**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana.
Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.

Sacituzumab govitekan je konjugat protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) usmjeren na glikoprotein Trop-2. Sacituzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (hRS7 IgG1κ) koje prepoznaje glikoprotein Trop-2. Mala molekula, SN-38, inhibitor je topoizomeraze I, koji se kovalentno veže za protutijelo putem spone koja se može hidrolizirati. Oko 7 do 8 molekula SN-38 veže se za jednu molekulu protutijela.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bjelkasti do žućkasti prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Trodelvy je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su primili dvije ili više prethodnih sistemskih terapija, uključujući najmanje jednu terapiju za uznapredovalu bolest (vidjeti dio 5.1).

Trodelvy je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim HER2-negativnim rakom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima (HR) koji su primili endokrinu terapiju i najmanje dvije dodatne sistemske terapije zbog uznapredovale bolesti (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Trodelvy smiju propisivati i primjenjivati u bolesnika samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni terapija protiv raka i mora se primjenjivati u okruženju u kojem je dostupna potpuna oprema za oživljavanje.

Doziranje

Preporučena doza sacituzumab govitekana je 10 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se putem intravenske infuzije jednom tjedno na 1. dan i 8. dan 21-dnevnog ciklusa liječenja. Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Preventivno liječenje

Prije svake doze sacituzumab govitekana preporučuje se liječenje u svrhu prevencije reakcija povezanih s infuzijom i prevencije mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4).

Profilaksa za neutropeniju

U bolesnika s povišenim rizikom od febrilne neutropenije potrebno je od prvog ciklusa razmotriti primarnu profilaksu s faktorom stimulacije kolonija granulocita (engl. *granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF) (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid primjene sacituzumab govitekana. Preporučeni raspored smanjivanja doze prikazan je u tablici 1, a preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava prikazane su u tablici 2. Doza sacituzumab govitekana ne smije se ponovno povećati nakon smanjenja doze zbog nuspojava.

**Tablica 1: Raspored smanjivanja doze**

| **Raspored smanjivanja doze** | **Razina doze** |
|---|---|
| Preporučena početna doza | 10 mg/kg |
| Prvo smanjenje doze | Smanjiti na 7,5 mg/kg |
| Drugo smanjenje doze | Smanjiti na 5 mg/kg |
| Potrebno dodatno smanjenje doze | Prekinuti liječenje |

**Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava**

| **Nuspojave** | **Težina** | **Prilagodba doze** |
|---|---|---|
| Neutropenija | • Neutropenija 3. – 4. stupnja (ABN < 1000/mm$^3$)<br>• Febrilna neutropenija 3. – 4. stupnja (ABN < 1000/mm$^3$) | • Prekinuti liječenje do oporavka na ≤ 1. stupanj (ABN ≥ 1500/mm$^3$) za dozu 1. dana ili 2. stupanj (ABN ≥ 1000/mm$^3$) za dozu 8. dana (vidjeti dio 4.4).<br>• Primijeniti G-CSF-a tijekom liječenja kako je klinički indicirano.<br>• Sa svakom naknadnom pojavom događaja febrilne neutropenije 3. – 4. stupnja ili naknadnom pojavom događaja produljene neutropenije 3. – 4. stupnja, smanjiti dozu za jednu razinu ili prekinuti liječenje u skladu s podacima iz tablice 1. |
| Mučnina/povraćanje/ proljev | • Liječenjem izazvani mučnina, povraćanje ili proljev 3. – 4. stupnja koji se ne mogu kontrolirati antiemeticima i antidijaroicima | • Prekinuti liječenje do oporavka na ≤ 1. stupanj (vidjeti dio 4.4).<br>• Sa svakom pojavom smanjiti dozu za jednu razinu ili prekinuti liječenje u skladu s podacima iz tablice 1. |
| Reakcije povezane s infuzijom | • Reakcije povezane s infuzijom 1. – 3. stupnja | • Smanjiti brzinu infuzije ili privremeno prekinuti infuziju sacituzumab govitekana |
| | • Reakcije povezane s infuzijom 4. stupnja | • Prekinuti liječenje |
| Druge toksičnosti | • Druge toksičnosti 3. – 4. stupnja bilo kojeg trajanja unatoč optimalnom medicinskom zbrinjavanju | • Prekinuti liječenje do oporavka na ≤ 1. stupanj.<br>• Sa svakom pojavom smanjiti dozu za jednu razinu ili prekinuti liječenje u skladu s podacima iz Tablice 1. |

Posebne populacije

*Starije osobe*
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika od ≥ 65 godina starosti. Podaci o primjeni sacituzumab govitekana u bolesnika od ≥ 75 godina starosti su ograničeni.

*Oštećenje funkcije jetre*
Nije potrebna prilagodba početne doze kada se sacituzumab govitekan primjenjuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin ≤ 1,5 puta gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST]/alanin aminotransferaza [ALT] < 3 GGN).

Sigurnost sacituzumab govitekana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena. Sacituzumab govitekan nije ispitivan u bolesnika s nečim od sljedećeg: vrijednostima bilirubina u serumu > 1,5 GGN ili AST-om ili ALT-om > 3 GGN u bolesnika bez metastaza na jetri ili AST-om ili ALT-om > 5 GGN u bolesnika s metastazama na jetri. U ovih bolesnika treba izbjegavati primjenu sacituzumab govitekana.

*Oštećenje funkcije bubrega*
Nije potrebna prilagodba početne doze kada se sacituzumab govitekan primjenjuje u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Sacituzumab govitekan nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (klirens kreatinina [engl. *Creatinine Clearance*, CrCl] < 15 ml/min).

*Pedijatrijska populacija*
Sigurnost i djelotvornost sacituzumab govitekana u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Sacituzumab govitekan namijenjen je samo za intravensku primjenu. Mora ga rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik s iskustvom u primjeni terapija protiv raka. Mora se primijeniti kao intravenska infuzija, a ne kao brza intravenska injekcija ili intravenski bolus.

Prva infuzija: infuziju treba primijeniti u trajanju od tri sata.

Naredne infuzije: infuziju treba primijeniti u trajanju od jednog do dva sata ako je bolesnik dobro podnio prethodne infuzije.

Bolesnike treba promatrati tijekom svake infuzije i najmanje 30 minuta nakon svake infuzije na pojavu znakova ili simptoma reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Neutropenija

Sacituzumab govitekan može izazvati tešku ili po život opasnu neutropeniju (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima sacituzumab govitekana opažene su infekcije sa smrtnim ishodom u neutropeničnih bolesnika, primarno u prva dva ciklusa liječenja.

Primarnu profilaksu s G-CSF-om potrebno je razmotriti od prvog ciklusa liječenja u bolesnika s povišenim rizikom od febrilne neutropenije, npr. u starijih bolesnika (osobito u dobi od 65 godina i starijih), bolesnika s neutropenijom u anamnezi, lošim funkcionalnim statusom, disfukcijom organa (uključujući bubrežnu, jetrenu ili kardiovaskularnu disfunkciju) ili višestrukim komorbiditetima. Potrebno je pratiti apsolutni broj neutrofila (ABN) tijekom liječenja.

Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je ABN ispod 1500/$mm^3$ 1. dana bilo kojeg ciklusa ili ako je broj neutrofila ispod 1000/$mm^3$ 8. dana bilo kojeg ciklusa. Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati u slučaju neutropenijske vrućice. Prilagodbe doze mogu biti potrebne u slučaju neutropenije ili febrilne neutropenije. Neutropeniju je potrebno liječiti G-CSF-om i razmotriti profilaksu u naknadnim ciklusima kako je klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Proljev

Sacituzumab govitekan može izazvati teški proljev (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima opaženo da je proljev doveo do dehidracije i posljedičnog akutnog oštećenja bubrega. Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je prisutan proljev 3. – 4. stupnja u planirano vrijeme liječenja i liječenje treba nastaviti samo kada se proljev smanji do ≤ 1. stupnja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Prilikom pojave proljeva, i ako se ne može utvrditi prisutnost infektivnog uzroka, treba započeti liječenje loperamidom. Mogu se uvesti i dodatne suportivne mjere (npr. nadomjestak tekućine i elektrolita) kako je klinički indicirano.

Bolesnici kod kojih se javi prekomjeran kolinergični odgovor na liječenje sacituzumab govitekanom (npr. grčevi u abdomenu, proljev, lučenje sline itd.) mogu primiti odgovarajuće liječenje (npr. atropin) za naredna liječenja sacituzumab govitekanom.

Preosjetljivost

Sacituzumab govitekan može izazvati tešku i po život opasnu preosjetljivost (vidjeti dio 4.8). Anafilaktičke reakcije zabilježene su u kliničkim ispitivanjima sa sacituzumab govitekanom te je uporaba sacituzumab govitekana kontraindicirana u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na sacituzumab govitekan (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika koji primaju sacituzumab govitekan preporučuje se liječenje prije infuzije, uključujući antipiretike, blokatore H1 i H2 receptora ili kortikosteroide (npr. 50 mg hidrokortizona ili ekvivalentna terapija, oralno ili intravenski). Bolesnike treba pozorno promatrati na pojavu reakcija povezanih s infuzijom tijekom svake primjene infuzije sacituzumab govitekana i najmanje 30 minuta nakon dovršetka primjene svake infuzije. Brzinu infuzije sacituzumab govitekana treba smanjiti ili privremeno prekinuti primjenu infuzije ako se kod bolesnika javi reakcija povezana s infuzijom. Sacituzumab govitekan treba trajno prekinuti u slučaju pojave po život opasnih reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.2).

Mučnina i povraćanje

Sacituzumab govitekan je emetogen (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preventivno liječenje antiemeticima koje uključuje dva ili tri lijeka (npr. deksametazon s antagonistom receptora 5-hidroksitriptamina 3 [5-HT3] ili antagonistom receptora neurokinina 1 [NK-1], kao i drugi indicirani lijekovi) za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom.

