwotna obejmowała 235 pacjentów z BMNeg w grupie przyjmującej sacytuzumab gowitekan oraz 233 pacjentów z BMNeg w grupie otrzymującej TPC. Analiza ogólnej populacji obejmowała 267 pacjentów w grupie przyjmującej sacytuzumab gowitekan oraz 262 pacjentów w grupie otrzymującej TPC.

Charakterystyka demograficzna oraz charakterystyka w punkcie początkowym ogólnej populacji (n=529) była następująca: mediana wieku 54 lata (zakres: od 27 do 82 lat) oraz 81% w wieku < 65 lat; 99,6% stanowiły kobiety; 79% stanowiła rasa biała; 12% stanowiła rasa czarna; mediana liczby wcześniejszych terapii systemowych wynosiła 4; 69% pacjentów otrzymało wcześniej od 2 do 3 chemioterapii; 31% otrzymało wcześniej > 3 chemioterapie; 42% pacjentów miało przerzuty do wątroby; 12% miało przerzuty do mózgu obecnie lub w wywiadzie; u 8% potwierdzono mutację BRCA1/BRCA2, status BRCA był znany dla 339 pacjentów. W momencie włączenia do badania u wszystkich pacjentów stan sprawności w skali ECOG był równy 0 (43%) lub 1 (57%). Mediana czasu od rozpoznania stadium 4. do momentu włączenia do badania wyniosła 16,2 miesiąca (zakres: od -0,4 do 202,9 miesiąca). Najczęściej stosowanymi wcześniejszymi schematami chemioterapii były: cyklofosfamid (83%), antracyklina (83%), w tym doksorubicyna (53%), paklitaksel (78%), karboplatyna (65%), kapecytabina (67%), gemcytabina (36%), docetaksel (35%) oraz erybulina (33%). Łącznie 29% pacjentów otrzymywało wcześniej terapię PD-1/PD-L1. 13% pacjentów w grupie otrzymującej sacytuzumab gowitekan w ogólnej populacji otrzymało wcześniej wyłącznie 1 linię terapii systemowej w związku z przerzutami.

Wyniki skuteczności w populacji pacjentów z BMNeg wykazały statystycznie istotną poprawę w grupie otrzymującej sacytuzumab gowitekan w stosunku do grupy otrzymującej TPC w zakresie PFS oraz OS przy współczynniku ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszącym odpowiednio 0,41 (n=468; 95% CI: 0,32; 0,52; wartość p: < 0,0001) oraz 0,48 (n=468; 95% CI: 0,38; 0,59; wartość p: < 0,0001). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w porównaniu z 1,7 miesiąca, natomiast mediana OS wyniosła 12,1 miesiąca w porównaniu z 6,7 miesiąca, odpowiednio u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem i TPC.

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej były zgodne z wynikami w populacji z BMNeg we wcześniej zdefiniowanej analizie końcowej (data odcięcia 11 marca 2020 r.) i zostały podsumowane w tabeli 3.

Tabela 3: Punkty końcowe dotyczące skuteczności (populacja ogólna) – wcześniej zdefiniowana analiza końcowa

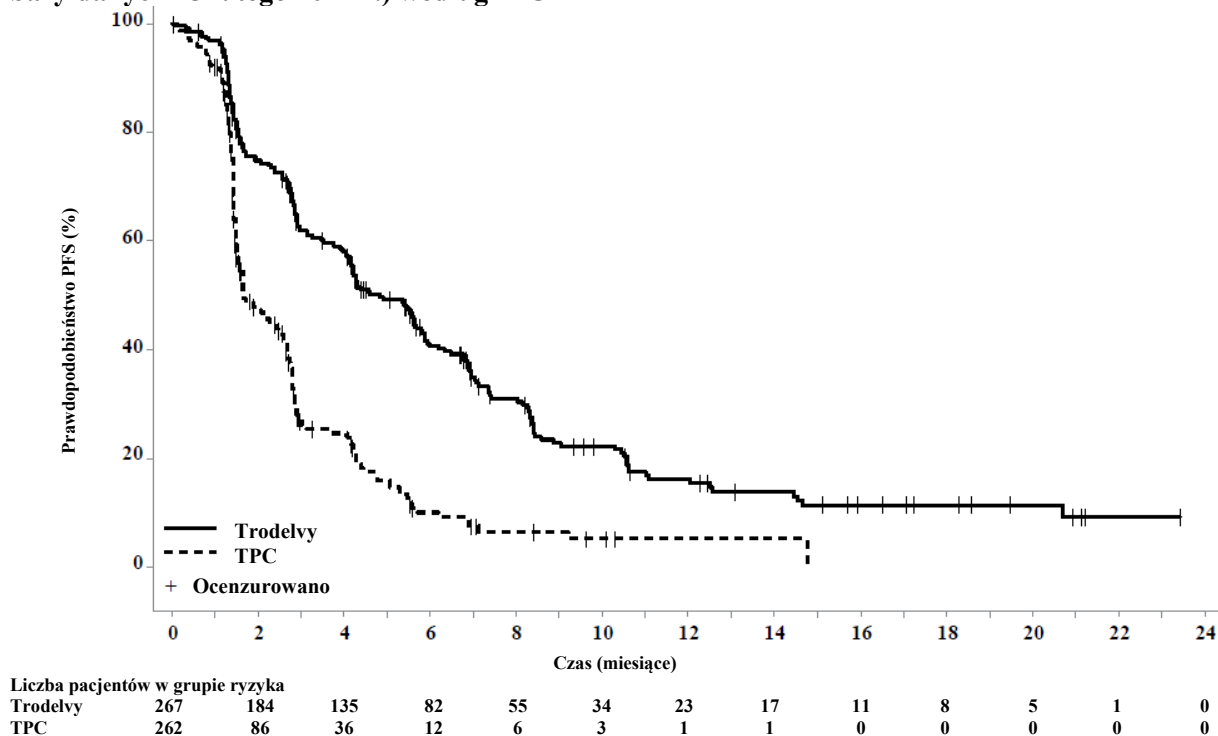
	Wcześniej zdefiniowana analiza końcowa (data odcięcia 11 marca 2020 r.)	
	Sacytuzumab gowitekan n=267	Schemat leczenia wybrany przez lekarza (TPC) n=262
Czas przeżycia bez progresji choroby¹		
Liczba zdarzeń (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,43 (0,35; 0,54)	
wartość p ²	< 0,0001	

