

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trodely 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje sacituzumabum govitecanum 200 mg.  
Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku sacituzumabum govitecanum 10 mg.

Sacituzumabum govitecanum je konjugát protilátka-léčivo (ADC) cílený na Trop-2. Sacituzumabum je humanizovaná monoklonální protilátka (hRS7 IgG1 $\kappa$ ), která rozeznává Trop-2. Malá molekula, SN-38, je inhibitor topoizomerázy I, který se kovalentně váže na protilátku prostřednictvím hydrolyzovatelného linkeru. Na jednu molekulu protilátky je navázáno přibližně 7–8 molekul SN-38.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
Téměř bílý až nažloutlý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), kteří podstoupili dvě nebo více předchozích systémových terapií, z nichž alespoň jedna byla na pokročilé onemocnění (viz bod 5.1).

Přípravek Trodelvy je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím, na hormonální receptory (HR) pozitivním, na HER2-negativním karcinomem prsu, kteří podstoupili hormonální léčbu a alespoň dvě další systémové terapie pro pokročilé onemocnění (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Trodelvy musí být pacientům předepsán a podáván pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s použitím protinádorové léčby a v prostředí s dostupným kompletním vybavením pro resuscitaci.

#### Dávkování

Doporučená dávka sacituzumabu govitekanu je 10 mg/kg tělesné hmotnosti podávaných ve formě intravenózní infuze jednou týdně 1. den a 8. den 21denních léčebných cyklů. V léčbě je nutné pokračovat až do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

## Preventivní léčba

Před každou dávkou sacituzumabu govitekanu se doporučuje léčba k prevenci reakcí na infuze a prevenci nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (viz bod 4.4).

## Úprava dávky u reakcí spojených s infuzí

Rychlost infuze sacituzumabu govitekanu je nutné zpomalit, případně infuzi přerušit, pokud se u pacienta objeví reakce spojené s infuzí. Sacituzumab govitekan je nutné trvale ukončit v případě, že se objeví život ohrožující reakce spojené s infuzí (viz bod 4.4).

## Úpravy dávky u nežádoucích účinků

Úpravy dávky pro zvládnutí nežádoucích účinků sacituzumabu govitekanu jsou popsány v tabulce 1. Dávka sacituzumabu govitekanu se nemá po snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům znovu navyšovat.

**Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům**

<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Výskyt</b>	<b>Úprava dávky</b>
<b>Závažná neutropenie</b>		
Neutropenie stupně 4 po dobu $\geq 7$ dnů nebo kratší, pokud je klinicky indikováno, NEBO Febrilní neutropenie stupně 3–4,  NEBO Neutropenie stupně 3–4 v době plánované léčby, která odloží dávkování o 2 nebo 3 týdny kvůli zlepšení na $\leq$ stupeň 1	První	Podávejte faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) co nejdříve, jakmile je klinicky indikováno
	Druhá	25% snížení dávky; G-CSF podávejte co nejdříve, jakmile je klinicky indikováno
	Třetí	50% snížení dávky; G-CSF podávejte co nejdříve, jakmile je klinicky indikováno
	Čtvrtá	Ukončení léčby; G-CSF podávejte co nejdříve, jakmile je klinicky indikováno
Neutropenie stupně 3–4 v době plánované léčby, která odloží dávkování o 3 týdny kvůli zlepšení na $\leq$ stupeň 1	První	Ukončení léčby; G-CSF podávejte co nejdříve, jakmile je klinicky indikováno
<b>Závažná toxicita z jiných příčin než neutropenie</b>		
Jiná než hematologická toxicita stupně 4 po jakoukoliv dobu, NEBO Jakákoliv nauzea stupně 3–4, zvracení nebo průjem způsobený léčbou, při selhání léčby antiemetiky a přípravky proti průjmu, NEBO Jiná nehematologická toxicita stupně 3–4 přetrvávající $> 48$ hodin i přes optimální lékařskou péči, NEBO V době plánované léčby jiná než neutropenní hematologická nebo nehematologická toxicita stupně 3–4, která odloží dávkování o 2 nebo 3 týdny kvůli zlepšení na $\leq$ stupeň 1	První	25% snížení dávky
	Druhá	50% snížení dávky
	Třetí	Ukončení léčby
V případě jiné než neutropenní hematologické nebo nehematologické toxicity stupně 3–4, nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3–4, z nichž se pacient nezotaví na $\leq$ stupeň 1 během 3 týdnů	První	Ukončení léčby

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná úprava dávkování. Údaje o sacituzumabu govitekanu u pacientů  $\geq 75$  let jsou omezené.

### *Porucha funkce jater*

Při podávání sacituzumabu govitekanu pacientům s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin  $\leq 1,5$  násobek horní hranice normy [ULN] a aspartátaminotransferáza [AST]/alaninaminotransferáza [ALT]  $< 3$  ULN) není nutná úprava výchozí dávky.

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyla bezpečnost sacituzumabu govitekanu stanovena. Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů s jakoukoliv z následujících hodnot: sérový bilirubin  $> 1,5$  ULN nebo AST nebo ALT  $> 3$  ULN u pacientů bez jaterních metastáz nebo AST nebo ALT  $> 5$  ULN u pacientů s jaterními metastázami. U těchto pacientů je nutné se vyhnout používání sacituzumabu govitekanu.

### *Porucha funkce ledvin*

Při podávání sacituzumabu govitekanu pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava výchozí dávky.

Sacituzumab govitekan nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin (clearance kreatininu [CrCl]  $< 15$  ml/min).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sacituzumabu govitekanu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Sacituzumab govitekan je určen pouze k intravenóznímu podání. Musí být rekonstituován a naředěn zdravotnickým pracovníkem se zkušenostmi se zacházením s protinádorovou léčbou. Musí být podáván formou intravenózní infuze, nikoliv formou intravenózní tlakové (push) infuze nebo bolusu.

První infuze: infuzi je nutno podávat po dobu 3 hodin.

Následné infuze: infuzi je nutno podávat po dobu 1 až 2 hodin, pokud byly předchozí infuze dobře snášeny.

Pacienti musí být sledováni během každé infuze a nejméně 30 minut po každé infuzi kvůli známčkám nebo příznakům reakcí spojených s infuzí (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutné zřetelně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## Neutropenie

Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou nebo život ohrožující neutropenii (viz bod 4.8). V klinických studiích se sacituzumabem govitekanem byly pozorovány fatální infekce při přítomnosti neutropenie. Sacituzumab govitekan nemá být podáván v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než  $1500/\text{mm}^3$  v den 1 jakéhokoliv cyklu nebo v případě, že absolutní počet neutrofilů je nižší než  $1000/\text{mm}^3$  v den 8 jakéhokoliv cyklu. Proto se doporučuje během léčby sledovat krevní obraz pacientů, jak je klinicky indikováno. Sacituzumab govitekan nemá být podáván v případě febrilní neutropenie. Může být nutná léčba faktorem stimulujícím kolonie granulocytů a úpravy dávky kvůli závažné neutropenii (viz body 4.2 a 4.8).

## Průjem

Sacituzumab govitekan může způsobit závažný průjem (viz bod 4.8). Bylo pozorováno, že průjem v některých případech vedl k dehydrataci a následnému akutnímu poškození ledvin. Sacituzumab govitekan nemá být podáván v případě výskytu průjmu stupně 3–4 v době plánované léčby a léčba má pokračovat teprve po zlepšení na  $\leq$  stupeň 1 (viz body 4.2 a 4.8). Při nástupu průjmu a v případě, že nelze identifikovat žádnou příčinu infekce, je nutné zahájit léčbu loperamidem. Lze také uplatnit další podpůrná opatření (např. substituce tekutin a elektrolytů), jak je klinicky indikováno.

Pacienti, kteří vykazují nadměrnou cholinergní odpověď na léčbu sacituzumabem govitekanem (např. břišní křeče, průjem, salivace atd.), mohou dostávat při následných léčbách sacituzumabem govitekanem vhodnou léčbu (např. atropin).

## Hypersenzitivita

Sacituzumab govitekan může způsobit závažnou a život ohrožující hypersenzitivitu (viz bod 4.8). V klinických studiích se sacituzumabem govitekanem byly pozorovány anafylaktické reakce a použití sacituzumabu govitekanu je kontraindikováno u pacientů s prokázanou hypersenzitivitou na sacituzumab govitekan (viz bod 4.3).

U pacientů, kterým je podáván sacituzumab govitekan se před infuzí doporučuje premedikace, včetně antipyretik, H1 a H2 blokátorů nebo kortikosteroidů (např. 50 mg hydrokortizonu nebo ekvivalentu, perorálně nebo intravenózně). Pacienty je nutné pečlivě sledovat z hlediska reakce spojené s infuzí během každé infuze sacituzumabu govitekanu a nejméně 30 minut po dokončení každé infuze. Rychlost infuze sacituzumabu govitekanu je nutné zpomalit, případně infuzi přerušit, pokud se u pacienta objeví reakce spojená s infuzí. Sacituzumab govitekan je nutné trvale ukončit, pokud se objeví život ohrožující reakce spojené s infuzí (viz bod 4.2).