Sacituzumab govitekan ne smije se primjenjivati ako je prisutna mučnina 3. stupnja ili povraćanje 3. - 4. stupnja u planirano vrijeme liječenja i liječenje treba nastaviti samo uz dodatne suportivne mjere

kada se nuspojave smanje do ≤ 1. stupnja (vidjeti dio 4.2). Mogu se uvesti i dodatni antiemetici i druge suportivne mjere kako je klinički indicirano. Svim bolesnicima treba dati lijekove za uzimanje kod kuće uz jasne upute za prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja.

Primjena u bolesnika sa smanjenom aktivnošću UGT1A1

SN-38 (skupina male molekule sacituzumab govitekana) se metabolizira putem uridin difosfat-glukuronozil transferaze (UGT1A1). Genetske varijante gena UGT1A1 kao što je alel UGT1A1*28 dovode do smanjene aktivnosti enzima UGT1A1. Osobe koje su homozigotne na alel UGT1A1*28 izložene su povišenom riziku od neutropenije, febrilne neutropenije i anemije te povišenom riziku od drugih nuspojava nakon početka liječenja sacituzumab govitekanom (vidjeti dio 4.8). Približno 20 % crnaca, 10 % bijelaca i 2 % osoba istočnoazijskog porijekla je homozigotno na alel UGT1A1*28. U određenim populacijama mogu biti prisutni i drugi aleli osim UGT1A1*28 koji dovode do smanjene funkcije. Bolesnike kod kojih je poznato da imaju smanjenu aktivnost UGT1A1 treba pozorno nadzirati u pogledu nuspojava. Ako nije poznato, nije potrebno ispitivanje statusa UGT1A1 jer će liječenje nuspojava, uključujući prilagodbe preporučene doze, biti isto za sve bolesnike.

Embriofetalna toksičnost

Na osnovu mehanizma djelovanja, sacituzumab govitekan može izazvati teratogenost i/ili embriofetalnu smrtnost kada se primjenjuje u trudnica. Sacituzumab govitekan sadrži genotoksičnu komponentu, SN-38, i cilja stanice koje se brzo dijele. Trudnice i žene reproduktivne dobi treba upoznati s potencijalnim rizikom po fetus. Status trudnoće svih ženskih osoba reproduktivne dobi treba provjeriti prije početka primjene sacituzumab govitekana (vidjeti dio 4.6).

Natrij

Ovaj će se lijek dodatno pripremiti za primjenu pomoću otopine koja sadržava natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno uzeti u obzir u odnosu na ukupni bolesnikov dnevni unos natrija iz svih izvora.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Inhibitori UGT1A1

Istodobna primjena sacituzumab govitekana s inhibitorima UGT1A1 može povećati incidenciju nuspojava zbog potencijalnog povećanja sistemske izloženosti SN-38. Sacituzumab govitekan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju inhibitore UGT1A1 (npr. propofol, ketokonazol, inhibitori EGFR tirozin kinaze).

Induktori UGT1A1

Izloženost SN-38 može biti smanjena u bolesnika koji istodobno primaju induktore enzima UGT1A1. Sacituzumab govitekan treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji primaju induktore UGT1A1 (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir).

Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su primali inhibitore (n = 16) ili induktore (n = 5) UGT1A1 tijekom liječenja sacituzumab govitekanom pokazuju da je u navedenih bolesnika izloženost slobodnom SN-38 bila usporediva s izloženošću u bolesnika koji nisu primali inhibitor ili induktor UGT1A1.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon zadnje doze.
Muški bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja sacituzumab govitekanom i 3 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni sacituzumab govitekana u trudnica. Međutim, na temelju njegovog mehanizma djelovanja, sacituzumab govitekan može izazvati teratogenost i/ili embriofetalnu smrtnost ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Sacituzumab govitekan sadrži genotoksičnu komponentu, SN-38, i cilja stanice koje se brzo dijele.
Sacituzumab govitekan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje sacituzumab govitekanom.
Status trudnoće svih žena reproduktivne dobi treba provjeriti prije početka primjene sacituzumab govitekana.
Žene koje zatrudne odmah se moraju obratiti svom liječniku.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sacituzumab govitekan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja sacituzumab govitekanom i tijekom jednog mjeseca nakon zadnje doze.

Plodnost

Na temelju nalaza na životinjama, sacituzumab govitekan može negativno utjecati na plodnost ženki reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o učinku sacituzumab govitekana na plodnost ljudi.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sacituzumab govitekan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. omaglica, umor (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom bile su: neutropenija (67,6 %), mučnina (62,6 %), proljev (62,5 %), umor (61,5 %), alopecija (45,6 %), anemija (40,7 %), konstipacija (36,2 %), povraćanje (33,6 %), smanjeni apetit (25,7 %), dispneja (22,1 %) i bolovi u abdomenu (20,2 %).

Najčešće nuspojave 3. ili višeg stupnja bile su neutropenija (50,7 %), leukopenija (10,5 %), proljev (10,3 %), anemija (9,3 %), umor (6,8 %), febrilna neutropenija (6,1 %), hipofosfatemija (4,2 %), dispneja (3,1 %), limfopenija (2,9 %), bol u abdomenu (2,8 %), mučnina (2,8 %), povraćanje (2,5 %), hipokalijemija (2,5 %), upala pluća (2,3 %) i povišena aspartat aminotransferaza (2,2 %).

Najčešće prijavljivane ozbiljne nuspojave u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom bile su febrilna neutropenija (4,8 %), proljev (3,9 %), neutropenija (2,6 %) i upala pluća (2 %).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na objedinjenim podacima iz tri klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo 688 bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine za liječenje metastatskog trostruko negativnog i HR+/HER2- raka dojke. Medijan izloženosti sacituzumab govitekanu u ovom skupu podataka iznosio je 4,63 mjeseca.

Učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja svih uzroka, pri čemu određeni broj događaja za nuspojavu može imati neki drugi uzrok osim sacituzumab govitekana, kao što je bolest, drugi lijekovi ili nepovezani uzroci. Težina nuspojava procijenjena je na temelju Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), pri čemu je 1. stupanj = blago, 2. stupanj = umjereno, 3. stupanj = teško, 4. stupanj = opasno po život, 5. stupanj = smrtni ishod.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 3: Popis nuspojava**

| **Klasifikacija organskih sustava** | **Učestalost** | **Nuspojave** |
|---|---|---|
| **Infekcije i infestacije** | | |
| | vrlo često | infekcija mokraćnih putova<br>infekcija gornjih dišnih putova |
| | često | sepsa<br>upala pluća<br>gripa<br>bronhitis<br>nazofaringitis<br>sinusitis<br>oralni herpes |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | | |
| | vrlo često | neutropenija[1]<br>anemija[2]<br>leukopenija[3]<br>limfopenija[4] |
| | često | febrilna neutropenija<br>trombocitopenija[5] |
| **Poremećaji imunološkog sustava** | | |
| | vrlo često | preosjetljivost[6] |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | | |
| | vrlo često | smanjeni apetit<br>hipokalijemija<br>hipomagnezijemija |
| | često | dehidracija<br>hiperglikemija<br>hipofosfatemija<br>hipokalcemija<br>hiponatrijemija |
| **Psihijatrijski poremećaji** | | |
| | vrlo često | nesanica |
| | često | anksioznost |
| **Poremećaji živčanog sustava** | | |
| | vrlo često | glavobolja<br>omaglica |
| | često | disgeuzija |

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojave |
|---|---|---|
| **Krvožilni poremećaji** | | |
| | često | hipotenzija |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | | |
| | vrlo često | dispneja[7]<br>kašalj |
| | često | epistaksa<br>produktivni kašalj<br>rinoreja<br>začepljen nos<br>sindrom kašlja gornjih dišnih putova |
| **Poremećaji probavnog sustava** | | |
| | vrlo često | proljev<br>povraćanje<br>mučnina<br>konstipacija<br>bol u abdomenu |
| | često | neutropenijski kolitis[8]<br>kolitis<br>stomatitis<br>bol u gornjem dijelu abdomena<br>dispepsija<br>gastroezofagealna refluksna bolest<br>distenzija abdomena |
| | manje često | enteritis |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | | |
| | vrlo često | alopecija<br>osip<br>svrbež |
| | često | makulopapularni osip<br>hiperpigmentacija kože<br>akneiformni dermatitis<br>suha koža |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva** | | |
| | vrlo često | bol u leđima<br>artralgija |
| | često | mišićno-koštana bol u prsištu<br>mišićni grčevi |
| **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava** | | |
| | često | hematurija<br>proteinurija<br>disurija |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | | |
| | vrlo često | umor[9] |
| | često | bol<br>zimica |
| **Pretrage** | | |
| | često | gubitak na tjelesnoj težini<br>povišena alkalna fosfataza u krvi<br>produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme<br>povišena laktat dehidrogenaza u krvi |
| **Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije** | | |
| | manje često | reakcije povezane s infuzijom |

1: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: neutropenija; smanjen broj neutrofila.
2: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: anemija; sniženi hemoglobin; smanjen broj crvenih krvnih stanica.
3: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: leukopenija; smanjen broj bijelih krvnih stanica.
4: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: limfopenija; smanjen broj limfocita.
5: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: trombocitopenija; smanjen broj trombocita.

6. Događaji preosjetljivosti prijavljeni do kraja dana nakon primjene liječenja. Uključuje događaje razvrstane prema sljedećim preporučenim pojmovima: dispneja; hipotenzija; navale crvenila; eritem; osjećaj nelagode u prsištu; alergijski rinitis; piskanje; edem; urtikarija; anafilaktička reakcija; ulceracije u ustima; eksfolijacija kože; otečen jezik; stezanje u grlu.
7: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: dispneja; dispneja u naporu.
8: Uključuje preporučeni pojam neutropenijski kolitis i događaje zabilježene kao tiflitis.
9: Uključuje sljedeće preporučene pojmove: umor, astenija**.**

Opis odabranih nuspojava

*Neutropenija*
Medijan vremena do pojave neutropenije (uključujući febrilnu neutropeniju) nakon početka prvog ciklusa liječenja iznosio je 16 dana. Medijan trajanja neutropenije iznosio je 8 dana.