	Wcześniej zdefiniowana analiza końcowa (data odcięcia 11 marca 2020 r.)	
	Sacytuzumab gowitekan n=267	Schemat leczenia wybrany przez lekarza (TPC) n=262
Całkowity czas przeżycia		
Liczba zgonów (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,51 (0,41; 0,62)	
wartość p ²	< 0,0001	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)		
Liczba pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (%)	83 (31)	11 (4)
Iloraz szans (95% CI)	10,99 (5,66; 21,36)	
wartość p ³	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita, n (%)	10 (4)	2 (1)
Odpowiedź częściowa, n (%)	73 (27)	9 (3)
Czas trwania odpowiedzi (DOR)		
Mediana DOR w miesiącach (95% CI)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; NE)

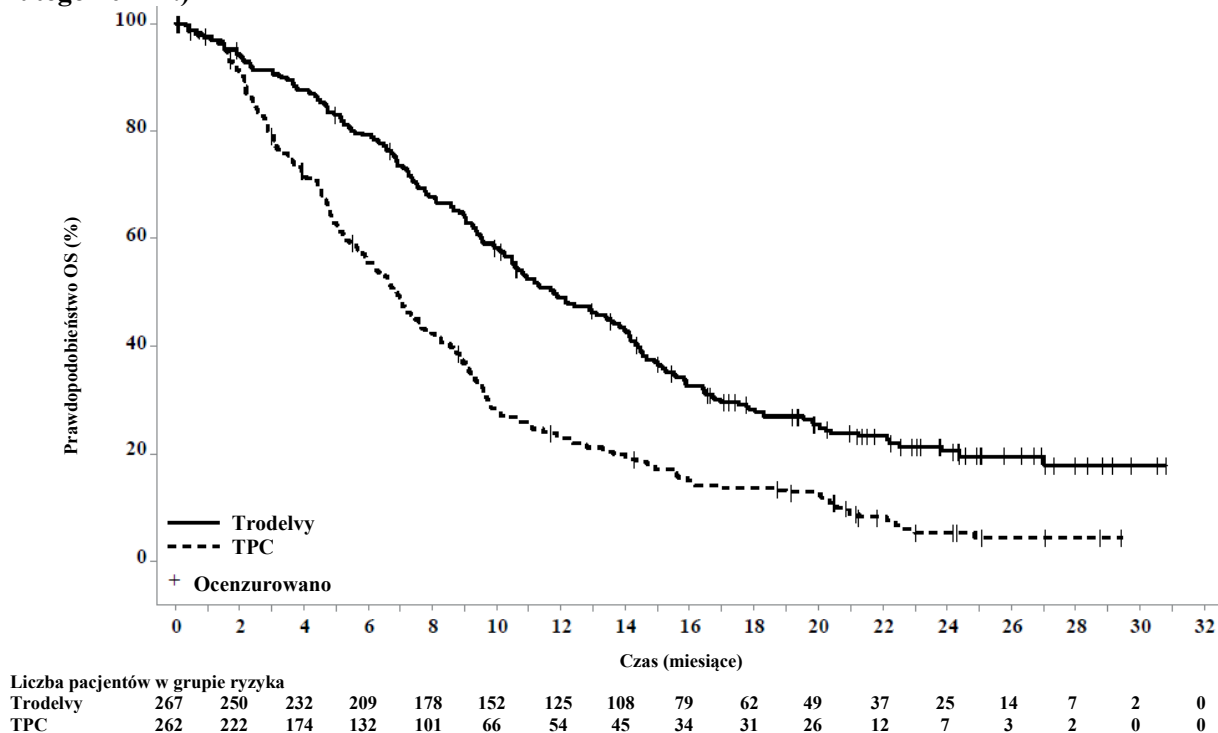
- 1 PFS zdefiniowano jako okres od daty randomizacji do daty pierwszej progresji choroby potwierdzonej w badaniu radiologicznym lub do zgonu wskutek dowolnej przyczyny, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi wcześniej.
 - 2 Stratyfikowany test log-rank dostosowany do czynników stratyfikacji: liczby wcześniejszych chemioterapii, obecności rozpoznanych przerzutów do mózgu w momencie włączenia do badania oraz obszaru.
 - 3 Na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszela.
- CI = przedział ufności