## Nauzea a zvracení

Sacituzumab govitekan je emetogenní (viz bod 4.8). Jako prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se doporučuje antiemetická preventivní léčba dvěma nebo třemi léčivými přípravky (např. dexamethason buď s antagonistou receptoru 5-hydroxytryptaminu 3 [5-HT<sub>3</sub>], nebo antagonistou receptoru pro neurokinin-1 [NK-1], stejně jako s jinými léčivými přípravky podle indikace).

Sacituzumab govitekan nemá být podáván v případě nauzey stupně 3 nebo zvracení stupně 3–4 v době plánovaného podávání léčby a léčba má pokračovat pouze s dalšími podpůrnými opatřeními po zlepšení na  $\leq$  stupeň 1 (viz bod 4.2). Lze také používat další antiemetika a jiná podpůrná opatření dle klinické indikace. Všichni pacienti mají rovněž dostat léčivé přípravky k domácímu použití, s jasnými pokyny pro prevenci a léčbu nauzey a zvracení.

## Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1

SN-38 (malá molekula, která je složkou sacituzumabu govitekanu) je metabolizován pomocí uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT1A1). Genetické varianty genu UGT1A1, jako je alela UGT1A1\*28, způsobuje sníženou aktivitu enzymu UGT1A1. U jednotlivců, kteří jsou homozygoty

pro alelu UGT1A1\*28, existuje zvýšené riziko neutropenie, febrilní neutropenie a anémie a hrozí u nich zvýšené riziko jiných nežádoucích účinků po zahájení léčby sacituzumabem govitekanem (viz bod 4.8). Pro alelu UGT1A1\*28 je homozygotních přibližně 20 % černošské populace, 10 % bělošské populace a 2 % východoasijské populace. V určitých populacích může být snížena funkce jiných alel než UGT1A1\*28. Je nutné pozorně sledovat pacienty s prokázanou sníženou aktivitou UGT1A1 s ohledem na nežádoucí účinky. Pokud není stav UGT1A1 znám, není nutné provádět žádné testy, protože léčba nežádoucích účinků včetně doporučené úpravy dávky bude u všech pacientů stejná.

#### Embryofetální toxicita

Na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan při podání těhotné ženě působit teratogenitu a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan obsahuje genotoxickou složku, SN-38, a cílí na rychle se dělící buňky. Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku je nutné o případném riziku pro plod informovat. Před zahájením podávání sacituzumabu govitekanu je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné (viz bod 4.6).

#### Sodík

Tento léčivý přípravek bude dále připraven k podání s roztokem obsahujícím sodík (viz bod 6.6) a je nutné vzít to v úvahu v souvislosti s celkovým příjmem sodíku pacientem ze všech zdrojů během dne.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

#### Inhibitory UGT1A1

Souběžné podávání sacituzumabu govitekanu s inhibitory UGT1A1 může zvyšovat incidenci nežádoucích účinků kvůli potenciálnímu zvýšení systémové expozice SN-38. U pacientů užívajících inhibitory UGT1A1 (např. propofol, ketokonazol, inhibitory EGFR tyrosinkinázy) je nutné podávat sacituzumab govitekan s opatrností.

#### Induktory UGT1A1

Expozice SN-38 může být snížena u pacientů, kteří souběžně dostávají induktory enzymu UGT1A1. U pacientů užívajících induktory UGT1A1 (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir) je nutné podávat sacituzumab govitekan opatrně.

Na základě omezených údajů dostupných od pacientů, kteří dostávali během léčby sacituzumabem govitekanem souběžně inhibitory (n = 16) nebo induktory (n = 5) UGT1A1, byla expozice volnému SN-38 u těchto pacientů srovnatelná s expozicí u pacientů, kteří inhibitor ani induktor UGT1A1 nedostávali.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby sacituzumabem govitekanem a ještě 3 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

#### Těhotenství

Údaje o podávání sacituzumabu govitekanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně na základě mechanismu účinku může sacituzumab govitekan působit při podání během těhotenství teratogenitu

a/nebo embryofetální letalitu. Sacituzumab govitekan obsahuje genotoxickou složku, SN-38, a cílí na rychle dělící se buňky.

Sacituzumab govitekan nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav nevyžaduje léčbu sacituzumabem govitekanem.

Před zahájením podávání sacituzumabu govitekanu je nutné u žen ve fertilním věku ověřit, zda nejsou těhotné.

Ženy, které otěhotní, musí okamžitě kontaktovat svého lékaře.

### Kojení

Není známo, zda se sacituzumab govitekan nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojence/novorozence nelze vyloučit. Během léčby sacituzumabem govitekanem a ještě 1 měsíc po poslední dávce je nutné přerušit kojení.

### Fertilita

Na základě zjištění u zvířat může sacituzumab govitekan poškozovat fertilitu u žen ve fertilním věku (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku sacituzumabu govitekanu na fertilitu u člověka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Sacituzumab govitekan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, např. závrať, únava (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem byly: neutropenie (67,6 %), nauzea (62,6 %), průjem (62,5 %), únava (61,5 %), alopecie (45,6 %), anémie (40,7 %), zácpa (36,2 %), zvracení (33,6 %), snížená chuť k jídlu (25,7 %), dyspnoe (22,1 %) a bolest břicha (20,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího byly neutropenie (50,7 %), leukopenie (10,5 %), průjem (10,3 %), anémie (9,3 %), únava (6,8 %), febrilní neutropenie (6,1 %), hypofosfatémie (4,2 %), dyspnoe (3,1 %), lymfopenie (2,9 %), bolest břicha (2,8 %), nauzea (2,8 %), zvracení (2,5 %), hypokalémie (2,5 %), pneumonie (2,3 %) a zvýšení aspartátaminotransferázy (2,2 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem byly febrilní neutropenie (4,8 %), průjem (3,9 %), neutropenie (2,6 %) a pneumonie (2 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou založeny na sdružených datech ze tří klinických studií zahrnujících 688 pacientů, kteří dostávali sacituzumab govitekan 10 mg/kg tělesné hmotnosti pro léčbu metastazujícího TNBC a HR+/HER2- karcinomu prsu. Medián expozice sacituzumabu govitekanu v této datové množině byl 4,63 měsíců.

Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin, přičemž u nežádoucího účinku může mít určitý podíl příhod jiné příčiny než sacituzumab govitekan, jako je onemocnění, jiné léčivé přípravky nebo nesouvisející příčiny. Závažnost nežádoucích účinků přípravku byla hodnocena na základě společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Definice: stupeň 1 = lehké, stupeň 2 = středně těžké, stupeň 3 = těžké, stupeň 4 = život ohrožující a 5 = úmrtí.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvencí nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků**

Třída orgánových systémů (SOC)	Frekvence	Nežádoucí účinek
<b>Infekce a infestace</b>		
	Velmi časté	Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Sepse Pneumonie Chřipka Bronchitida Nazofaryngitida Sinusitida Herpes úst
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
	Velmi časté	Neutropenie <sup>1</sup> Anaémie <sup>2</sup> Leukopenie <sup>3</sup> Lymfopenie <sup>4</sup>
	Časté	Febrilní neutropenie Trombocytopenie <sup>5</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>		
	Velmi časté	Hypersenzitivita <sup>6</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu Hypokalemie Hypomagnezemie
	Časté	Dehydratace Hyperglykemie Hypofosfatemie Hypokalcemie Hyponatremie
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
	Velmi časté	Insomnie
	Časté	Úzkost
<b>Poruchy nervového systému</b>		
	Velmi časté	Bolest hlavy Závrať
	Časté	Dysgeuzie
<b>Cévní poruchy</b>		
	Časté	Hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
	Velmi časté	Dyspnoe <sup>7</sup> Kašel
	Časté	Epistaxe Produktivní kašel Rinorea Nazální kongesce Syndrom kašle z horních cest dýchacích



<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
	Velmi časté	Průjem Zvracení Nauzea Zácpa Bolest břicha
	Časté	Neutropenická kolitida <sup>8</sup> Kolitida Stomatitida Bolest horní poloviny břicha Dyspepsie Refluxní choroba jícnu Břišní distenze
	Méně časté	Enteritida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		
	Velmi časté	Alopecie Vyrážka Pruritus
	Časté	Makulopapulózní vyrážka Hyperpigmentace kůže Akneiformní dermatitida Suchá kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		
	Velmi časté	Bolest zad Artralgie
	Časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku Svalové spazmy
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		
	Časté	Hematurie Proteinurie Dysurie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
	Velmi časté	Únava <sup>9</sup>
	Časté	Bolest Zimnice
<b>Vyšetření</b>		
	Časté	Snížení tělesné hmotnosti Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		
	Méně časté	Reakce spojená s infuzí

1: Zahrnuje následující preferované termíny: neutropenie; snížený počet neutrofilů.