Neutropenija se javila u 67,6 % (465/688) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom, uključujući neutropeniju 3. – 4. stupnja u 50,7 % bolesnika. Neutropenija je predstavljala razlog smanjenja doze u 12,4 % bolesnika. Neutropenijski kolitis opažen je u 1 % (7/688) bolesnika.

Febrilna neutropenija javila se u 6,1 % (42/688) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Febrilna neutropenija je predstavljala razlog smanjenja doze u 2,9 % bolesnika.

*Primjena u bolesnika sa smanjenom aktivnošću UGT1A1*
Incidencija neutropenije 3. – 4. stupnja iznosila je 60,6 % (43/71) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 52,9 % (144/272) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 49,1 % (140/285) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa. Incidencija febrilne neutropenije 3. – 4. stupnja iznosila je 14,1 % (10/71) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 5,9 % (16/272) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 4,6 % (13/285) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa. Incidencija anemije 3. – 4. stupnja iznosila je 15,5 % (11/71) u bolesnika koji su homozigotni na alel UGT1A1*28, 7,4 % (20/272) u bolesnika koji su heterozigotni na alel UGT1A1*28 te 8,1 % (23/285) u bolesnika koji su homozigotni na alel divljeg tipa.

U usporedbi s bolesnicima koji su homozigotni na alel divljeg tipa, u bolesnika homozigotnih na alel UGT1A1*28 i bolesnika heterozigotnih na alel UGT1A1*28 opažen je raniji medijan nastanka neutropenije i anemije.

*Proljev*
Medijan vremena do pojave proljeva nakon početka prvog ciklusa liječenja iznosio je 13 dana. Medijan trajanja proljeva iznosio je 8 dana.

Proljev se javio u 62,5 % (430/688) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Događaji 3. stupnja javili su se u 10,3 % (71/688) bolesnika. Tri od 688 bolesnika (< 1 %) prekinula su liječenje zbog proljeva.

*Preosjetljivost*
Reakcije preosjetljivosti prijavljene do kraja dana nakon primjene doze zabilježene su u 33,0 % (227/688) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Preosjetljivost 3. i viših stupnjeva javila se u 1,7 % (12/688) bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom. Incidencija reakcija preosjetljivosti koje su dovele do trajnog prekida primjene sacituzumab govitekana iznosila je 0,1 % (1/688).

*Imunogenost*
U svim kliničkim ispitivanjima s bolesnicima liječenim sacituzumab govitekanom, 9 (1,1 %) od 785 bolesnika razvilo je protutijela na sacituzumab govitekan. Među njima je njih 6 (0,8 % svih bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom) imalo neutralizirajuća protutijela na sacituzumab govitekan.

*Posebne populacije*
Nije bilo razlike u stopi prekida primjene zbog štetnih događaja između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih u usporedbi s onim mlađima s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke. Stopa prekida primjene zbog nuspojava bila je viša u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (14 %) nego u mlađih bolesnika (3 %) s HR+/HER2- metastatskim rakom dojke. Incidencija ozbiljnih štetnih događaja bila je viša u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih (67 %) nego u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (43 %) i onih mlađih od 65 godina (24 %) s HR+/HER2- metastatskim karcinomom dojke.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima, doze do 18 mg/kg (približno 1,8 puta veće od maksimalne preporučene doze od 10 mg/kg tjelesne težine) dovele su do veće incidencije teške neutropenije.

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti na pojavu znakova ili simptoma nuspojava, posebice teške neutropenije, te započeti s odgovarajućim liječenjem.

# 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela i konjugati protutijela i lijeka, druga monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FX17.

Mehanizam djelovanja

Sacituzumab govitekan vezuje se za stanice raka koje eksprimiraju Trop-2 i potom se internalizira, kasnije oslobađajući SN-38 kidanjem spone koja se može hidrolizirati. SN-38 stupa u interakciju s topoizomerazom I i sprječava ponovnu ligaciju jednostrukog prekida lanca izazvanog topoizomerazom I. Posljedično oštećenje DNA dovodi do apoptoze i smrti stanice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Neoperabilni ili metastatski trostruko negativni rak dojke (ASCENT)*

Djelotvornost i sigurnost sacituzumab govitekana procijenjene su u ispitivanju ASCENT (IMMU-132-05), međunarodnom, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 3 provedenom na 529 bolesnika s neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su doživjeli relaps nakon najmanje dva prethodna kemoterapijska režima (nije bilo gornje granice) za rak dojke. Ranija adjuvantna ili neoadjuvantna terapija za više ograničenu bolest smatrala se jednim od potrebnih prethodnih režima ako je u roku od 12 mjeseci nakon završetka kemoterapije došlo do razvoja neoperabilne, lokalno uznapredovale ili metastatske bolesti. Svi bolesnici prethodno su primali liječenje taksanom u adjuvantnoj, neoadjuvantnoj ili uznapredovaloj fazi, osim ako su imali kontraindikacije ili nisu podnosili taksane. Inhibitori poli-ADP riboza polimeraze (PARP) bili su dozvoljeni kao jedan od dva prethodna kemoterapijska režima za bolesnike s dokumentiranom mutacijom zametne linije BRCA1/BRCA2.

Bolesnici su randomizirani (1:1) da primaju sacituzumab govitekan od 10 mg/kg u obliku intravenske infuzije 1. dana i 8. dana 21-dnevnog ciklusa liječenja ili liječenje po izboru liječnika, a doza se temeljila na površini tijela i odobrenim uputama o lijeku. Liječenje po izboru liječnika određivao je

ispitivač prije randomizacije između jednog od sljedećih režima s jednim lijekom: eribulin (n = 139), kapecitabin (n = 33), gemcitabin (n = 38) ili vinorelbin (osim ako je bolesnik imao neuropatiju ≥ 2. stupnja, n = 52). Uvjete za uključivanje u ispitivanje ispunjavali su bolesnici sa stabilnim metastazama na mozgu (prethodno liječenim, neprogresivnim, bez lijekova protiv napadaja i na stabilnoj dozi kortikosteroida tijekom najmanje 2 tjedna). Magnetska rezonancija (MR) za utvrđivanje metastaza na mozgu bila je neophodna samo za bolesnike s poznatim ili suspektnim metastazama na mozgu. U ispitivanje nisu uključivani bolesnici s poznatom Gilbertovom bolešću, bolešću koja zahvaća samo kosti, poznatom povijesti nestabilne angine, infarkta miokarda ili kongestivnog zatajenja srca, aktivnom kroničnom upalnom bolešću crijeva ili gastrointestinalnom perforacijom, virusom humane imunodeficijencije (HIV), aktivnom infekcijom hepatitisa B ili C, bolesnici koji su primili živo cjepivo unutar 30 dana ili koji su prethodno primili irinotekan.

Bolesnici su primali liječenje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival,* PFS) u bolesnika bez metastaza na mozgu na početku ispitivanja (tj. BMNeg) što je mjerila zaslijepljena neovisna središnja revizorska skupina (engl. *blinded independent centralised review,* BICR) radioloških stručnjaka primjenom Kriterija za ocjenjivanje odgovora u solidnim tumorima (RECIST) v1.1. Mjere sekundarnog ishoda djelotvornosti bile su PFS prema BICR-u za cjelokupnu populaciju, uključujući sve bolesnike sa i bez metastaza na mozgu, ukupno preživljenje (engl. *overall survival,* OS), stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate,* ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

U primarnu analizu uključeno je 235 BMNeg bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan i 233 BMNeg bolesnika u skupini koja je primala liječenje po izboru liječnika. U analizu cjelokupne populacije uključeno je 267 bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan i 262 bolesnika u skupini koja je primala liječenje po izboru liječnika.

Demografske karakteristike i karakteristike na početku liječenja cjelokupne populacije (n = 529) bile su: medijan dobi od 54 godine (raspon: 27–82 godine) i 81 % < 65 godina; 99,6 % žene; 79 % bijelci; 12 % crnci; medijan broja prethodnih sistemskih terapija bio je 4; 69 % bolesnika prethodno je primilo od 2 do 3 kemoterapijska režima; 31 % bolesnika prethodno je primilo > 3 kemoterapijska režima; 42 % bolesnika imalo je metastaze na jetri; 12 % bolesnika imalo je prisutne metastaze na mozgu ili povijest metastaza na mozgu; 8 % bolesnika imalo je pozitivan mutacijski status na BRCA1/BRCA2; BRCA status bio je dostupan za 339 bolesnika. Prilikom uključivanja u ispitivanje svi bolesnici imali su funkcionalni status prema ECOG-u 0 (43 %) ili 1 (57 %). Medijan vremena od dijagnoze 4. stadija do uključivanja u ispitivanje bio je 16,2 mjeseci (raspon: -0,4 do 202,9 mjeseci). Najčešći prethodni kemoterapijski režimi bili su ciklofosfamid (83 %), antraciklin (83 %) uključujući doksorubicin (53 %), paklitaksel (78 %), karboplatin (65 %), kapecitabin (67 %), gemcitabin (36 %), docetaksel (35 %) i eribulin (33 %). Ukupno gledajući, 29 % bolesnika prethodno je primalo PD-1/PD-L1 terapiju. Trinaest posto bolesnika u skupini koja je primala sacituzumab govitekan u cjelokupnoj populaciji primalo je samo 1 prethodnu liniju sistemske terapije kod metastatske bolesti.