W zaktualizowanej analizie skuteczności (końcowe zamknięcie bazy danych 25 lutego 2021 r.) wyniki były zgodne z wcześniej zdefiniowaną analizą końcową. Mediana PFS według BICR wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 1,7 miesiąca, odpowiednio u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem i TPC (HR równy 0,41; 95% CI: 0,33; 0,52). Mediana OS wyniosła odpowiednio 11,8 miesiąca w porównaniu z 6,9 miesiąca (HR równy 0,51; 95% CI: 0,42; 0,63). Krzywe Kaplana-Meiera dla zaktualizowanego PFS według BICR i OS przedstawiono na rysunkach 1 i 2.

Rysunek 1: Czas przeżycia wolny od progresji choroby (populacja ogólna, końcowe zamknięcie bazy danych 25 lutego 2021 r.) według BICR



Rysunek 2: Całkowity czas przeżycia (populacja ogólna, końcowe zamknięcie bazy danych 25 lutego 2021 r.)



Analiza podgrup

W analizach podgrup poprawa w zakresie PFS oraz OS u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z pacjentami leczonymi TPC była spójna w poszczególnych podgrupach pacjentów niezależnie od wieku, rasy, statusu BRCA, liczby wcześniejszych terapii systemowych ogółem (2 oraz > 2, 2–3 oraz > 3) oraz w przypadku przerzutów (1 oraz > 1), wcześniejszej terapii antracykliną lub PD-L1 oraz przerzutów do wątroby.

Przerzuty do mózgu

Analiza eksploracyjna PFS oraz OS u pacjentów wcześniej leczonych ze stabilnymi przerzutami do mózgu wykazała stratyfikowany HR wynoszący odpowiednio 0,65 (n=61; 95% CI: 0,35; 1,22) oraz 0,87 (n=61, 95% CI: 0,47, 1,63). Mediana PFS u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem oraz u pacjentów leczonych TPC wyniosła odpowiednio 2,8 miesiąca w porównaniu z 1,6 miesiąca, natomiast mediana OS odpowiednio 6,8 miesiąca w porównaniu z 7,5 miesiąca.

Ekspresja Trop-2

Dodatkowe analizy podgrup przeprowadzono w celu oceny skuteczności według poziomów ekspresji Trop-2 w obrębie guza, a wyniki były spójne w obrębie różnych zastosowanych metod obliczeniowych. U pacjentów z małym stężeniem Trop-2 określonym za pomocą błonowego współczynnika H (ang. *H-score*) według kwartyli wykazano korzyści z leczenia sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z TPC zarówno dla PFS (HR równy 0,64; 95% CI: 0,37; 1,11), jak i dla OS (HR równy 0,71; 95% CI: 0,42; 1,21).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań sacytuzumabu gowitekanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę sacytuzumabu gowitekanu oraz SN-38 w surowicy oceniano w badaniu IMMU-132-05 w populacji pacjentów z mTNBC, którzy otrzymywali sacytuzumab gowitekan w monoterapii w dawce 10 mg/kg mc. Parametry farmakokinetyczne (PK) sacytuzumabu gowitekanu oraz wolnego SN-38 przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie średnich wartości parametrów PK (CV%) sacytuzumabu gowitekanu oraz wolnego SN-38

	Sacytuzumab gowitekan	Wolny SN-38
C_{max} [ng/ml]	240 000 (22,2%)	90,6 (65,0%)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 340 000 (23,7%)	2730 (41,1%)

C_{max} : maksymalne stężenie w osoczu

AUC_{0-168} : pole pod krzywą stężenia w osoczu przez 168 godzin

Dystrybucja

Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych objętość dystrybucji sacytuzumabu gowitekanu w kompartmentcie centralnym wyniosła 2,96 l.

Eliminacja

Średni okres półtrwania sacytuzumabu gowitekanu oraz wolnego SN-38 wyniosła odpowiednio 15,3 godzin oraz 19,7 godzin. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetycznych klirens sacytuzumabu gowitekanu wynosi 0,14 l/h.