2: Zahrnuje následující preferované termíny: anémie; pokles hemoglobinu; snížený počet červených krvinek.

3: Zahrnuje následující preferované termíny: leukopenie; snížený počet bílých krvinek.

4: Zahrnuje následující preferované termíny: lymfopenie; snížený počet lymfocytů.

5: Zahrnuje následující preferované termíny: trombocytopenie; snížený počet krevních destiček.

6: Příhody hypersenzitivity hlášené až do konce dne po podání léčby. Zahrnují příhody kódované podle následujících preferovaných termínů: dyspnoe; hypotenze; zrudnutí; erytém; hrudní diskomfort; alergická rýma; sípot; edém; kopřivka; anafylaktická reakce; vřed úst; kožní exfoliace; zduřelý jazyk; sevření hrdla

7: Zahrnuje následující preferované termíny: dyspnoe; námahová dyspnoe

8: Zahrnuje preferovaný termín neutropenická kolitida a příhody hlášené jako tyflitida

9: Zahrnuje následující preferované termíny: únava, astenie

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Neutropenie*

Medián doby do nástupu neutropenie (včetně febrilní neutropenie) po zahájení prvního léčebného cyklu byl 16 dnů. Medián doby trvání neutropenie byl 8 dnů.

Neutropenie se vyskytla u 67,6 % (465/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem včetně neutropenie stupně 3–4 u 50,7 % pacientů. Neutropenie byla důvodem ke snížení dávky u 12,4 % pacientů. Neutropenická kolitida byla pozorována u 1 % (7/688) pacientů.

Febrilní neutropenie se vyskytla u 6,1 % (42/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem. Febrilní neutropenie byla důvodem ke snížení dávky u 2,9 % pacientů.

#### *Použití u pacientů se sníženou aktivitou UGT1A1*

Incidence neutropenie stupně 3–4 byla 60,6 % (43/71) u homozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28, 52,9 % (144/272) u heterozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28 a 49,1 % (140/285) u homozygotních pacientů pro alelu divokého typu. Incidence febrilní neutropenie stupně 3–4 byla 14,1 % (10/71) u homozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28, 5,9 % (16/272) u heterozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28 a 4,6 % (13/285) u homozygotních pacientů pro alelu divokého typu. Incidence anémie stupně 3–4 byla 15,5 % (11/71) u homozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28, 7,4 % (20/272) u heterozygotních pacientů pro alelu UGT1A1\*28 a 8,1 % (23/285) u homozygotních pacientů pro alelu divokého typu.

U pacientů homozygotních pro alelu UGT1A1\*28 a u pacientů heterozygotních pro alelu UGT1A1\*28 byl pozorován dřívější medián nástupu neutropenie a anémie ve srovnání s pacienty homozygotními pro alelu divokého typu.

#### *Průjem*

Medián doby nástupu průjmu po zahájení prvního léčebného cyklu byl 13 dnů. Medián doby trvání průjmu byl 8 dnů.

Průjem se vyskytl u 62,5 % (430/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem. Příhody stupně 3 se vyskytly u 10,3 % (71/688) pacientů. Tři z 688 pacientů (<1 %) přerušili léčbu kvůli průjmu.

#### *Hypersenzitivita*

Hypersenzitivní reakce hlášené až do konce dne po podání dávky se vyskytly u 33,0 % (227/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem. Hypersenzitivita stupně 3 a vyšší se vyskytla u 1,7 % (12/688) pacientů léčených sacituzumabem govitekanem. Incidence reakcí hypersenzitivity vedoucích k trvalému ukončení léčby sacituzumabem govitekanem byla 0,1 % (1/688).

#### *Imunogenita*

Napříč klinickými studiemi s pacienty léčenými sacituzumabem govitekanem se u 9 (1,1 %) ze 785 pacientů vytvořily protilátky proti sacituzumabu govitekanu; 6 z těchto pacientů (0,8 % z pacientů léčených sacituzumabem govitekanem) mělo neutralizační protilátky proti sacituzumabu govitekanu.

#### *Zvláštní populace*

U pacientů ve věku 65 let nebo starších nebyl žádný rozdíl v četnosti ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků ve srovnání s mladšími pacienty s mTNBC. U pacientů ve věku 65 let nebo starších byla vyšší četnost ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků (14 %) ve srovnání s mladšími pacienty (3 %) s HR+/HER2- metastazujícím karcinomem prsu. U pacientů ve věku 75 let nebo starších byl vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (67 %) než u pacientů ve věku 65 let nebo starších (43 %) a pacientů mladších 65 let (24 %) s HR+/HER2- metastazujícím karcinomem prsu.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

### **4.9 Předávkování**

V klinických studiích způsobovaly dávky do 18 mg/kg (přibližně 1,8násobek maximální doporučené dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti) vyšší incidenci závažné neutropenie.

V případech předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky či příznaky nežádoucích účinků, závažné neutropenie a zahájit vhodnou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, konjugáty monoklonálních protilátek a léčiva, jiné monoklonální protilátky, ATC kód: L01FX17.

#### Mechanismus účinku

Sacituzumab govitekan se váže na nádorové buňky exprimující protein Trop-2 a je internalizován následným uvolňováním SN-38 z hydrolyzovatelného linkeru. SN-38 interaguje s topoizomerázou I a brání opakované ligaci jednořetězcových zlomů vyvolaných topoizomerázou I. Výsledné poškození DNA vede k apoptóze a buněčné smrti.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Neresekovatelný nebo metastazující triple-negativní karcinom prsu (ASCENT)*

Účinnost a bezpečnost sacituzumabu govitekanu byla hodnocena v mezinárodní, multicentrické, otevřené, randomizované studii 3. fáze ASCENT (IMMU-132-05) prováděné u 529 pacientů s neresekovatelným, lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu (mTNBC), u nichž došlo k recidivě po nejméně dvou předchozích chemoterapiích (bez horního limitu) karcinomu prsu. Dřívější adjuvantní nebo neoadjuvantní terapie podávaná kvůli onemocnění s menším rozsahem byla kvalifikována jako jeden z vyžadovaných předchozích režimů, pokud došlo k rekurenci lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění do 12 měsíců od ukončení této chemoterapie. Všichni pacienti předtím podstoupili léčbu taxanem buď pro adjuvantní, neoadjuvantní nebo pokročilé stadium za předpokladu, že neměli kontraindikaci nebo se u nich neprokázala intolerance vůči taxanům. Jako jedna ze dvou předchozích chemoterapií u pacientů s dokumentovanou mutací zárodečné linie BRCA1/BRCA2 byly povoleny inhibitory poly-ADP ribóza-polymerázy (PARP).

Pacienti byli randomizováni (1:1), aby dostávali sacituzumab govitekan v dávce 10 mg/kg jako intravenózní infuzi v den 1 a den 8 21denního léčebného cyklu, nebo léčbu dle výběru lékaře (Treatment Physician's Choice, TPC), která byla dávkována na základě plochy povrchu těla a podle údajů o přípravku. TPC byla stanovena zkoušejícím před randomizací z jednoho z následujících monoterapeutických režimů: eribulin (n = 139), kapecitabin (n = 33), gemcitabin (n = 38) nebo vinorelbin (kromě toho, kdy pacient měl neuropatii  $\geq$  stupně 2, n = 52). Způsobili byli pacienti se stabilními metastázami v mozku (předléčenými, neprogredujícími, bez léčivých přípravků proti epileptickým záchvatům a na stabilní dávce kortikosteroidu po dobu alespoň 2 týdnů). Magnetická rezonance (MRI) pro zjištění mozkových metastáz byla vyžadována pouze u pacientů s prokázanými mozkovými metastázami či s podezřením na ně. Byli vyloučeni pacienti s prokázanou Gilbertovou chorobou, pouze kostními metastázami, nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu nebo

kongestivním srdečním selháním v anamnéze, aktivním chronickým zánětlivým střevním onemocněním nebo gastrointestinální perforací, infekcí virem lidské imunodeficience (HIV), aktivní infekcí hepatitidou B nebo C, živou vakcínou podanou během posledních 30 dnů, nebo kteří dříve byli léčeni irinotekanem.