Rezultati djelotvornosti u BMNeg populaciji pokazali su statistički značajno poboljšanje uz sacituzumab govitekan u odnosu na liječenje po izboru liječnika u pogledu PFS-a i OS-a uz omjere hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) od 0,41 (n=468; 95 % CI: 0,32; 0,52; p-vrijednost: < 0,0001) odnosno 0,48 (n=468; 95 % CI: 0,38; 0,59; p-vrijednost: < 0,0001). Medijan PFS-a iznosio je 5,6 mjeseci naspram 1,7 mjeseci; medijan OS-a iznosio je 12,1 mjesec naspram 6,7 mjeseci, u bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan odnosno liječenje po izboru liječnika.

Rezultati djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji bili su dosljedni onima u BMNeg populaciji u unaprijed određenoj konačnoj analizi (s 11. ožujkom 2020. kao datumom završetka prikupljanja podataka) i sažeti su u tablici 4.

**Tablica 4: Mjere ishoda djelotvornosti (cjelokupna populacija) – unaprijed određena konačna analiza**

| | **Unaprijed određena konačna analiza (datum završetka prikupljanja podataka: 11. ožujka 2020.)** | |
|---|---|---|
| | **Sacituzumab govitekan n=267** | **Liječenje po izboru liječnika n=262** |
| **Preživljenje bez progresije bolesti**[1] | | |
| Broj događaja (%) | 190 (71,2) | 171 (65,3) |
| Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI) | 4,8 (4,1; 5,8) | 1,7 (1,5; 2,5) |
| Omjer hazarda (95 % CI) | 0,43 (0,35; 0,54) | |
| p-vrijednost[2] | < 0,0001 | |
| **Ukupno preživljenje** | | |
| Broj smrtnih slučajeva (%) | 179 (67,0) | 206 (78,6) |
| Medijan OS-a u mjesecima (95 % CI) | 11,8 (10,5; 13,8) | 6,9 (5,9; 7,7) |
| Omjer hazarda (95 % CI) | 0,51 (0,41; 0,62) | |
| p-vrijednost[2] | < 0,0001 | |
| **Stopa ukupnog odgovora (ORR)** | | |
| Broj bolesnika s odgovorom na liječenje (%) | 83 (31) | 11 (4) |
| Omjer izgleda (95 % CI) | 10,99 (5,66; 21,36) | |
| p-vrijednost[3] | < 0,0001 | |
| Potpuni odgovor, n (%) | 10 (4) | 2 (1) |
| Parcijalni odgovor, n (%) | 73 (27) | 9 (3) |
| **Trajanje odgovora (DOR)** | | |
| Medijan DOR-a u mjesecima (95 % CI) | 6,3 (5,5; 9,0) | 3,6 (2,8; nije procjenjivo) |

1 PFS se definira kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve radiološki potvrđene progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka, ovisno o tome što nastupi prvo

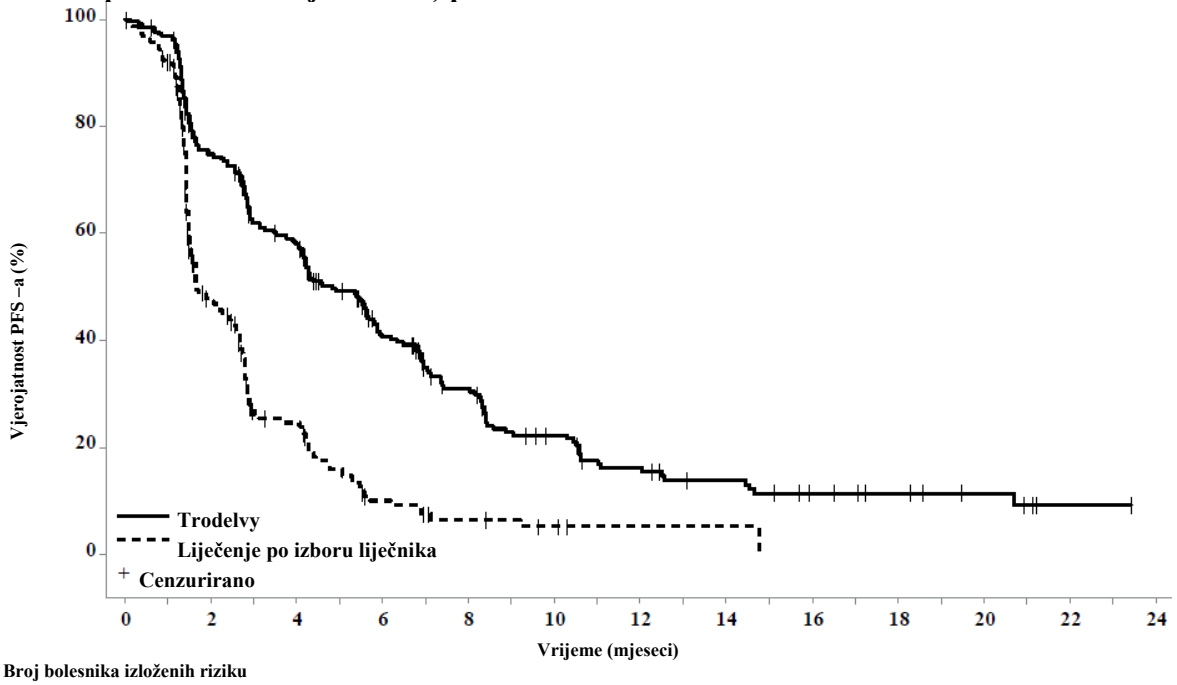
2 Stratificirani log-rang test prilagođen za faktore stratifikacije: broj prethodnih kemoterapijskih režima, prisutnost poznatih metastaza na mozgu prilikom uključivanja u ispitivanje i regija.

3 Na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog testa.

CI = interval pouzdanosti

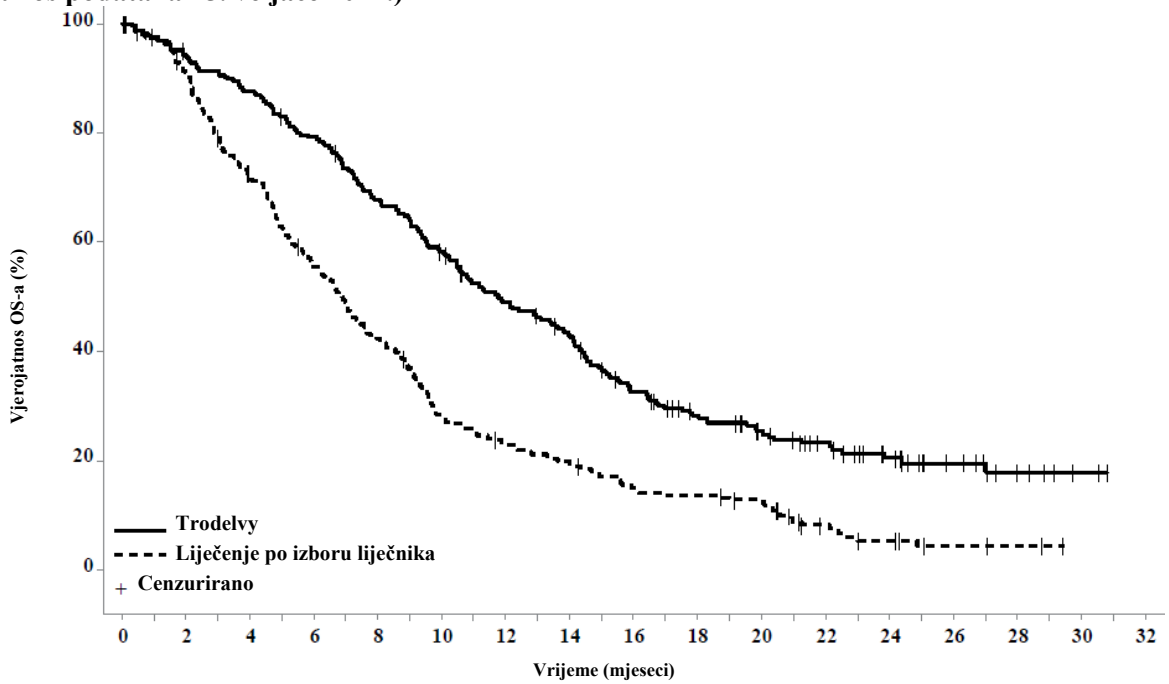
U ažuriranoj analizi djelotvornosti (konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.) rezultati su bili u skladu s prethodno određenom konačnom analizom. Medijan PFS-a u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom odnosno liječenjem po izboru liječnika iznosio je prema BICR-u 4,8 mjeseci naspram 1,7 mjeseci (HR 0,41; 95 % CI: 0,33; 0,52). Medijan OS-a bio je 11,8 mjeseci naspram 6,9 mjeseci (HR 0,51; 95 % CI: 0,42; 0,63). Kaplan-Meierove krivulje za ažurirani PFS prema BICR-u i OS prikazane su na slici 1 i slici 2.

**Slika 1: Preživljenje bez progresije (cjelokupna populacija; konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.) prema BICR-u**




| Broj bolesnika izloženih riziku | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trodelvy | 267 | 184 | 135 | 82 | 55 | 34 | 23 | 17 | 11 | 8 | 5 | 1 | 0 |
| Liječenje po izboru liječnika | 262 | 86 | 36 | 12 | 6 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Slika 2: Ukupno preživljenje (cjelokupna populacija; konačna baza podataka zaključana za unos podataka 25. veljače 2021.)**




| Broj bolesnika izloženih riziku | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trodelvy | 267 | 250 | 232 | 209 | 178 | 152 | 125 | 108 | 79 | 62 | 49 | 37 | 25 | 14 | 7 | 2 | 0 |
| Liječenje po izboru liječnika | 262 | 222 | 174 | 132 | 101 | 66 | 54 | 45 | 34 | 31 | 26 | 12 | 7 | 3 | 2 | 0 | 0 |

*Analiza podskupina*

U analizama podskupina, poboljšanja PFS-a i OS-a u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom u usporedbi s liječenjem po izboru liječnika bila su dosljedna u svim podskupinama bolesnika bez obzira na dob, rasu, BRCA status, broj prethodnih sistemskih terapija ukupno (2 i >2, 2-3 i >3) i kod metastatske bolesti (1 i >1), prethodnu terapiju antraciklinom ili PDL1 i metastaze na jetri.