Metabolizm

Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu sacytuzumabu gowitekanu. SN-38 (mała część cząsteczki sacytuzumabu gowitekanu) jest metabolizowana przez UGT1A1.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem (n=527) nie wykazały wpływu wieku, rasy ani łagodnych zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę sacytuzumabu gowitekanu.

Zaburzenia czynności nerek

Wiadomo, że wydalanie przez nerki w minimalnym stopniu przyczynia się do wydalania SN-38, małej części cząsteczki sacytuzumabu gowitekanu. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek ($\text{CrCl} \leq 15 \text{ ml/min}$).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na sacytuzumab gowitekan u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny \leq GGN oraz aktywność AspAT $>$ GGN, lub stężenie bilirubiny od $> 1,0$ do $< 1,5$ GGN oraz AspAT w dowolnej aktywności; $n=59$) jest podobna do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny lub aktywność AspAT $<$ GGN; $n=191$). Ekspozycja na sacytuzumab gowitekan u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest znana. Ekspozycja na SN-38 może być zwiększona u tych pacjentów w związku ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

SN-38 wykazywał działanie klastogenne w teście mikrojądrowym *in vitro* przeprowadzanym na komórkach ssaków z zastosowaniem komórek jajnika chomika chińskiego i nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji bakterii (Amesa) *in vitro*.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków krabożernych dożylnie podanie sacytuzumabu gowitekanu w dawkach $\geq 60 \text{ mg/kg mc.}$ (1,9 razy większych od dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 10 mg/kg mc. przy użyciu skalowania allometrycznego masy ciała) powodowało zanik endometrium, krwotok maciczny, zwiększoną atrezię pęcherzyków jajnikowych oraz zanik komórek nabłonka pochwy.

Dane niekliniczne dotyczące nowej substancji pomocniczej, kwasu 2-(*N*-morfolino)-etanosulfonowego (ang. 2-(*N-morpholino*)ethane sulfonic acid, MES), wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas 2-(*N*-morfolino)-etanosulfonowy (MES)
Polisorbat 80 (E433)
Trehaloza dwuwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rekonstytucji

Roztwór po rekonstytucji należy natychmiast zużyć do przygotowania rozcieńczonego roztworu do infuzji. Jeśli nie zostanie natychmiast zużyty, worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór

można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny, chroniąc przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po rekonstytucji i rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 50 ml, z korkiem z elastomeru butylowego i zabezpieczona kapsłem aluminiowym typu *flip-off*, zawierająca 200 mg sacytuzumabu gowitekanu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Trodelvy jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Należy stosować się do obowiązujących, specjalnych procedur dotyczących postępowania i utylizacji.

Rekonstytucja

- Obliczyć wymaganą dawkę (mg) produktu Trodelvy na podstawie masy ciała pacjenta na początku każdego cyklu leczenia (lub częściej, jeśli masa ciała pacjenta zmieniła się o więcej niż 10% od poprzedniego podania).
- Pozostawić wymaganą liczbę fiolek do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 20°C do 25°C).
- Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 20 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do każdej fiolki. Otrzymane w ten sposób stężenie będzie wynosiło 10 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkami i pozostawić do rozpuszczenia proszku przez maksymalnie 15 minut. Nie wstrząsać. Przed podaniem produkt należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i odbarwień. Roztwór powinien być wolny od widocznych cząstek, przezroczysty i o żółtym zabarwieniu. Nie stosować roztworu po rekonstytucji, jeśli jest zmętniały lub odbarwiony.
- Użyć natychmiast do przygotowania rozcieńczonego roztworu do infuzji.

Rozcieńczenie

- Obliczyć wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu, niezbędną do uzyskania właściwej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta.
- Określić końcową objętość roztworu do infuzji w celu podania odpowiedniej dawki sacytuzumabu gowitekanu o stężeniu w zakresie od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Pobrać oraz usunąć objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z końcowego worka do infuzji, która jest równoważna wymaganej objętości zrekonstruowanego roztworu.
- Pobrać obliczoną objętość zrekonstruowanego roztworu z fiolki (fiolek) za pomocą strzykawki. Usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości znajdujące się w fiolce (fiolkach).
- W celu zminimalizowania pienienia powoli wstrzykiwać wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu do worka do infuzji wykonanego z polichlorku winylu, polipropylenu lub kopolimeru etylenu/propylenu. Nie wstrząsać.

- Jeśli to konieczne, dostosować objętość w worku do infuzji według potrzeby, dodając 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia w zakresie od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml (całkowita objętość nie powinna przekraczać 500 ml). Należy stosować wyłącznie 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, ponieważ nie określono stabilności zrekonstruowanego produktu w innych roztworach stosowanych do infuzji.
- W przypadku pacjentów, których masa ciała przekracza 170 kg, całkowitą dawkę produktu Trodelvy należy podzielić na równe części pomiędzy dwa worki do infuzji o pojemności 500 ml i podawać kolejno przez 3 godziny podczas pierwszej infuzji oraz przez 1–2 godziny podczas kolejnych infuzji.
- Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać. Przechowywany w lodówce rozcieńczony roztwór należy podać w temperaturze pokojowej do 25°C w ciągu 8 godzin (wliczając czas infuzji).