Pacienti byli léčeni do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progrese (PFS) u pacientů bez mozkových metastáz ve výchozím stavu (tj. BMNeg) podle měření zaslepenou, nezávislou, centralizovanou kontrolní skupinou radiologů (BICR) využívajících Kritéria hodnocení onkologické odpovědi u solidních tumorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly PFS podle BICR pro celkovou populaci včetně všech pacientů s mozkovými metastázami a bez nich, celkové přežití (OS), výskyt objektivní odpovědi (ORR) a dobu trvání odpovědi (DOR).

Primární analýza zahrnovala 235 BMNeg pacientů ve skupině se sacituzumabem govitekanem a 233 BMNeg pacientů ve skupině TPC. Analýza celkové populace zahrnovala 267 pacientů ve skupině se sacituzumabem govitekanem a 262 pacientů ve skupině TPC.

Demografické a výchozí charakteristiky celkové populace (n = 529) byly: medián věku 54 let (rozmezí: 27–82 let) a 81 % < 65 let, 99,6 % ženy; 79 % běloši, 12 % černoši, medián počtu předchozích systémových terapií byl 4; 69 % již dříve absolvovalo 2 až 3 předchozí chemoterapie; 31 % již dříve podstoupilo >3 předchozí chemoterapie; 42 % mělo jaterní metastázy; 12 % v současnosti nebo v anamnéze mělo mozkové metastázy. Celkem 8 % bylo pozitivních na mutační stav BRCA1/BRCA2, stav BRCA byl zjištěn pro 339 pacientů. Při zařazení do studie měli všichni pacienti stav výkonnosti podle ECOG 0 (43 %) nebo 1 (57 %). Medián doby od diagnózy stadia 4 do zařazení do studie byl 16,2 měsíců (rozmezí: -0,4 až 202,9 měsíců). Nejčastějšími předchozími chemoterapiemi byl cyklofosfamid (83 %), antracyklin (83 %) včetně doxorubicinu (53 %), paclitaxel (78 %), karboplatina (65 %), kapecitabin (67 %), gemcitabin (36 %), docetaxel (35 %) a eribulin (33 %). Předchozí terapii PD-1/PD-L1 absolvovalo celkem 29 % pacientů. Třináct procent pacientů ve skupině sacituzumabu govitekanu v celkové populaci podstoupilo pouze 1 předchozí linii systémové terapie při léčbě metastazujícího onemocnění.

Výsledky účinnosti v populaci BMNeg prokázaly statisticky významné zlepšení u sacituzumabu govitekanu vůči TPC u PFS a OS s poměry rizik (HR) 0,41 (n=468; 95% CI: 0,32; 0,52; p-hodnota: < 0,0001), resp. 0,48 (n=468; 95% CI: 0,38; 0,59; p-hodnota: <0,0001). Medián PFS byl 5,6 měsíce oproti 1,7 měsíce; medián OS byl 12,1 měsíce oproti 6,7 měsíce u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem, resp. TPC.

Výsledky účinnosti v celkové populaci byly ve shodě s populací BMNeg a jsou shrnuty v tabulce 3, v předem specifikované finální analýze (uzávěrka dat 11. března 2020).

**Tabulka 3: Cílové parametry účinnosti (celková populace) – předem specifikovaná finální analýza**

	<b>Předem specifikovaná finální analýza (uzávěrka dat 11. březen 2020)</b>	
	<b>Sacituzumab govitekan n=267</b>	<b>Léčba dle výběru lékaře (TPC) n=262</b>
<b>Doba přežití bez progresu<sup>1</sup></b>		
Počet příhod (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medián PFS v měsících (95% CI)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Poměr rizik (95% CI)	0,43 (0,35; 0,54)	
p-hodnota <sup>2</sup>	<0,0001	
<b>Celkové přežití</b>		
Počet úmrtí (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medián OS v měsících (95% CI)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-hodnota <sup>2</sup>	<0,0001	
<b>Celková míra odpovědi (ORR)</b>		
Počet respondérů (%)	83 (31)	11 (4)
Poměr šancí (95% CI),	10,99 (5,66; 21,36)	
p-hodnota <sup>3</sup>	<0,0001	
Kompletní odpověď, n (%)	10 (4)	2 (1)
Částečná odpověď, n (%)	73 (27)	9 (3)
<b>Trvání odpovědi (DOR)</b>		
Medián DOR v měsících (95% CI)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; neurčeno)

1 PFS je definována jako doba ode dne randomizace do dne první radiologické progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny podle toho, co nastane jako první.

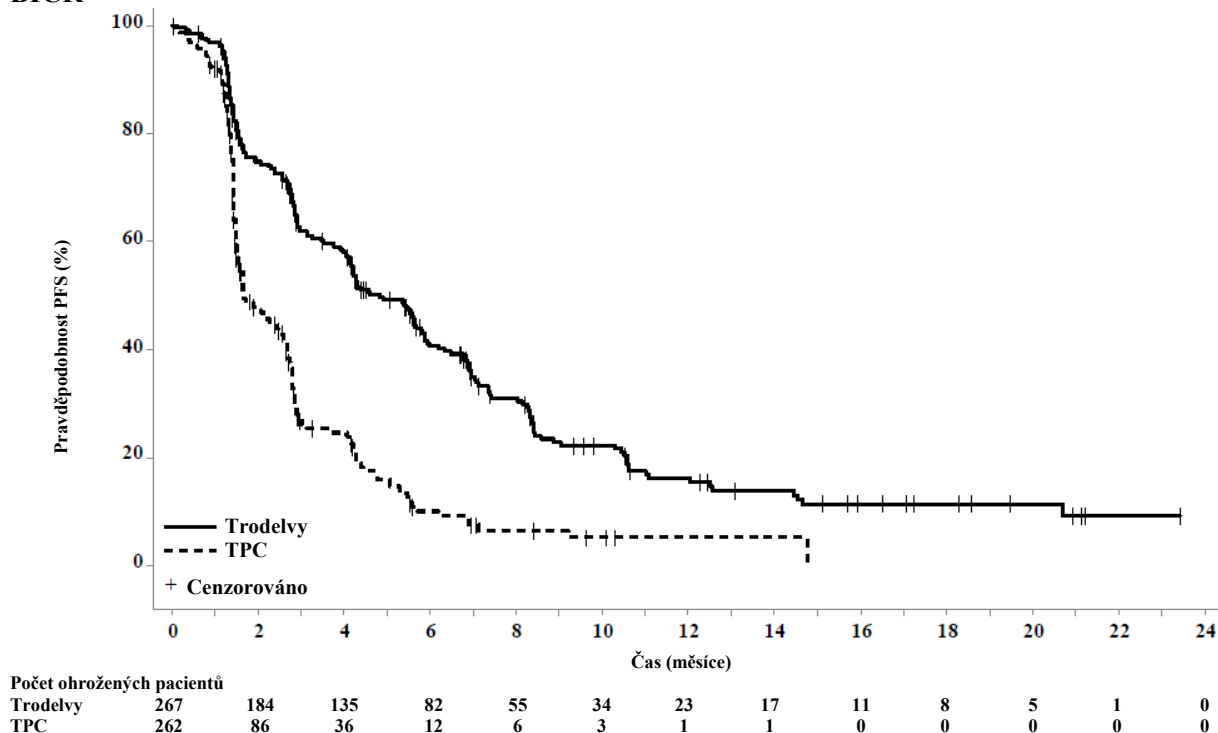
2 Stratifikovaný log-rank test upravený podle stratifikačních faktorů: počet předchozích chemoterapií, přítomnost prokázaných mozkových metastáz při zařazení do studie a region.