*Metastaze na mozgu*
Eksploratorna analiza PFS-a i OS-a u bolesnika s prethodno liječenim, stabilnim metastazama na mozgu pokazala je stratificirani omjer hazarda (HR) od 0,65 (n=61; 95 % CI: 0,35; 1,22) odnosno 0,87 (n=61, 95 % CI: 0,47; 1,63). Medijan PFS-a iznosio je 2,8 mjeseci naspram 1,6 mjeseci; medijan OS-a iznosio je 6,8 mjeseci naspram 7,5 mjeseci, u bolesnika koji su primali sacituzumab govitekan odnosno liječenje po izboru liječnika.

*Ekspresija Trop-2*
Dodatne analize podskupina provedene su radi procjene djelotvornosti prema razinama ekspresije Trop-2 u tumoru, a rezultati su bili dosljedni kod različitih metoda procjene. U bolesnika s niskim razinama Trop-2, što se procjenjivalo membranskom H-ocjenom po kvartilima, korist od sacituzumab govitekana u odnosu na liječenje po izboru liječnika dokazana je za PFS (HR 0,64; 95 % CI: 0,37; 1,11) i OS (HR 0,71; 95 % CI: 0,42; 1,21).

*Neoperabilni ili metastatski rak dojke pozitivan na hormonske receptore (HR+) i negativan na receptore ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2-) (TROPiCS-02)*

Djelotvornost sacituzumab govitekana ocijenjena je u multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju TROPiCS-02 (IMMU-132-09) provedenom u 543 bolesnika s neoperabilnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim HR-pozitivnim, HER2-negativnim (IHC 0, IHC 1+ ili IHC 2+/ISH-) rakom dojke čija je bolest progredirala nakon liječenja nekom od sljedećih terapija: inhibitor CDK 4/6, endokrina terapija i taksan; bolesnici s metastatskom bolešću prethodno su primili najmanje dvije kemoterapije (od kojih je jedna mogla biti neoadjuvantna ili adjuvantna ako su progresija ili recidiv bolesti nastupili unutar 12 mjeseci od završetka kemoterapije). Bolesnici kojima je bolest zahvatila samo kosti, oni s aktivnom kroničnom upalnom bolešću crijeva i opstrukcijom crijeva u povijesti bolesti, nestabilnom anginom ili infarktom miokarda ili kongestivnim zatajivanjem srca u povijesti bolesti ili s aktivnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C bili su isključeni iz ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani (1:1) u skupinu koja je primala sacituzumab govitekan u dozi od 10 mg/kg intravenskom infuzijom 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa (n = 272) ili skupinu koja je primala liječenje po izboru liječnika (n = 271). Prije randomizacije, ispitivač je odredio liječenje odabravši jedan od sljedećih protokola liječenja monoterapijom: eribulin (n = 130), vinorelbin (n = 63), gemcitabin (n = 56) ili kapecitabin (n = 22). Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnom kemoterapijskom protokolu za metastatsku bolest (2 naspram 3 – 4), prisutnosti visceralne metastaze (da naspram ne) i endokrinoj terapiji u metastatskoj bolesti tijekom najmanje 6 mjeseci (da naspram ne).

Bolesnici su primali liječenje do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za ocjenu djelotvornosti bio je PFS koji je utvrdio BICR prema kriterijima RECIST v1.1. Dodatne mjere ishoda za ocjenu djelotvornosti bile su OS, ORR prema BICR-u i DOR prema BICR-u.

Medijan dobi ispitivane populacije iznosio je 56 godina (raspon: 27 – 86 godina), s time da je 26 % bolesnika bilo u dobi od 65 godina i starije. Gotovo su svi bolesnici bile žene (99 %). Bolesnici su većinom bili bjelačkog podrijetla (67 %); 4 % bilo je crnačkog podrijetla, 3 % azijskog podrijetla, a za 26 % bolesnika etničko podrijetlo nije bilo poznato. Bolesnici su prethodno primili medijan od 7 (raspon: od 3 do 17) sistemskih protokola za bilo koji stadij bolesti i 3 (raspon: od 0 do 8) sistemska kemoterapijska protokola za metastatsku bolest. Približno je 42 % bolesnika prethodno primilo 2 kemoterapijska protokola za metastatsku bolest u usporedbi s 58 % bolesnika koji su prethodno primili 3 do 4 kemoterapijska protokola. Većina je bolesnika primala endokrinu terapiju za metastatsku bolest ≥ 6 mjeseci (86 %). ECOG funkcionalni status bolesnika iznosio je 0 (44 %) ili 1 (56 %). Visceralne metastaze imalo je 95 % bolesnika; 4,6 % bolesnika imalo je stabilne metastaze u mozgu zbog kojih su prethodno liječeni.

Sacituzumab govitekan doveo je do statistički značajnog poboljšanja PFS-a prema BICR-u i OS-a naspram liječenja po izboru liječnika. Poboljšanje PFS-a prema BICR-u i OS-a bilo je uglavnom

konzistentno u svim unaprijed specificiranim podskupinama. Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 5.

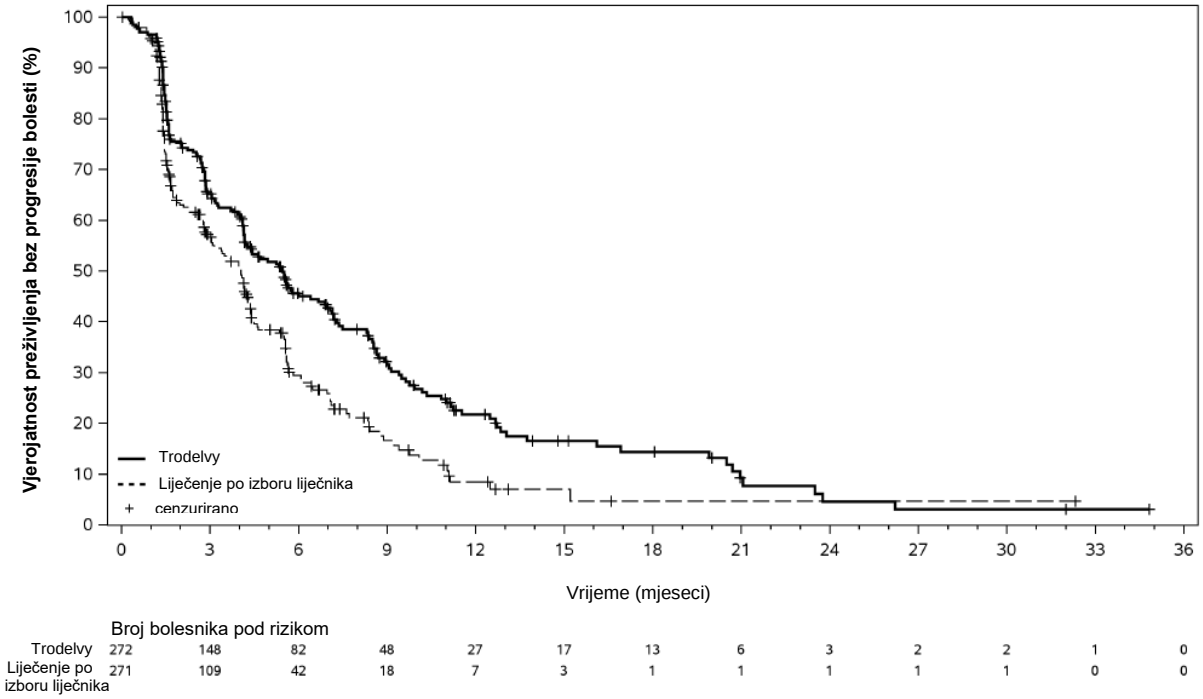
**Tablica 5. Mjere ishoda djelotvornosti – unaprijed specificirana konačna analiza**

| | **Sacituzumab govitekan n = 272** | **Liječenje po izboru liječnika n = 271** |
|---|---|---|
| **Preživljenje bez progresije bolesti prema BICR-u[1]** | | |
| Broj događaja (%) | 170 (62,5 %) | 159 (58,7 %) |
| Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI) | 5,5 (4,2; 7,0) | 4,0 (3,1; 4,4) |
| Omjer hazarda (95 % CI) | 0,661 (0,529; 0,826) | |
| p-vrijednost[2] | 0,0003 | |
| Stopa PFS-a nakon 12 mjeseci, % (95 % CI) | 21,3 (15,2; 28,1) | 7,1 (2,8; 13,9) |
| **Ukupno preživljenje[3]** | | |
| Broj događaja (%) | 191 (70,2 %) | 199 (73,4 %) |
| Medijan OS-a u mjesecima (95 % CI) | 14,4 (13,0; 15,7) | 11,2 (10,1; 12,7) |
| Omjer hazarda (95 % CI) | 0,789 (0,646; 0,964) | |
| p-vrijednost[2] | 0,0200 | |
| **Stopa objektivnog odgovora prema BICR-u[3]** | | |
| Broj bolesnika s odgovorom (%) | 57 (21,0 %) | 38 (14,0 %) |
| Omjer izgleda (95 % CI) | 1,625 (1,034; 2,555) | |
| p-vrijednost | 0,0348 | |