Podawanie

- Worek do infuzji należy przykryć podczas podawania pacjentowi aż do zakończenia podawania. Nie ma konieczności przykrywania przewodów infuzyjnych ani stosowania przewodów chroniących przed światłem podczas infuzji.
- Produkt Trodelvy należy podać w infuzji dożylniej. Worek do infuzji należy chronić przed światłem.
- Można zastosować pompę infuzyjną.
- Nie wolno mieszać produktu Trodelvy ani podawać w infuzji z innymi produktami leczniczymi.
- Po zakończeniu infuzji linię infuzyjną należy przepłukać 20 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1592/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Trodely 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
sacytuzumab gowitekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas 2-(N-morfolino)-etanosulfonowy (MES), polisorbat 80, trehaloza dwuwodna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1592/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Trodelvy 200 mg proszek do sporządzania koncentratu
sacytuzumab gowitekan
Podanie iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg

10 mg/ml po rekonstytucji

6. INNE

Cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Trodelvy 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji sacytuzumab gowitekan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarcie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trodelvy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Trodelvy
3. Jak podawany jest lek Trodelvy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trodelvy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trodelvy i w jakim celu się go stosuje

Trodelvy jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną sacytuzumab gowitekan. Jedną część leku to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się specyficznie z białkiem na powierzchni komórek raka piersi o nazwie Trop-2. Drugą aktywną częścią leku Trodelvy jest SN-38 – substancja, która zabija komórki nowotworowe. Gdy lek przyłączy się do komórek nowotworowych, SN-38 przenika do nich i zabija je, pomagając tym samym w walce z nowotworem.

Lek Trodelvy jest stosowany w leczeniu typu raka piersi u dorosłych pacjentów zwanego potrójnie ujemnym rakiem piersi.

Lek ten stosuje się, gdy nie ma możliwości operacyjnego usunięcia nowotworu, ponieważ rozprzestrzenił się na obszary poza piersią (miejscowo zaawansowany) lub do innych miejsc w organizmie (przerzuty). Lek Trodelvy należy stosować wyłącznie u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa inne schematy leczenia w związku z nowotworem, w tym co najmniej jeden z nich w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nowotworze.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych z działaniem leku Trodelvy lub zapytaniem, dlaczego został on przepisany pacjentowi, należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Trodelvy

Leku Trodelvy nie wolno podawać, jeśli pacjent ma uczulenie na sacytuzumab gowitekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może mieć alergię, powinien zasięgnąć porady lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje związane z infuzją

Lek Trodelvy jest podawany w infuzji dożylniej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu. **Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących przedmiotowych lub podmiotowych objawów **reakcji związanych z infuzją**:

- swędzenie
- nagłe pojawienie się spuchniętych, bladoczerwonych grudek lub placków (bąbli) na skórze
- gorączka
- nagłe wystąpienie silnych dreszczy, którym towarzyszy uczucie zimna
- nadmierne pocenie się
- trudności w oddychaniu oraz świszczący oddech
- ból w klatce piersiowej, kołatanie serca

Lekarz może podać pacjentowi leki przed podaniem leku Trodelvy, aby pomóc w złagodzeniu objawów. W trakcie każdej infuzji oraz przez 30 minut po jej zakończeniu pacjent będzie ściśle monitorowany pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją. Lekarz zmniejszy szybkość infuzji lub ją przerwie, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją.

Neutropenia

Ten lek może powodować neutropenię, stan w którym pacjent ma za mało neutrofili we krwi, co zwiększa ryzyko zakażeń. Zakażenia te mogą być ciężkie oraz zagrażające życiu. **Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących przedmiotowych lub podmiotowych objawów **neutropenii lub zakażeń**:

- gorączka (temperatura ciała 38,5°C lub wyższa)
- dreszcze lub pocenie się
- ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej lub ból zęba
- ból brzucha
- ból w okolicy odbytu
- ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu lub częstsze oddawanie moczu
- biegunka lub owrzodzenia wokół odbytu
- kaszel lub duszność

Lekarz pobierze próbki krwi w celu monitorowania liczby neutrofili we krwi pacjenta. Pacjent nie otrzyma leku Trodelvy, jeśli liczba neutrofili będzie poniżej określonego poziomu w dniu 1. oraz dniu 8. któregośkolwiek cyklu leczenia.

Lekarz dostosuje dawkę leku podawanego pacjentowi, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka neutropenia.

Biegunka

Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka w trakcie przyjmowania leku Trodelvy.

Leczenie lekiem Trodelvy zostanie odroczone do czasu ustąpienia biegunki. Pacjent otrzyma loperamid stosowany w leczeniu biegunki, o ile nie będzie u niego występowało zakażenie. Jeśli będzie konieczne, pacjent będzie również otrzymywał płyny.