3 Založeno na Cochranově-Mantelově-Haenszelově testu.

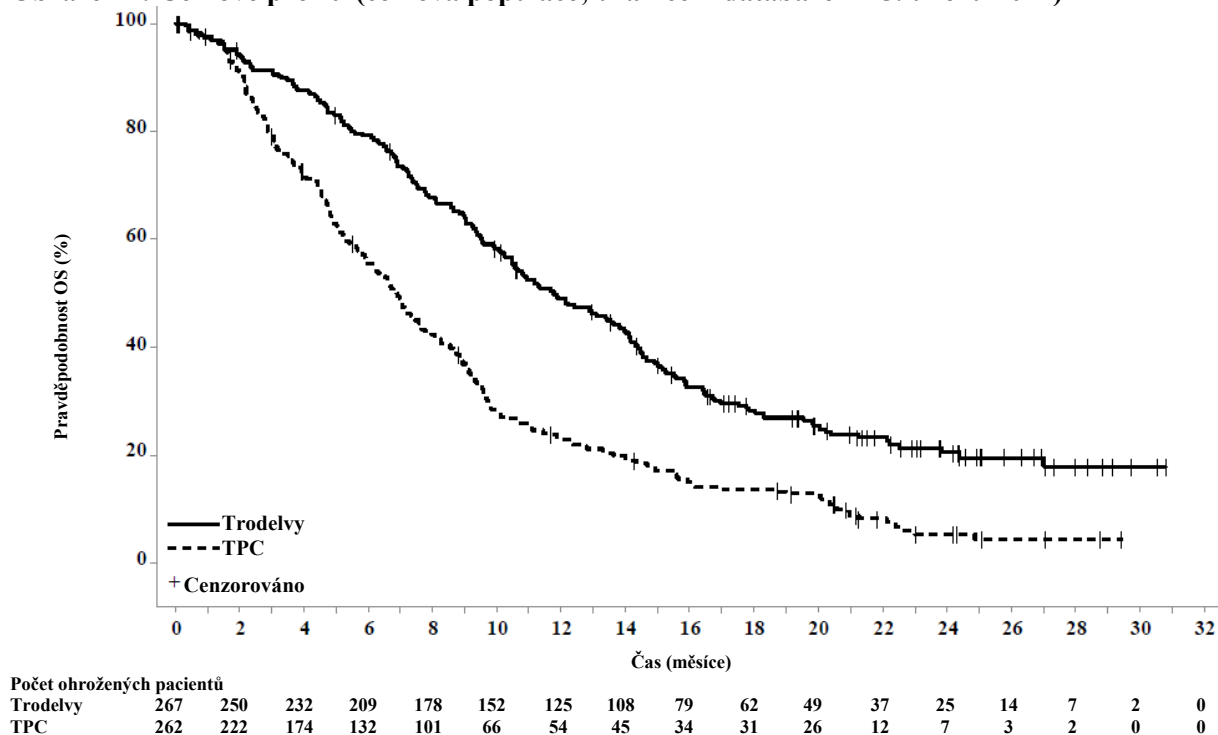
CI = Interval spolehlivosti

V aktualizované analýze účinnosti (konečné uzavření databáze 25. února 2021) byly výsledky v souladu s předem specifikovanou finální analýzou. Medián PFS podle BICR byl 4,8 měsíce oproti 1,7 měsíce u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem, resp. TPC (HR 0,41, 95% CI: 0,33; 0,52). Medián OS byl 11,8 měsíce oproti 6,9 měsíce (HR 0,51; 95% CI: 0,42; 0,63). Kaplan-Meierovy křivky pro aktualizované PFS podle BICR a OS jsou uvedeny na obrázcích 1 a 2.

**Obrázek 1: Přežití bez progresu (celková populace; uzamčení databáze k 25. únoru 2021) podle BICR**



**Obrázek 2: Celkové přežití (celková populace; uzamčení databáze k 25. únoru 2021)**



### Analýza podskupin

V analýzách podskupin byla zlepšení PFS a OS u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem v porovnání s TPC konzistentní v podskupinách pacientů bez ohledu na věk, rasu, stav BRCA, celkový počet předchozích systémových terapií (2 a > 2, 2–3 a > 3) a při léčbě metastazujícího onemocnění (1 a > 1), předchozí léčbu antracyklinem nebo PDL1 expresi a jaterní metastázy.

### Mozkové metastázy

Explorační analýza PFS a OS u pacientů s dříve léčenými, stabilními mozgovými metastázami prokázala stratifikovaný HR 0,65 (n = 61; 95% CI: 0,35; 1,22), resp. 0,87 (n = 61; 95% CI: 0,47;

1,63). Medián PFS byl 2,8 měsíce oproti 1,6 měsíce; medián OS byl 6,8 měsíců oproti 7,5 měsíce u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem, resp. TPC.

#### *Expresa Trop-2*

Byly provedeny další analýzy podskupin s cílem vyhodnotit účinnost podle úrovně nádorové exprese Trop-2 a výsledky byly shodné v rámci různých použitých metod hodnocení. U pacientů s nízkými hladinami Trop-2 za využití membránového H-skóre podle kvartilů byl prokázán přínos sacituzumabu govitekanu vůči TPC jak u PFS (HR 0,64, 95% CI: 0,37; 1,11), tak OS (HR 0,71, 95% CI: 0,42; 1,21).

#### *Neresekovatelný nebo metastazující na hormonální receptory (HR) pozitivní/na receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2) negativní karcinom prsu (TROPiCS-02)*

Účinnost sacituzumabu govitekanu byla hodnocena v multicentrické, otevřené, randomizované studii TROPiCS-02 (IMMU-132-09) provedené u 543 pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím HR-pozitivním, HER2-negativním (IHC 0, IHC 1 + nebo IHC 2+/ISH-) karcinomem prsu s progresí onemocnění po následujících léčebných režimech v jakékoli fázi onemocnění: inhibitor CDK 4/6, hormonální terapie a taxan; pacienti podstoupili alespoň dvě předchozí chemoterapie pro metastazující onemocnění (z nichž jedna mohla být podána v neoadjuvantní nebo adjuvantní léčbě, pokud došlo k progresi nebo recidivě během 12 měsíců po dokončení chemoterapie). Pacienti pouze s kostním onemocněním, aktivním chronickým zánětlivým onemocněním střev a známou anamnézou střevní obstrukce, se známou anamnézou nestabilní anginy pectoris nebo infarktu myokardu nebo městnavého srdečního selhání nebo aktivní infekce hepatitidou B nebo C byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni (1:1), aby dostávali sacituzumab govitekan 10 mg/kg jako intravenózní infuzi ve dnech 1 a 8 21denního cyklu (n = 272) nebo TPC (n = 271). TPC byla stanovena zkoušejícím před randomizací z jednoho z následujících režimů s jedním přípravkem: eribulin (n = 130), vinorelbin (n = 63), gemcitabin (n = 56) nebo kapecitabin (n = 22). Randomizace byla stratifikována na základě předchozích chemoterapeutických režimů pro metastazující onemocnění (2 vs. 3–4), viscerálních metastáz (ano vs. ne) a hormonální terapie u metastatického onemocnění po dobu alespoň 6 měsíců (ano vs. ne).

Pacienti byli léčeni až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS, hodnoceno podle BICR dle RECIST v1.1. Dalšími cílovými parametry účinnosti byly OS, ORR podle BICR a DOR podle BICR.

Medián věku studované populace byl 56 let (rozmezí: 27–86 let) a 26 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo více. Téměř všichni pacienti byly ženy (99 %). Většina pacientů byli běloši (67 %); 4 % byli černoši, 3 % Asijci a u 26 % rasa nebyla známa. Pacienti byli léčeni v mediánu 7 (rozsah: 3 až 17) předchozích systémových režimů v jakékoli fázi onemocnění a 3 (rozsah: 0 až 8) předchozích režimů systémové chemoterapie pro metastatické onemocnění. Přibližně 42 % pacientů mělo 2 předchozí režimy chemoterapie pro metastatické onemocnění ve srovnání s 58 % pacientů, kteří měli 3 až 4 předchozí režimy chemoterapie. Většina pacientů dostávala hormonální terapii pro metastatické onemocnění po dobu  $\geq$  6 měsíců (86 %). Pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0 (44 %) nebo 1 (56 %). Devadesát pět procent pacientů mělo viscerální metastázy; 4,6 % pacientů mělo stabilizované, předléčené mozkové metastázy.

Sacituzumab govitekan prokázal statisticky významné zlepšení PFS podle BICR a OS oproti TPC. Zlepšení PFS podle BICR a OS bylo obecně konzistentní napříč předem specifikovanými podskupinami. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tabulka 4. Cílové parametry účinnosti – předem specifikovaná finální analýza**

	<b>Sacituzumab govitekan n = 272</b>	<b>TPC n = 271</b>
<b>Doba přežití bez progresu podle BICR<sup>1</sup></b>		
Počet příhod (%)	170 (62,5 %)	159 (58,7 %)
Medián PFS v měsících (95% CI)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,661 (0,529; 0,826)	
Hodnota p <sup>2</sup>	0,0003	
Míra PFS po 12 měsících, % (95% CI)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8; 13,9)
<b>Celkové přežití<sup>3</sup></b>		
Počet příhod (%)	191 (70,2 %)	199 (73,4 %)
Medián OS v měsících (95% CI)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,789 (0,646; 0,964)	
Hodnota p <sup>2</sup>	0,0200	
<b>Míra objektivní odpovědi podle BICR<sup>3</sup></b>		
Počet respondérů (%)	57 (21,0 %)	38 (14,0 %)
Poměr šancí (95% CI)	1,625 (1,034; 2,555)	
Hodnota p	0,0348	

<sup>1</sup> PFS je definováno jako doba od data randomizace do data první radiologické progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve (ukončení sběru dat 3. ledna 2022).

<sup>2</sup> Stratifikovaný log-rank test upravený podle stratifikačních faktorů: předchozí chemoterapeutické režimy pro metastatické onemocnění (2 vs. 3–4), viscerální metastázy (ano vs. ne) a hormonální terapie u metastáz po dobu alespoň 6 měsíců (ano vs. ne).