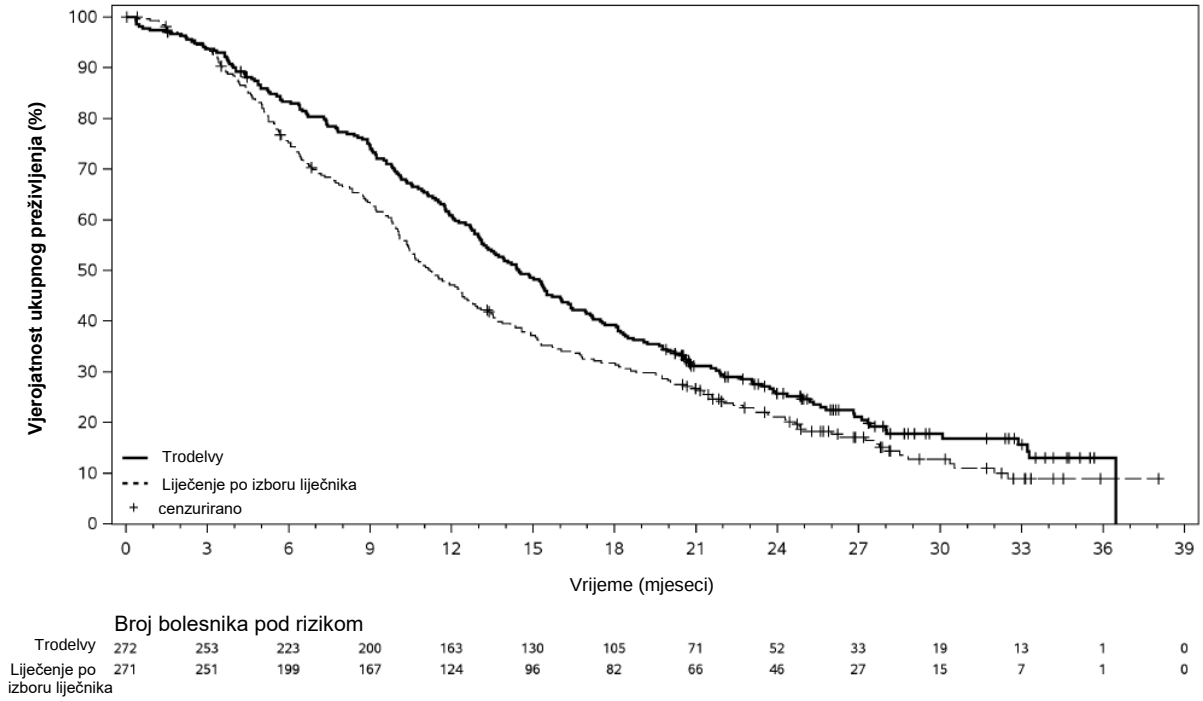
[1] PFS je definiran kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve radiološki vidljive progresije bolesti ili smrti bilo kojeg uzroka, kojagod da se dogodi prva (datum prestanka prikupljanja podataka: 3. siječnja 2022.).
[2] Stratificirani log-rang test prilagođen za stratifikacijske faktore: prethodni kemoterapijski protokoli kod metastatske bolesti (2 naspram 3 – 4), prisutnost visceralne metastaze (da naspram ne) i endokrina terapija u metastatskoj bolesti tijekom najmanje 6 mjeseci (da naspram ne).
[3] Na temelju druge interim analize OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 1. srpnja 2022.).
BICR = zaslijepljena neovisna središnja revizorska skupina (engl. *blinded independent centralised review, BICR*); CI = raspon pouzdanosti (engl. *confidence interval, CI*)

Rezultati ažurirane analize djelotvornosti s medijanom trajanja praćenja od 12,8 mjeseci (datum prestanka prikupljanja podataka: 1. prosinca 2022.) bili su konzistentni rezultatima unaprijed specificirane konačne analize. Medijan PFS-a prema BICR-u iznosio je 5,5 mjeseci naspram 4,0 mjeseca u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom odnosno liječenjem po izboru liječnika (HR od 0,65; 95 % CI: 0,53; 0,81). Medijan OS-a u tim skupinama iznosio je 14,5 mjeseci naspram 11,2 mjeseca (HR od 0,79; 95 % CI: 0,65; 0,95). Kaplan-Meierove krivulje ažuriranog PFS-a prema BICR-u i OS-a prikazane su na slikama 3 i 4.

**Slika 3: Preživljenje bez progresije bolesti prema BICR-u (datum prestanka prikupljanja podataka: 1. prosinca 2022.)**




**Slika 4: Ukupno preživljenje (datum prestanka prikupljanja podataka: 1. prosinca 2022.)**




Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja sacituzumab govitekana u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumska farmakokinetika sacituzumab govitekana i SN-38 procijenjena je u ispitivanju ASCENT u populaciji bolesnika s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke koji su primali sacituzumab govitekan kao monoterapiju u dozi od 10 mg/kg tjelesne težine. Farmakokinetički parametri sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38 prikazani su u tablici 6.

**Tablica 6: Sažetak srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara (CV%) sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38**

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

$C_{max}$: maksimalna koncentracija u serumu
$AUC_{0-168}$: površina ispod krivulje koncentracije u serumu do 168 sati

Distribucija

Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, volumen distribucije sacituzumab govitekana u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 3,58 l.

Eliminacija

Medijan poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) sacituzumab govitekana i slobodnog SN-38 u bolesnika s metastatskim trostruko negativnim rakom dojke iznosio je 23,4 sata odnosno 17,6 sati. Na temelju analiza populacijske farmakokinetike, klirens sacituzumab govitekana iznosi 0,128 l/h.

Metabolizam

Nisu provedena ispitivanja metabolizma sa sacituzumab govitekanom.
SN-38 (skupina male molekule sacituzumab govitekana) se metabolizira putem UGT1A1.

Posebne populacije

Farmakokinetičke analize u bolesnika liječenih sacituzumab govitekanom (n = 789) nisu utvrdile postojanje utjecaja dobi, rase i blagog ili umjerenog oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sacituzumab govitekana.

*Oštećenje funkcije bubrega*
Poznato je da oštećenje funkcije bubrega minimalno doprinosi izlučivanju SN-38, skupine male molekule sacituzumab govitekana. Nema podataka o farmakokinetici sacituzumab govitekana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega (CrCl < 15 ml/min).

*Oštećenje funkcije jetre*
Izloženost sacituzumab govitekanu slična je u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin ≤ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1,0 do ≤ 1,5 GGN i bilo koja vrijednost AST-a; n = 257) i u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (bilirubin i AST ≤ GGN; n = 526).
Nije utvrđena izloženost sacituzumab govitekanu i slobodnom SN-38 u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

SN-38 se pokazao klastogenim u *in vitro* mikronukleus testu stanica sisavaca u jajnim stanicama kineskog hrčka i nije se pokazao mutagenim u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Ames).
U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima, intravenska primjena sacituzumab govitekana dovela je do atrofije endometrija, krvarenja maternice, povećane atrezije folikula jajnika i

atrofije epitelnih stanica vagine pri dozama od ≥ 60 mg/kg (1,9 puta veća doza od preporučene doze za ljude od 10 mg/kg na osnovu alometrijskog skaliranja tjelesne težine).

Neklinički podaci za novu pomoćnu tvar, MES, ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

2-(*N*-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES)
polisorbat 80 (E433)
trehaloza dihidrat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju. Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najviše 24 sata zaštićena od svjetlosti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna, prozirna bočica od 50 ml od stakla tipa I, s elastomernim butilnim čepom, zatvorena aluminijskim prstenom s „flip-off“ kapicom, koja sadrži 200 mg sacituzumab govitekana.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka Trodelvy na temelju bolesnikove tjelesne težine.
- U svaku bočicu sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Dobivena koncentracija bit će 10 mg/ml.
- Lagano promiješajte bočice i pričekajte do 15 minuta da se sadržaj otopi. Nemojte tresti. Prije primjene treba vizualno pregledati da u lijeku nema vidljivih čestica i da nije došlo do promjene

boje. Otopina treba biti bez vidljivih čestica, bistra i žuta. Nemojte koristiti rekonstituiranu otopinu ako je zamućena ili ako je promijenila boju.
- Upotrijebite odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban za dobivanje odgovarajuće doze na osnovu bolesnikove tjelesne težine.
- Odredite konačan volumen otopine za infuziju za isporuku odgovarajuće doze u rasponu koncentracije sacituzumab govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Izvucite i bacite volumen otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju iz konačne infuzijske vrećice koji je jednak potrebnom volumenu rekonstituirane otopine.
- Štrcaljkom izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz bočice ili bočica. Bacite sav neiskorišteni sadržaj koji preostane u bočici ili bočicama.
- U cilju minimiziranja pjenušanja polako ubrizgajte potrebni volumen rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu od polivinilklorida, poliolefina (polipropilena i/ili polietilena) ili etilen-vinil acetata. Nemojte tresti sadržaj.
- Po potrebi prilagodite volumen u infuzijskoj vrećici otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako biste dobili koncentraciju od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml. Smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost rekonstituiranog lijeka nije utvrđena s drugim infuzijskim otopinama.
- Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati zaštićena od svjetlosti u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 24 sata.
  Ne zamrzavati. Nakon rashlađivanja, razrijeđenu otopinu koja je postigla sobnu temperaturu do 25 °C primijenite u roku od 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Primjena

- Lijek Trodelvy primijenite u obliku intravenske infuzije. Zaštitite infuzijsku vrećicu od svjetlosti. Infuzijska vrećica treba biti prekrivena tijekom primjene lijeka bolesniku do završetka primjene doze. Nije potrebno prekrivati infuzijsku cjevčicu niti koristiti cjevčicu sa zaštitom od svjetlosti tijekom infuzije.
- Može se koristiti infuzijska pumpa.
- Lijek Trodelvy nemojte miješati, niti primjenjivati u obliku infuzije, s drugim lijekovima.
- Po završetku primjene infuzije isperite intravensku liniju s 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1592/001

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studenoga 2021.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
sacituzumab govitekan

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: 2-(*N*-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES), polisorbat 80, trehaloza dihidrat.