Przed kolejną infuzją lekarz może również podać takie leki, jak atropina, aby złagodzić skurcze żołądka, biegunkę oraz nadmierne wytwarzanie śliny w jamie ustnej.

Nudności i wymioty

Ten lek może powodować nudności i wymioty. **Należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli u pacjenta wystąpią silne **nudności i wymioty** w trakcie stosowania leku Trodelvy. W celu złagodzenia nudności i wymiotów lekarz poda pacjentowi określone leki przed terapią przeciwnowotworową oraz pomiędzy poszczególnymi cyklami infuzji. Pacjent **nie otrzyma leku**

Trodelvy, jeśli **wystąpią u niego silne nudności i wymioty**, a lek Trodelvy zostanie podany tylko wtedy, gdy ustąpią objawy.

Pacjenci z genem UGT1A1*28

Niektórzy pacjenci są bardziej predysponowani do wystąpienia pewnych działań niepożądanych leku ze względu na swój genotyp. Jeśli pacjent ma gen UGT1A1*28, wówczas jego organizm wolniej rozkłada lek. Oznacza to, że u pacjenta istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia pewnych działań niepożądanych (takich jak neutropenia z gorączką lub bez gorączki oraz mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)) niż u osób, które nie mają tego genu. Tacy pacjenci będą pod ścisłą kontrolą lekarza.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Trodelvy należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek;
- pacjentka jest w wieku rozrodczym (patrz punkt „Ciąża”, „Antykoncepcja u mężczyzn oraz kobiet” i „Karmienie piersią”);
- pacjent przyjmuje leki w związku z innymi schorzeniami (patrz punkt „Lek Trodelvy a inne leki”);
- u pacjenta w przeszłości występowały jakiegokolwiek problemy po otrzymaniu infuzji.

Lekarz będzie ściśle monitorował pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania leku Trodelvy. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lekarz może podać pacjentowi inne leki stosowane w leczeniu tych działań niepożądanych, może zmienić dawkę leku Trodelvy lub całkowicie przerwać jego stosowanie.

W punkcie 4 zamieszczono zestawienie wszystkich możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Trodelvy.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Trodelvy dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Trodelvy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o **wszystkich lekach** przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Trodelvy i mogą zwiększać stężenie substancji czynnej leku Trodelvy we krwi pacjenta, zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Są to:

- **propofol** — podawany jako lek znieczulający podczas zabiegów chirurgicznych,
- **ketokonazol** — stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- **inhibitory kinazy tyrozynowej** — stosowane w leczeniu chorób nowotworowych (leki, których nazwa kończy się na „nib”),

Niektóre leki mogą zmniejszać stężenie substancji czynnej leku Trodelvy we krwi pacjenta, zmniejszając jego działanie:

- **karbamazepina** lub **fenytoina** — stosowane w leczeniu padaczki,
- **ryfampicyna** — stosowana w leczeniu gruźlicy,
- **rytonawir** lub **typranawir** — stosowane w leczeniu zakażenia HIV.

Ciąża

Leku Trodelvy **nie należy stosować** w okresie ciąży, ponieważ może być szkodliwy dla dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna bezzwłocznie poradzić się lekarza.

Antykoncepcja u mężczyzn oraz kobiet

W trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Trodelvy pacjentki, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

W trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Trodelvy mężczyźni mający partnerki, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia lekiem Trodelvy oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu jego ostatniej dawki. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka ludzkiego i może wywierać wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Trodelvy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, np. zawroty głowy, zmęczenie. W związku z tym po podaniu leku Trodelvy pacjent powinien zachować ostrożność w trakcie prowadzenia pojazdów, używania narzędzi oraz obsługiwania maszyn.

3. Jak podawany jest lek Trodelvy

Lek Trodelvy będzie podawany pacjentowi wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Ważne jest, aby lekarz lub pielęgniarka specjalizująca się w opiece nad pacjentem potwierdzili, że pacjent może przyjmować ten lek, wykonując badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia.

Leki podawane przed rozpoczęciem leczenia lekiem Trodelvy

Pacjent otrzyma konkretne leki przed podaniem leku Trodelvy w celu uniknięcia reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów. Lekarz zdecyduje, które leki i w jakiej dawce pacjent powinien przyjmować.

Dawka podawanego leku Trodelvy

Leczenie nowotworu powtarzane jest w 21-dniowych (3-tygodniowych) cyklach. Zalecana dawka leku Trodelvy to **10 mg na każdy kilogram masy ciała** na początku każdego cyklu (dzień 1. każdego cyklu) oraz ponownie tydzień później (dzień 8. każdego cyklu).

Sposób podawania leku

Lekarz lub pielęgniarka poda lek w infuzji dożylniej (kroplówka podawana do żyły).

Pierwsza infuzja: pacjent otrzyma pierwszą infuzję leku, która będzie podawana przez 3 godziny.