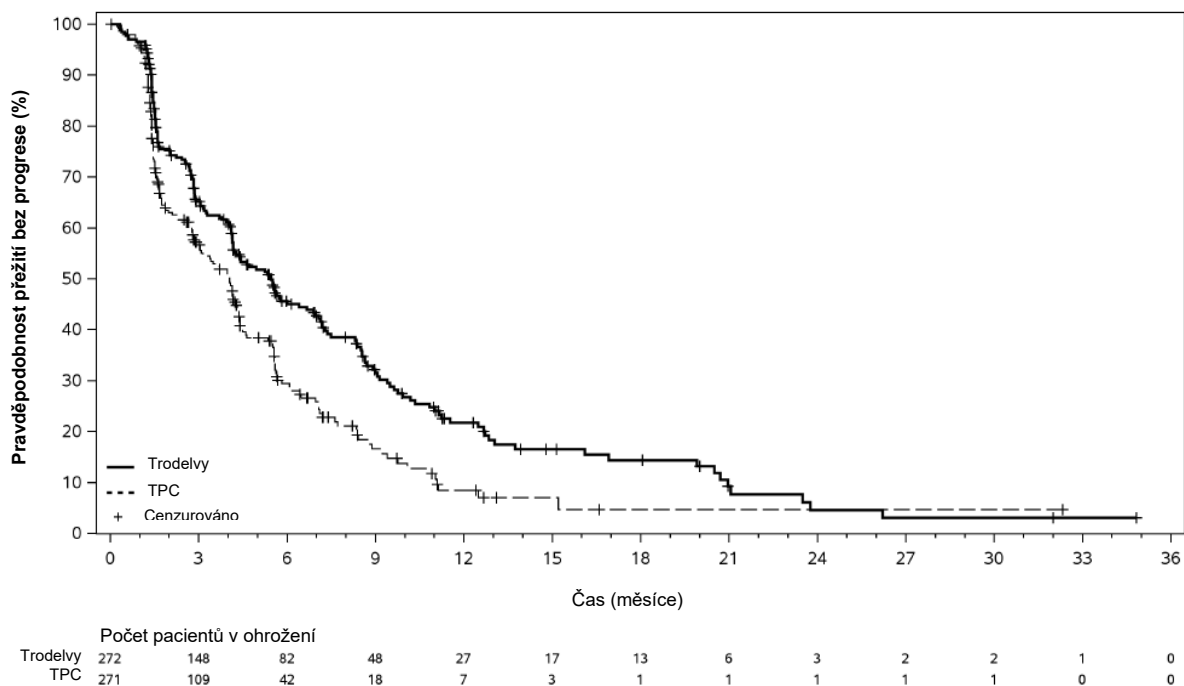
<sup>3</sup> Na základě druhé průběžné analýzy OS (ukončení sběru dat 1. července 2022).

BICR = zaslepená nezávislá centralizovaná kontrolní skupina radiologů; CI = interval spolehlivosti

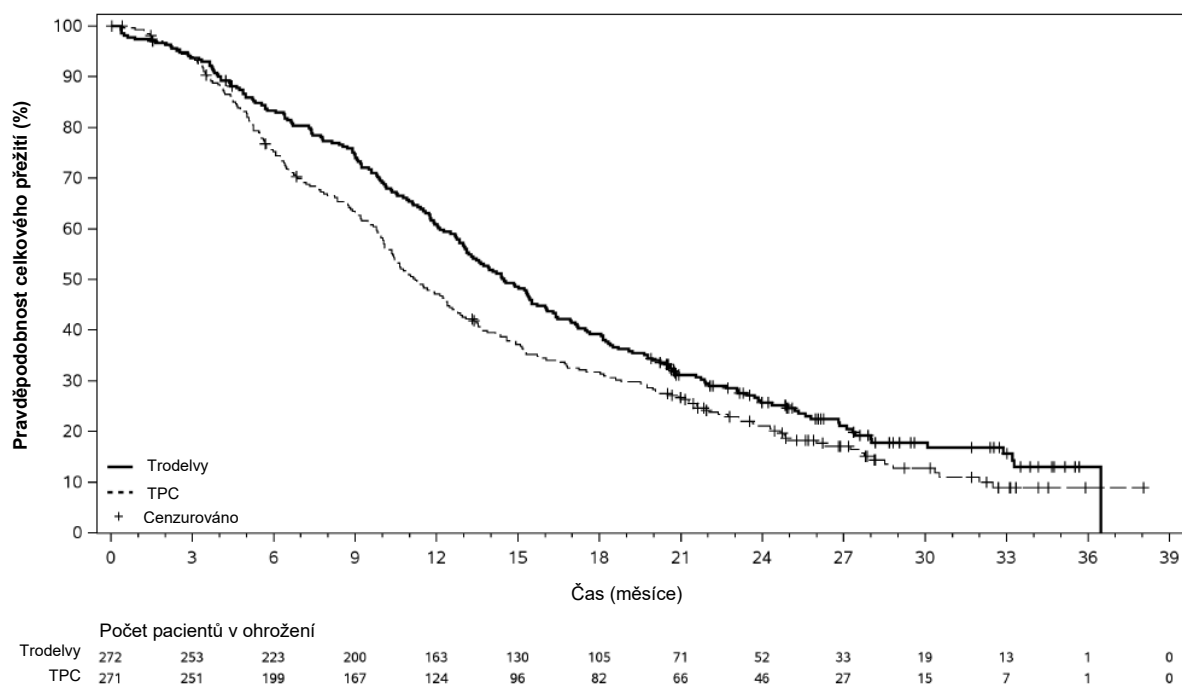
V aktualizované analýze účinnosti s mediánem doby sledování 12,8 měsíce (ukončení sběru dat 1. prosince 2022) byly výsledky v souladu s předem specifikovanou finální analýzou. Medián PFS podle BICR byl 5,5 měsíce vs. 4,0 měsíce u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem resp. TPC (HR 0,65; 95% CI: 0,53, 0,81). Medián OS byl 14,5 měsíce resp. 11,2 měsíce (HR 0,79; 95% CI: 0,65, 0,95). Kaplanovy-Meierovy křivky pro aktualizované PFS podle BICR a OS jsou uvedeny na obrázcích 3 a 4.



**Obrázek 3: Přežití bez progresse podle BICR (ukončení sběru dat 1. prosince 2022)**



**Obrázek 4: Celkové přežití (ukončení sběru dat 1. prosince 2022)**



### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se sacituzumabem govitekanem u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérová farmakokinetika sacituzumabu govitekanu a SN-38 byly hodnoceny ve studii ASCENT v populaci mTNBC pacientů, kteří dostávali sacituzumab govitekan v monoterapii v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Farmakokinetické parametry sacituzumabu govitekanu a volného SN-38 jsou uvedeny v tabulce 5.

**Tabulka 5: Souhrn průměrných FK parametrů (CV %) sacituzumabu govitekanu a volného SN-38**

	Sacituzumab govitekan	Volný SN-38
C <sub>max</sub> [ng/ml]	242 000 (22 %)	91 (65 %)
AUC <sub>0-168</sub> [ng*h/ml]	5 560 000 (24 %)	2 730 (41 %)

C<sub>max</sub>: maximální koncentrace v séru

AUC<sub>0-168</sub>: plocha pod křivkou koncentrace v séru po dobu 168 hodin

### Distribuce

Na základě farmakokinetických analýz populace byl distribuční objem sacituzumabu govitekanu v ustáleném stavu 3,58 l.

### Eliminace

Medián poločasu eliminace (t<sub>1/2</sub>) sacituzumabu govitekanu a volného SN-38 byl u pacientů s metastazujícím triple-negativním karcinomem prsu 23,4, resp. 17,6 hodin. Na základě farmakokinetických analýz populace byla clearance sacituzumabu govitekanu 0,128 l/h.

### Metabolismus

Studie metabolismu se sacituzumabem govitekanem nebyly prováděny.

SN-38 (malá molekula, která je složkou sacituzumabu govitekanu) je metabolizován pomocí (UGT1A1).

### Zvláštní populace

Farmakokinetické analýzy u pacientů léčených sacituzumabem govitekanem (n = 789) neodhalily vliv věku, rasy a lehké nebo středně těžké poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku sacituzumabu govitekanu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Je známo, že renální eliminace přispívá k vylučování SN-38, složky sacituzumabu govitekanu z malých molekul, minimálně. Údaje o farmakokinetice sacituzumabu govitekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (CrCl <15 ml/min) nejsou k dispozici.

#### *Porucha funkce jater*

Expozice sacituzumabu govitekanu je podobná u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin ≤ ULN a AST > ULN, nebo bilirubin > 1,0 až ≤ 1,5 ULN a AST jakékoliv úrovně; n = 257) jako u pacientů s normální funkcí jater (bilirubin a AST ≤ ULN; n = 526).