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1592/001

## 13. BROJ SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA ZA BOČICU**

## 1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat
sacituzumab govitekan
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

## 2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

## 3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

## 4. BROJ SERIJE

Serija

## 5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg
10 mg/ml nakon rekonstitucije

## 6. DRUGO

Citotoksično

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Trodelvy 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**
sacituzumab govitekan

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**


1. Što je lijek Trodelvy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Trodelvy
3. Kako ćete primati lijek Trodelvy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Trodelvy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je lijek Trodelvy i za što se koristi

Trodelvy je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar pod nazivom sacituzumab govitekan. Jedan dio lijeka je monoklonsko antitijelo koje se specifično vezuje na protein na površini stanica raka dojke koji se zove Trop-2. Drugi djelatni dio lijeka Trodelvy je SN-38, tvar koja može uništiti stanice raka. Nakon što se lijek poveže sa stanicama raka, SN-38 ulazi u stanice raka i uništava ih te na taj način pomaže u borbi protiv raka.

**Trodelvy se koristi za liječenje jedne vrste raka dojke u odraslih osoba koji se zove trostruko negativni rak dojke.** Lijek Trodelvy treba primijeniti tek nakon što su bolesnici primili najmanje dvije druge terapije protiv raka, uključujući najmanje jednu terapiju za lokalno uznapredovali rak ili rak koji je metastazirao.

**Trodelvy se koristi za liječenje jedne vrste raka dojke u odraslih osoba koji se zove HR+/HER2- rak dojke, što znači da je pozitivan na hormonske receptore (HR+) i negativan na receptore ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2-).** Lijek Trodelvy treba primijeniti tek nakon što su bolesnici primili hormonsku terapiju protiv raka i najmanje dvije dodatne terapije za lokalno uznapredovali rak ili rak koji je metastazirao.

Lijek se koristi kada rak nije moguće ukloniti kirurškim putem, jer se proširio na područja izvan dojke (lokalno uznapredovao) ili se proširio na druge dijelove tijela (metastazirao).

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako imate pitanja o načinu djelovanja lijeka Trodelvy ili o tome zašto Vam je ovaj lijek propisan.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Trodelvy

**Ne smijete primati lijek Trodelvy** ako ste **alergični** na **sacituzumab govitekan** ili neki drugi **sastojak** ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se liječniku za savjet.

**Upozorenja i mjere opreza**

Reakcije povezane s infuzijom

Lijek Trodelvy primjenjuje se kapanjem u venu. Neke osobe mogu razviti reakcije povezane s infuzijom koje mogu biti teške ili opasne po život. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako primijetite neki od sljedećih znakova i simptoma **reakcija povezanih s infuzijom**:
- svrbež
- iznenadna pojava otečenih, blijedih crvenih kvržica ili plaka (koprivnjače) na koži
- vrućica
- iznenadna teška drhtavica praćena osjećajem hladnoće
- prekomjerno znojenje
- otežano disanje i piskanje
- bol u prsnom košu, lupanje srca

Liječnik Vam može dati druge lijekove prije lijeka Trodelvy koji će pomoći u ublažavanju simptoma. Tijekom svake infuzije i 30 minuta nakon toga, pažljivo će Vas se pratiti na pojavu ovih znakova i simptoma reakcija povezanih s infuzijom. Liječnik će smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti primjenu infuzije ako Vam se javi ozbiljna reakcija povezana s infuzijom.

Neutropenija

Ovaj lijek može uzrokovati neutropeniju, stanje kod kojeg je prisutan suviše nizak broj neutrofila u krvi, što povećava rizik od infekcija. Ove infekcije mogu biti teške, opasne po život i mogu dovesti do smrti, uglavnom u ranoj fazi liječenja. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako primijetite sljedeće znakove i simptome **neutropenije ili infekcija**:
- vrućica (tjelesna temperatura od 38,5 °C ili viša)
- zimica ili znojenje
- grlobolja, ranice u ustima ili zubobolja
- bol u trbuhu
- bol blizu anusa
- bol ili osjećaj peckanja tijekom mokrenja ili češće mokrenje
- proljev ili ranice oko anusa
- kašalj ili nedostatak zraka

Liječnik će Vam uzeti uzorke krvi radi praćenja broja neutrofila u Vašoj krvi i možda će Vam dati lijek koji sprječava nizak broj neutrofila tijekom liječenja lijekom Trodelvy. Nećete primati lijek Trodelvy ako su neutrofili ispod određene razine 1. dana ili 8. dana bilo kojeg ciklusa liječenja.

Ako je Vaš broj neutrofila suviše nizak, Vaš doktor će možda morati smanjiti dozu lijeka Trodelvy, dati Vam lijek za liječenje niskog broja neutrofila ili, u nekim slučajevima, prekinuti liječenje lijekom Trodelvy.

Proljev

**Potražite hitnu liječničku pomoć** ako patite od **teškog proljeva** dok primate lijek Trodelvy.
Vaše liječenje lijekom Trodelvy odgodit će se dok se stanje s proljevom ne poboljša. Primat ćete loperamid za liječenje proljeva, pod uvjetom da nemate infekciju. Po potrebi ćete primati i tekućine. Liječnik Vam također može dati lijek, kao što je atropin, koji će Vam pomoći kod grčeva u trbuhu, proljeva i pretjeranog lučenja sline u ustima prije Vaše naredne infuzije.
Proljev može dovesti do dehidracije i naglog nastanka oštećenja bubrega. Obavijestite liječnika ako Vam mokraća postane tamna ili se smanji količina mokraće.

Mučnina i povraćanje

Ovaj lijek može izazvati mučninu i povraćanje. **Potražite hitnu liječničku pomoć** ako patite od teške **mučnine i povraćanja** dok primate lijek Trodelvy.

Liječnik će Vam dati određene lijekove prije terapije protiv raka, kao i između infuzija, za ublažavanje mučnine i povraćanja. **Nećete primati** lijek Trodelvy ako **imate tešku mučninu i povraćanje**, nego ćete ga primati samo kada Vam ovi simptomi budu pod kontrolom.

Bolesnici koji imaju gen UGT1A1*28

Neki su bolesnici skloniji pojavi određenih nuspojava ovog lijeka uslijed njihova genetičkog profila. Ako imate gen UGT1A1*28, Vaš organizam sporije razgrađuje ovaj lijek. To znači da je veća vjerojatnost da ćete razviti određene nuspojave (kao što je neutropenija, s vrućicom ili bez nje te nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija)) u odnosu na osobe koje nemaju ovaj gen. Liječnik će pozorno pratiti ove bolesnike.

**Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru prije nego što primite lijek Trodelvy ako:**
- imate problema s jetrom
- imate problema s bubrezima
- ste žena reproduktivne dobi (pogledajte dijelove „Trudnoća“, „Kontracepcija kod muškaraca i žena“ i „Dojenje“)
- uzimate lijekove za liječenje drugih stanja (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Trodelvy“)
- ste imali probleme nakon primanja bilo kojih infuzija u prošlosti.

Dok primate lijek Trodelvy, liječnik će Vas pozorno pratiti na nuspojave. Ako Vam se jave bilo kakve ozbiljne nuspojave, liječnik Vam može dati druge lijekove za liječenje nuspojava, promijeniti količinu lijeka Trodelvy koju primate ili u potpunosti prekinuti primjenu lijeka Trodelvy.

Pogledajte dio 4. za popis svih mogućih nuspojava povezanih s lijekom Trodelvy.

**Djeca i adolescenti**

Lijek Trodelvy ne smije se davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer nisu dostupne informacije o njegovom djelovanju u ovoj dobnoj skupini.

**Drugi lijekovi i Trodelvy**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti **bilo koje druge lijekove**. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji lijek Trodelvy djeluje te mogu povisiti razinu djelatne tvari lijeka Trodelvy u krvi i tako povećati rizik od nuspojava, a to su:
- **propofol**, daje se kao anestetik u kirurgiji.
- **ketokonazol**, koristi se za liječenje gljivičnih infekcija.
- **inhibitori tirozin kinaza**, koriste se za liječenje raka (lijekovi čiji naziv završava na „nib“).

Neki lijekovi mogu sniziti razinu djelatne tvari lijeka Trodelvy u krvi i tako smanjiti njegov učinak:
- **karbamazepin** ili **fenitoin**, koriste se za liječenje epilepsije.
- **rifampicin**, koristi se za liječenje tuberkuloze.
- **ritonavir ili tipranavir,** koriste se za liječenje HIV-a.

**Trudnoća**

Trodelvy **se ne smije koristiti** tijekom trudnoće jer može naškoditi djetetu. Odmah obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

**Kontracepcija kod muškaraca i žena**

Žene koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Trodelvy i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Trodelvy.
Muškarci koji imaju partnerice koje mogu zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Trodelvy**.**

**Dojenje**

**Nemojte dojiti** tijekom liječenja lijekom Trodelvy i tijekom mjesec dana nakon zadnje doze. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i može li utjecati na dijete.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

Trodelvy može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima npr. zbog osjećaja omaglice, umora. Stoga je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima, korištenja alata ili rada sa strojevima nakon primanja lijeka Trodelvy.

## 3. Kako ćete primati lijek Trodelvy

Lijek Trodelvy će Vam davati samo liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Važno je da liječnik ili medicinska sestra zaduženi za Vašu skrb potvrde da možete uzimati ovaj lijek obavljanjem krvnih pretraga prije liječenja.

Lijekovi koji se daju prije liječenja lijekom Trodelvy
Dobit ćete određene lijekove prije nego što primite lijek Trodelvy radi sprječavanja reakcija povezanih s infuzijom te mučnine i povraćanja. Vaš će liječnik odlučiti koji lijekovi su Vam potrebni i koju količinu trebate uzeti.

Koliko lijeka Trodelvy ćete primiti
Liječenje od raka ponavlja se u ciklusima od 21 dana (tri tjedna). Preporučena doza lijeka Trodelvy je **10 mg po kilogramu tjelesne težine** na početku svakog ciklusa (1. dan svakog ciklusa) i ponovno nakon jednog tjedna (8. dan svakog ciklusa).