Druga i kolejne infuzje: pacjent otrzyma kolejne infuzje, które będą podawane od 1 do 2 godzin, jeśli podczas pierwszej infuzji nie wystąpiły działania niepożądane.

Lekarz lub pielęgniarka będą monitorować stan pacjenta w trakcie każdej infuzji i przez 30 minut po podaniu każdej infuzji pod kątem przedmiotowych oraz podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją.

Reakcje związane z infuzją

Lekarz zmniejszy szybkość infuzji leku, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją. Podawanie leku zostanie przerwane, jeśli reakcja związana z infuzją będzie zagrażała życiu. Patrz punkt 2.

Dawka leku w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych

Lekarz może zmienić dawkę leku lub przerwać jego podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane. Patrz punkt 4.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Trodelvy

Ponieważ infuzję podaje lekarz lub inna odpowiednio przeszkolona osoba z personelu medycznego, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent przypadkowo otrzyma zbyt dużą dawkę leku, lekarz będzie monitorował jego stan i jeśli w razie konieczności, wdroży odpowiednie leczenie.

Pominięcie dawki leku Trodelvy

Jeśli pacjent zapomni lub pominie wizytę, powinien bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub ośrodkiem medycznym w celu ustalenia nowego terminu wizyty. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej wizyty. W celu zapewnienia skuteczności leczenia bardzo ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Trodelvy

Nie należy przedwcześnie przerywać leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

Leczenie raka piersi lekiem Trodelvy zwykle wymaga podania wielu cykli. Liczba infuzji, które otrzyma pacjent, będzie zależała od jego odpowiedzi na leczenie. W związku z tym, pacjent powinien kontynuować przyjmowanie leku Trodelvy, nawet jeśli zaobserwuje u siebie ustąpienie objawów oraz do czasu, aż lekarz podejmie decyzję o przerwaniu stosowania leku Trodelvy. Jeśli leczenie zostanie przerwane zbyt wcześnie, objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy bezzwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z poniższych bardzo często występujących ciężkich działań niepożądanych (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- **Mała liczba białych krwinek (neutropenia)**, która może powodować poniższe objawy przedmiotowe i podmiotowe:
 - gorączkę, tj. temperaturę ciała wynoszącą 38,5°C lub wyższą: określa się to mianem gorączki neutropenicznej
 - dreszcze lub pocenie się
 - ból gardła, owrzodzenia w jamie ustnej lub ból zęba
 - ból brzucha
 - ból w okolicy odbytu lub owrzodzenia wokół odbytu
 - ból lub pieczenie w trakcie oddawania moczu lub częste oddawanie moczu
 - biegunkę
 - kaszel lub duszność
- **Biegunka** (nawet bez innych objawów)
- **Reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje związane z infuzją)**, które mogą powodować poniższe objawy przedmiotowe i podmiotowe:
 - obrzęk warg, języka, oczu, gardła lub twarzy
 - obrzęk lub uwypuklona, swędząca, czerwona wysypka skórna
 - nagłe pojawienie się spuchniętych, bladoczerwonych grudek lub placków (bąbli) na skórze

- gorączkę
- nagły atak silnych dreszczy, którym towarzyszy uczucie zimna
- nadmierne pocenie się
- świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub gardle, duszność, zawroty głowy, uczucie omdlenia, utrata tchu
- ból w klatce piersiowej, kołatanie serca

- **Nudności, wymioty**

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane wymieniono poniżej. Jeśli którekolwiek z nich stanie się ciężkie, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Bardzo często (*mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób*)

- uczucie pieczenia w trakcie oddawania moczu oraz częsta i nagła potrzeba oddawania moczu
- kaszel, ból gardła, katar, ból głowy oraz kichanie
- niedokrwistość
- mała liczba białych krwinek (limfocytów lub leukocytów)
- utrata apetytu
- małe stężenie potasu lub magnezu we krwi
- duże stężenie glukozy we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy
- zaparcia, ból brzucha
- utrata włosów, wysypka, uogólnione swędzenie
- ból pleców, bóle stawów
- zmęczenie
- utrata masy ciała

Często (*mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

- zapalenie płuc
- zatłoczony nos
- ból twarzy, świszczący oddech
- objawy grypopodobne, zakażenie wirusem opryszki w jamie ustnej
- małe stężenie fosforanów lub wapnia we krwi
- lęk
- zmiana smaku
- krwawienie z nosa, duszność w trakcie ćwiczeń, kaszel z flegmą
- stan zapalny lub owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, refluks, wzdęcia
- suchość skóry
- ból mięśni w klatce piersiowej, skurcze mięśni
- krew w moczu
- dreszcze
- zwiększona aktywność enzymu zwanego fosfatazą alkaliczną oraz nieprawidłowe wyniki badań krwi związanych z krzepnięciem

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trodelvy

Lek Trodelvy będzie przechowywany przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice, gdzie pacjent otrzyma leczenie. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania są następujące:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym oraz fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Po rekonstytucji i rozcieńczeniu, jeśli lek nie zostanie natychmiast zużyty, worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) przez maksymalnie 24 godziny, chroniąc przed światłem.
- Nie stosować tego leku, jeśli zrekonstruowany roztwór jest zmętniały lub zmienił barwę.