Expozice sacituzumabu govitekanu a volnému SN-38 u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

SN-38 byl klastogenní v mikronukleovém testu buněk savců *in vitro* u buněk vaječnicků čínského křeččíka a nebyl mutagenní v analýze bakteriálních reverzních mutací (Ames) *in vitro*.

Ve studiích toxicity při opakovaných dávkách u makaků způsobilo intravenózní podání sacituzumabu goviteknanu atrofii endometria, krvácení z dělohy, zvýšenou folikulární atrézii vaječníků a atrofii buněk vaginálního epitelu v dávkách  $\geq 60$  mg/kg (1,9násobek lidské doporučené dávky 10 mg/kg na základě alometrického škálování tělesné hmotnosti).

Neklinické údaje pro novou pomocnou látku MES neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka na základě konvenčních studií toxicity s opakovanou dávkou a genotoxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny 2-(N-morfolino)ethansulfonové (MES)

Polysorbát 80 (E 433)

Dihydrát trehalózy

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok je nutné použít okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku. Pokud není roztok použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C až 8 °C) nejvýše po dobu 24 hodin, chráněný před světlem.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

50ml injekční lahvička z bezbarvého, čirého skla třídy I s elastomerní butylovou zátkou a uzavřená hliníkovým odtrhovacím uzávěrem obsahující 200 mg sacituzumabu goviteknanu.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro zacházení s přípravkem a jeho likvidaci.

### Rekonstituce

- Vypočítejte požadovanou dávku (mg) přípravku Trodelvy na základě tělesné hmotnosti pacienta na začátku každého léčebného cyklu (nebo častěji, pokud se tělesná hmotnost pacienta změnila o více než 10 % od předchozího podání).
- Nechte požadovaný počet injekčních lahviček ohřát na pokojovou teplotu (20 °C až 25 °C).
- Pomocí sterilní injekční stříkačky aplikujte 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do každé injekční lahvičky. Výsledná koncentrace bude 10 mg/ml.
- Injekčními lahvičkami jemně kružíte a nechte přípravek rozpouštět až 15 minut. Neprotřepávejte. Přípravek je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nevykazuje přítomnost částic a změnu barvy. Roztok musí být bez viditelných částic, čirý a žlutý. Pokud je roztok zakalený nebo změnil barvu, nepoužívejte jej.
- Použijte okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku.

### Ředění

- Vypočítejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku potřebný k získání příslušné dávky podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Určete konečný objem infuzního roztoku k podání vhodné dávky při rozsahu koncentrace sacituzumabu govitekvanu od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.
- Z konečného infuzního vaku natáhněte a zlikvidujte takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je ekvivalentní požadovanému objemu rekonstituovaného roztoku.
- Natáhněte vypočítané množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky (lahviček) za použití injekční stříkačky. Veškerou nepoužitou část v injekční lahvičce (lahvičkách) zlikvidujte.
- Pomalu injikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku z polyvinylchloridu, polyolefinu (polypropylenu a/nebo polyethylenu) nebo ethylenvinylacetátu, abyste minimalizovali pění. Obsah neprotřepávejte.
- Bude-li to nezbytné, upravte objem infuzního vaku podle potřeby injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste získali koncentrace 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml. Je nutné používat pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), protože stabilita rekonstituovaného přípravku pro jiné infuzní roztoky nebyla stanovena.
- Pokud nebude přípravek použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat po dobu 24 hodin v chladničce při 2 °C až 8 °C, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky podejte naředěný roztok při pokojové teplotě do 25 °C do 8 hodin (včetně doby infuze).

### Podání

- Přípravek Trodelvy podávejte ve formě intravenózní infuze. Infuzní vak chraňte před světlem. Infuzní vak je zapotřebí během podávání pacientovi zakrýt, dokud podání dávky nebude dokončeno. Během infuze není nezbytné zakrýt infuzní hadičky, ani používat infuzní hadičky chránící před světlem.
- Je možné použít infuzní pumpu.
- Přípravek Trodelvy nemíchejte ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Po dokončení infuze propláchněte infuzní linku 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

## Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1592/001

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. listopadu 2021

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKY AKTIVNÍ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKY AKTIVNÍ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
sacituzumabum govitecanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje sacituzumabum govitecanum 200 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku sacituzumabum govitecanum 10 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Monohydrát kyseliny 2-(N-morfolino)ethansulfonové (MES), polysorbát 80, dihydrát trehalózy.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1592/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Trodely 200 mg prášek pro koncentrát  
sacituzumabum govitecanum  
i.v. podání po rekonstituci a naředění.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

200 mg

10 mg/ml po rekonstituci

**6. JINÉ**

Cytotoxický

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

### Trodelvy 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok sacituzumabum govitecanum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trodelvy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Trodelvy podán
3. Jak Vám bude přípravek Trodelvy podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trodelvy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Trodelvy a k čemu se používá

Přípravek Trodelvy je určen k léčbě nádorového onemocnění, který obsahuje léčivou látku sacituzumab govitekan. Jedna část léčivého přípravku je monoklonální protilátkou, která se specificky váže na bílkovinu povrchu buněk nádorového onemocnění prsu nazývanou Trop-2. Další léčivou částí přípravku Trodelvy je SN-38, látka, která dokáže zabít nádorové buňky. Jakmile se léčivý přípravek naváže na nádorové buňky, SN-38 vnikne do nádorových buněk a zabije je, a takto pomáhá bojovat s nádorovým onemocněním.

**Přípravek Trodelvy se používá k léčbě typu rakoviny prsu u dospělých, který se nazývá triple-negativní karcinom prsu (TNBC).** Přípravek Trodelvy má být používán pouze poté, kdy již bylo nádorové onemocnění pacientů léčeno nejméně dvěma jinými způsoby léčby, z toho alespoň jedním z nich kvůli lokálně pokročilému nebo metastazujícímu nádorovému onemocnění.

**Přípravek Trodelvy se používá k léčbě typu rakoviny prsu u dospělých, který se nazývá pozitivní na hormonální receptory (HR+), negativní na receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2-).** Přípravek Trodelvy má být používán pouze poté, kdy již léčba pacientů zahrnovala hormonální protinádorovou léčbu a alespoň dva další způsoby léčby pro lokálně pokročilé nebo metastazující nádorové onemocnění.

Léčivý přípravek se používá v případě, že není možné nádorové onemocnění chirurgicky odstranit, protože se rakovina rozšířila do oblastí mimo prs (lokálně pokročilý) nebo se rozšířila do jiných míst v těle (metastazující).

Informujte se u svého lékaře nebo zdravotní sestry, pokud máte jakékoliv otázky týkající se působení přípravku Trodelvy nebo toho, proč Vám byl tento přípravek předepsán.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Trodelvy podán

**Přípravek Trodelvy Vám nesmí být podán**, jestliže jste **alergický(á)** na **sacituzumab govitekan** nebo na kteroukoli další **složku** tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

### Upozornění a opatření

#### Reakce spojené s infuzí

Přípravek Trodelvy se podává kapačkou do žíly. U některých lidí se mohou vyvinout závažné nebo život ohrožující reakce související s infuzí. **Vyhleďte neodkladnou lékařskou pomoc** v případě, že budete mít jakoukoliv z následujících známek a příznaků **reakcí spojených s infuzí**:

- Svědění
- Náhlý výsev zduřelých, světle červených vrádků nebo skvrn (kopřivkové pupeny) na kůži
- Horečka
- Náhlý silný třes doprovázený pocitem chladu
- Nadměrné pocení
- Obtíže s dýcháním a sípání
- Bolest na hrudi, bušení srdce

Lékař Vám může podat před infuzí přípravku Trodelvy léčivé přípravky, aby se Vám ulevilo od těchto příznaků. Během každé infuze a 30 minut po ní budete pečlivě sledován(a), zda se neobjeví popsané známky a příznaky reakce spojené s infuzí. Pokud se u Vás objeví závažná reakce spojená s infuzí, lékař Vám zpomalí rychlost infuze nebo ji zastaví.

#### Neutropenie

Tento léčivý přípravek může způsobit neutropenii, což je onemocnění, při němž máte příliš málo bílých krvinek (neutrofilů) v krvi, což zvyšuje riziko vzniku infekcí. Tyto infekce mohou být závažné, život ohrožující a může vést k úmrtí. **Vyhleďte neodkladnou lékařskou pomoc** v případě, že se u Vás vyskytne jakákoliv z následujících známek a příznaků **neutropenie nebo infekcí**:

- Horečka (teplota 38,5 °C nebo vyšší)
- Zimnice nebo pocení
- Bolest v krku, bolest v ústech nebo bolest zubu
- Bolest břicha
- Bolest v blízkosti konečníku
- Bolest či pálení při močení nebo častější močení
- Průjem či boláky okolo konečníku
- Kašel nebo dušnost

Lékař Vám odebere vzorky krve kvůli sledování počtu neutrofilů v krvi. Přípravek Trodelvy Vám nemá být podán v případě, že je počet neutrofilů pod určitou úroveň v den 1 nebo v den 8 jakéhokoliv léčebného cyklu.