Kako ćete primati lijek
Liječnik ili medicinska sestra davat će Vam lijek putem intravenske infuzije (infuzije u venu).
**Prva infuzija:** prvu infuziju lijeka primat ćete u trajanju od 3 sata.
**Druga i naredne infuzije:** ostale infuzije primat ćete u trajanju od 1 do 2 sata ako je Vaša prva infuzija protekla bez problema.
Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas tijekom i 30 minuta nakon svake infuzije na znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije povezane s infuzijom
Liječnik će usporiti brzinu infuzije lijeka ako Vam se javi reakcija povezana s infuzijom. Primjena lijeka prekinut će se ako reakcija povezana s infuzijom bude opasna po život. Pogledajte dio 2.

Doza lijeka u slučaju pojave nekih nuspojava
Liječnik može promijeniti Vašu dozu ili prekinuti primjenu ako Vam se jave određene nuspojave. Pogledajte dio 4.

**Ako primite više lijeka Trodelvy nego što ste trebali**

S obzirom da Vam infuziju daje liječnik ili drugi odgovarajuće obučeni član medicinskog osoblja, predoziranje je malo vjerojatno. Ako nehotično primite previše lijeka, liječnik će Vas pratiti i pružiti Vam dodatno liječenje po potrebi.

**Ako propustite dozu lijeka Trodelvy**

Ako zaboravite ili propustite termin, nazovite svog liječnika ili centar za liječenje da zakažete novi termin što je moguće prije. Nemojte čekati do narednog planiranog posjeta. Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, iznimno je važno da se ne propusti doza.

**Ako prekinete liječenje lijekom Trodelvy**

Ne biste smjeli prijevremeno prekidati terapiju bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Terapija za rak dojke lijekom Trodelvy obično zahtijeva određeni broj liječenja. Broj infuzija koje ćete primiti ovisi o tome koliko dobro reagirate na liječenje. Stoga trebate nastaviti primati lijek Trodelvy čak i ako ne primjećujete poboljšanje simptoma i dok Vaš liječnik ne odluči da liječenje lijekom Trodelvy treba prekinuti. Ako se liječenje prekine prijevremeno, može doći do ponovne pojave simptoma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Ozbiljne nuspojave**

**Potražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite bilo koju od sljedećih vrlo čestih ozbiljnih nuspojava** *(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*:

- **Nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)** što može izazvati sljedeće znakove i simptome:
  - vrućica, tjelesna temperatura od 38,5 °C ili viša: to se zove febrilna neutropenija,
  - zimica ili znojenje,
  - grlobolja, ranice u ustima ili zubobolja,
  - bol u trbuhu,
  - bol blizu anusa ili ranice oko anusa,
  - bol ili osjećaj peckanja tijekom mokrenja ili često mokrenje,
  - proljev,
  - kašalj ili nedostatak zraka.

- **Proljev** (čak i bez drugih znakova)

- **Reakcije preosjetljivosti (uključujući reakcije povezane s infuzijom)** koje mogu izazvati sljedeće znakove i simptome:
  - oticanje usana, jezika, očiju, grla ili lica,
  - oticanje ili izdignuti crveni kožni osip koji svrbi,
  - iznenadna pojava otečenih, blijedih crvenih kvržica ili plaka (koprivnjača) na koži,
  - vrućica,
  - iznenadan napadaj teške drhtavice praćen osjećajem hladnoće,
  - prekomjerno znojenje,
  - piskanje, stezanje u prsnom košu ili grlu, nedostatak zraka, omaglica, nesvjestica,
  - bol u prsnom košu, lupanje srca.

- **Mučnina, povraćanje**

**Druge moguće nuspojave**

Druge nuspojave navedene su u nastavku. Ako bilo koja od njih postane teška ili ozbiljna, odmah se obratite liječniku.

**Vrlo česte**
*(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*
- osjećaj peckanja tijekom mokrenja te učestala i neodgodiva potreba za mokrenjem,
- kašalj, grlobolja, curenje iz nosa, glavobolja i kihanje,
- nedovoljan broj crvenih krvnih stanica (anemija),
- nizak broj bijelih krvnih stanica (limfocita ili leukocita),
- gubitak apetita,
- niska razina kalija ili magnezija u krvi,
- problemi sa spavanjem,
- omaglica,
- nedostatak zraka,
- zatvor, bol u trbuhu,
- opadanje kose, osip, svrbež po cijelom tijelu,
- bol u leđima, bol u zglobovima,
- umor.

**Česte**
*(mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)*
- drhtavica, vrućica, opća nelagoda, blijeda koža ili promjene boje kože, nedostatak zraka zbog velikog broja bakterija u krvi (sepsa),
- infekcija pluća (pneumonija),
- začepljen nos, bol u licu, piskanje,
- suhi kašalj kojim se može iskašljati bistra, žuto-siva ili zelenkasta sluz,
- simptomi slični gripi; infekcija herpesom u ustima,
- smanjen broj krvnih pločica, što može dovesti do krvarenja i stvaranja modrica (trombocitopenija),
- visoka razina glukoze u krvi,
- smanjena količina vode u tijelu,
- niska razina fosfata, kalcija ili natrija u krvi,
- tjeskoba,
- promjena osjeta okusa,
- nizak krvni tlak,
- krvarenje iz nosa; podražajni kašalj potaknut cijeđenjem sluzi niz grlo,
- upala debelog crijeva (kolitis),
- upaljena i bolna usta; bol u gornjem dijelu trbuha; refluks; nadutost trbuha,
- tamnjenje kože; aknama slične promjene na koži; suha koža,
- bol u mišićima prsnog koša; mišićni grčevi,
- krv u mokraći; prekomjerna količina proteina u mokraći,
- zimica,
- gubitak na tjelesnoj težini,
- povećanje razine enzima koji se nazivaju alkalna fosfataza ili laktat dehidrogenaza, neuobičajeni rezultati krvnih pretraga povezani sa zgrušavanjem krvi.

**Manje česte**
*(mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)*
- upala tankog crijeva (enteritis).

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Trodelvy

Zdravstveni će radnici lijek Trodelvy čuvati u bolnici ili klinici u kojoj se liječite. Pojedinosti o čuvanju navedene su u nastavku:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti:“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) najviše 24 sata zaštićena od svjetlosti.
- Nemojte koristiti ovaj lijek ako primijetite da je rekonstituirana otopina zamućena ili da je promijenila boju.

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što lijek Trodelvy sadrži:**

- Djelatna tvar je sacituzumab govitekan. Jedna bočica praška sadrži 200 mg sacituzumab govitekana. Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg sacituzumab govitekana.
- Drugi sastojci su 2-(N-morfolino)etansulfonatna kiselina (MES), polisorbat 80 i trehaloza dihidrat.

**Kako lijek Trodelvy izgleda i sadržaj pakiranja**

Ovaj lijek je bjelkasti do žućkasti prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

**Proizvođač**
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business and Technology Park
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Trodelvy je citotoksični lijek. Moraju se slijediti važeći posebni postupci za rukovanje i zbrinjavanje.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u nastavku.

Rekonstitucija

- Izračunajte potrebnu dozu (mg) lijeka Trodelvy na temelju bolesnikove tjelesne težine.
- U svaku bočicu sterilnom štrcaljkom polako ubrizgajte 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Dobivena koncentracija bit će 10 mg/ml.
- Lagano promiješajte bočice i pričekajte do 15 minuta da se sadržaj otopi. Nemojte tresti. Prije primjene treba vizualno pregledati da u lijeku nema vidljivih čestica i da nije došlo do promjene boje. Otopina treba biti bez vidljivih čestica, bistra i žuta. Nemojte koristiti rekonstituiranu otopinu ako je zamućena ili ako je promijenila boju.
- Upotrijebite odmah za pripremu razrijeđene otopine za infuziju.

Razrjeđivanje

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban za dobivanje odgovarajuće doze na temelju bolesnikove tjelesne težine.
- Odredite konačan volumen otopine za infuziju za isporuku odgovarajuće doze u rasponu koncentracije sacituzumab govitekana od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Izvucite i bacite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) iz konačne infuzijske vrećice koji je jednak potrebnom volumenu rekonstituirane otopine.
- Štrcaljkom izvucite izračunatu količinu rekonstituirane otopine iz bočice ili bočica. Bacite sav neiskorišteni sadržaj koji preostane u bočici ili bočicama.
- U cilju minimiziranja pjenušanja polako ubrizgajte potrebni volumen rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu od polivinilklorida, poliolefina (polipropilena i/ili polietilena) ili etilen-vinil acetata. Nemojte tresti sadržaj.
- Po potrebi prilagodite volumen u infuzijskoj vrećici otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako biste dobili koncentraciju od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml. Smije se koristiti samo otopina natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost rekonstituiranog lijeka nije utvrđena s drugim infuzijskim otopinama.
- Ako se ne upotrijebi odmah, infuzijska vrećica koja sadrži razrijeđenu otopinu može se čuvati zaštićena od svjetlosti u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 24 sata.
  Ne zamrzavati. Nakon rashlađivanja, razrijeđenu otopinu koja je postigla sobnu temperaturu do 25 °C primijenite u roku od 8 sati (uključujući vrijeme primjene infuzije).

Primjena

- Lijek Trodelvy primijenite u obliku intravenske infuzije. Zaštitite infuzijsku vrećicu od svjetlosti.
- Infuzijska vrećica treba biti prekrivena tijekom primjene lijeka bolesniku do završetka primjene doze. Nije potrebno prekrivati infuzijsku cjevčicu niti koristiti cjevčicu sa zaštitom od svjetlosti tijekom infuzije.
- Može se koristiti infuzijska pumpa.
- Lijek Trodelvy nemojte miješati, niti primjenjivati u obliku infuzije, s drugim lijekovima.
- Po završetku primjene infuzije isperite intravensku liniju s 20 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.