Lek Trodelvy jest lekiem cytotoksycznym. Należy przestrzegać obowiązujących procedur specjalnego postępowania i utylizacji.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trodelvy

- Substancją czynną leku jest sacytuzumab gowitekan. Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu.
- Pozostałe składniki leku to kwas 2-(N-morfolino)-etanosulfonowy (MES), polisorbat 80, trehaloza dwuwodna.

Jak wygląda lek Trodelvy i co zawiera opakowanie

Ten lek ma postać białawego do żółtawego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostarczanego w szklanej fiolce. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlandia

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt Trodelvy jest lekiem cytotoksycznym. Należy postępować zgodnie z obowiązującymi procedurami specjalnego postępowania i utylizacji.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej.

Rekonstytucja

- Obliczyć wymaganą dawkę (mg) produktu Trodelvy na podstawie masy ciała pacjenta na początku każdego cyklu leczenia (lub części, jeśli masa ciała pacjenta zmieniła się o więcej niż 10% od ostatniego podania).
- Pozostawić wymaganą liczbę fiolek do osiągnięcia temperatury pokojowej (od 20°C do 25°C).
- Za pomocą sterylnej strzykawki powoli wstrzyknąć 20 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań do każdej fiolek. Otrzymane w ten sposób stężenie będzie wynosiło 10 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkami i pozostawić do rozpuszczenia proszku przez maksymalnie 15 minut. Nie wstrząsać. Przed podaniem produkt należy obejrzeć, czy nie zawiera cząstek stałych i odbarwień. Roztwór powinien być wolny od widocznych cząstek, przezroczysty i o żółtym zabarwieniu. Nie stosować roztworu po rekonstytucji, jeśli jest zmętniały lub odbarwiony.
- Użyć natychmiast do przygotowania rozcieńczonego roztworu do infuzji.

Rozcieńczenie

- Obliczyć wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu, niezbędną do uzyskania właściwej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta.
- Określić końcową objętość roztworu do infuzji w celu podania odpowiedniej dawki sacytuzumabu gowitekanu o stężeniu w zakresie od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Pobrać oraz usunąć objętość 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań z końcowego worka do infuzji, która jest równoważna wymaganej objętości zrekonstruowanego roztworu.
- Pobrać obliczoną objętość zrekonstruowanego roztworu z fiolek (fiolek) za pomocą strzykawki. Usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości znajdujące się w fiole (fiolkach).
- W celu zminimalizowania pienienia powoli wstrzykiwać wymaganą objętość zrekonstruowanego roztworu do worka do infuzji wykonanego z polichlorku winylu, polipropylenu lub kopolimeru etylenu/propylenu. Nie wstrząsać.
- Jeśli to konieczne, dostosować objętość w worku do infuzji według potrzeby, dodając 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia w zakresie od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml (całkowita objętość nie powinna przekraczać 500 ml). Należy stosować wyłącznie 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, ponieważ nie określono stabilności zrekonstruowanego produktu w innych roztworach stosowanych do infuzji.
- W przypadku pacjentów, których masa ciała przekracza 170 kg, całkowitą dawkę produktu Trodelvy należy podzielić na równe części pomiędzy dwa worki do infuzji o pojemności 500 ml i podawać kolejno przez 3 godziny podczas pierwszej infuzji oraz przez 1–2 godziny podczas kolejnych infuzji.
- Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, worek do infuzji zawierający rozcieńczony roztwór można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 24 godziny, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać. Przechowywany w lodówce rozcieńczony roztwór należy podać w temperaturze pokojowej do 25°C w ciągu 8 godzin (wliczając czas infuzji).

Podawanie

- Worek do infuzji należy przykryć podczas podawania pacjentowi aż do zakończenia podawania. Nie ma konieczności przykrywania przewodów infuzyjnych ani stosowania przewodów chroniących przed światłem podczas infuzji.
- Produkt Trodelvy należy podać w infuzji dożylniej. Worek do infuzji należy chronić przed światłem.
- Można zastosować pompę infuzyjną.
- Nie wolno mieszać produktu Trodelvy ani podawać w infuzji z innymi produktami leczniczymi.
- Po zakończeniu infuzji linię infuzyjną należy przepłukać 20 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji sacytuzumab gowitekan, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących zapalenia płuc, pochodzących z badań klinicznych oraz prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między sacytuzumabem gowitekanem a zapaleniem płuc jest co najmniej uzasadniony. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających sacytuzumab gowitekan należy odpowiednio zmodyfikować.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji sacytuzumab gowitekan komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną sacytuzumab gowitekan pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.