Pokud budete mít závažnou neutropenii, lékař Vám upraví množství léčivého přípravku, které dostáváte.

#### Průjem

**Vyhleďte neodkladnou lékařskou pomoc** v případě, že při podávání přípravku Trodelvy budete trpět **závažným průjmem**.

Léčba přípravkem Trodelvy bude odložena, dokud se průjem nezlepší. Za předpokladu, že se nejedná o průjem způsobený infekcí, budete na léčbu průjmu dostávat loperamid. Bude-li to vhodné, budou Vám rovněž podávány tekutiny.

Průjem může vést k dehydrataci a náhlému poškození ledvin. Poradte se se svým lékařem, pokud zaznamenáte tmavě zbarvenou moč nebo snížený objem moči.

Lékař Vám může rovněž podávat léčivý přípravek, jako je atropin, aby se Vám před další léčbou ulevilo od křečí v břiše, průjmů a nadměrného slinění.

### Pocit na zvracení a zvracení

Tento léčivý přípravek může způsobit pocit na zvracení a zvracení. **Vyhleďte neodkladnou lékařskou péči** v případě, že při podávání přípravku Trodelvy trpíte závažným **pocitem na zvracení a zvracením**.

Před léčbou nádoru a v období mezi aplikacemi infuzí Vám lékař bude podávat některé léky, aby se Vám ulevilo od pocitu na zvracení a zvracení. Pokud se u Vás objeví silný pocit na zvracení a zvracení, přípravek Trodelvy Vám nebude podáván a bude Vám opět podán pouze tehdy, až tyto příznaky budou pod kontrolou.

### Pacienti, kteří mají gen UGT1A1\*28

U některých pacientů je kvůli jejich genetické výbavě vyšší pravděpodobnost výskytu určitých nežádoucích účinků způsobených léčivým přípravkem. Pokud máte gen UGT1A1\*28, Vaše tělo rozkládá léčivý přípravek pomaleji. To znamená, že je pravděpodobnější, že se u Vás objeví určité nežádoucí účinky (například neutropenie s horečkou či bez ní a nízká hladina červených krvinek (anémie)), než u pacientů, kteří tento gen nemají. Lékař bude tyto pacienty pečlivě sledovat.

### **Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru předtím, než Vám bude podán přípravek Trodelvy, pokud:**

- máte problémy s játry,
- máte problémy s ledvinami,
- jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět (viz body „Těhotenství“, „Antikoncepce u mužů a žen“ a „Kojení“).
- užíváte léčivé přípravky k léčbě jiných onemocnění (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek Trodelvy“),
- objevily se u Vás v minulosti jakékoliv obtíže po podání infuzí.

Lékař Vás bude během podávání přípravku Trodelvy pečlivě sledovat kvůli nežádoucím účinkům. Pokud se u Vás objeví jakékoliv závažné nežádoucí účinky, lékař Vám může podat jiné přípravky na léčbu těchto nežádoucích účinků, může změnit množství přípravku Trodelvy, které dostáváte, případně může podávání přípravku Trodelvy zcela zastavit.

Seznam všech možných nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem Trodelvy najdete v bodě 4.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Trodelvy se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let, protože o tom, jak v této věkové skupině účinkuje, nejsou žádné informace.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Trodelvy**

Informujte svého lékaře o **všech lécích**, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou ovlivňovat způsob, jakým přípravek Trodelvy působí, a mohou zvyšovat hladinu léčivé látky přípravku Trodelvy v krvi, čímž zvyšují riziko nežádoucích účinků. Jde o:

- **Propofol** podávaný jako anestetikum (působící znecitlivění) v chirurgii.
- **Ketokonazol** užívaný k léčbě plísňových infekcí.
- **Inhibitory tyrosinkinázy** užívané k léčbě nádoru (léky, jejichž název má koncovku nib).

Některé přípravky mohou snižovat hladinu léčivé látky přípravku Trodelvy v krvi, a tím jeho účinky snižovat:

- **Karbamazepin** nebo **fenytoin** užívané k léčbě epilepsie.



- **Rifampicin** užívaný k léčbě tuberkulózy.
- **Ritonavir nebo tipranavir** užívané k léčbě HIV.

### **Těhotenství**

Přípravek Trodelvy **se nemá používat** během těhotenství, protože může dítěti uškodit. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, neprodleně o tom informujte svého lékaře.

### **Antikoncepce u mužů a žen**

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Trodelvy a ještě 6 měsíců po poslední dávce přípravku Trodelvy.

Muži s partnerkami, které by mohly otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci během léčby a ještě 3 měsíce po poslední dávce přípravku Trodelvy.

### **Kojení**

Během léčby přípravkem Trodelvy a ještě 1 měsíc po poslední dávce **nekojte**. Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka a zda by mohl mít vliv na dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Trodelvy může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, například pocit závratě, únava. Po podání přípravku Trodelvy byste proto měl(a) postupovat opatrně při řízení dopravních prostředků, používání nástrojů nebo obsluze strojů.

## **3. Jak vám bude přípravek Trodelvy podán**

Přípravek Trodelvy Vám bude podávat pouze lékař nebo zdravotní sestra se zkušenostmi s podáváním protinádorové léčby.

Je důležité, aby Vám ošetřující lékař nebo zdravotní sestra provedli před léčbou krevní test a ověřili, že můžete tento přípravek dostat.

#### Léky podávané před léčbou přípravkem Trodelvy.

Před podáním přípravku Trodelvy Vám budou podávány určité léky, které mohou zastavit reakce spojené s infuzí a případný pocit na zvracení a zvracení. Lékař rozhodne o tom, jaké léčivé přípravky můžete potřebovat a v jakém množství je budete užívat.

#### Jaké množství přípravku Trodelvy Vám bude podáváno

Léčba nádorového onemocnění se bude opakovat v 21denních (3týdenních) cyklech. Doporučená dávka přípravku Trodelvy je **10 mg na kg tělesné hmotnosti** na počátku každého cyklu (1. den každého cyklu) a znovu o jeden týden později (8. den každého cyklu).

#### Jak Vám bude léčivý přípravek podáván

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá léčivý přípravek pomocí intravenózní infuze (kapačka do žíly).

**První infuze:** první infuze léčivého přípravku Vám bude podávána po dobu 3 hodin.

**Druhá infuze a následné infuze:** další infuze léčivého přípravku Vám budou podávány po dobu 1 až 2 hodin, pokud první infuze proběhla bez komplikací.

Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat během každé infuze a po dobu 30 minut po ní kvůli známám a příznakům reakcí spojených s infuzí.

### Reakce spojené s infuzí

Pokud se u Vás objeví reakce spojená s infuzí, lékař Vám zpomalí rychlost infuze léčivého přípravku. Pokud bude reakce spojená s infuzí život ohrožující, podávání léčivého přípravku zastaví. Viz bod 2.

### Dávka léčivého přípravku v případě, že se objeví některé nežádoucí účinky.

Lékař Vám může změnit dávku nebo podávání zastavit, pokud se objeví některé nežádoucí účinky. Viz bod 4.

### **Jestliže jste dostal(a) více přípravku Trodelvy, než jste měl(a)**

Protože Vám infuzi bude podávat lékař nebo jiný patřičně proškolený pracovník, je předávkování nepravděpodobné. Pokud dostanete neúmyslně příliš mnoho léčivého přípravku, lékař Vás bude sledovat a poskytne Vám podle potřeby další léčbu.

### **Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Trodelvy**

Pokud zapomenete na návštěvu nebo ji vynecháte, zavolejte svému lékaři nebo na pracoviště, kde se léčíte a dojednejte si co nejdříve další návštěvu. Nečekejte až na další plánovanou návštěvu. Pokud má být léčba plně účinná, je velmi důležité nevynechat dávku.

### **Jestliže jste ukončil(a) léčbu přípravkem Trodelvy**

Léčbu byste neměl(a) ukončovat předčasně, aniž byste se předtím poradil(a) se svým ošetřujícím lékařem.

Léčba rakoviny prsu přípravkem Trodelvy obvykle vyžaduje řadu léčebných cyklů. Počet infuzí, které dostanete, bude záviset na tom, jak na léčbu odpovídáte. Proto byste měl(a) pokračovat v podávání přípravku Trodelvy i v případě, že vidíte, jak se Vám příznaky zlepšují, dokud lékař nerozhodne, že má být podávání přípravku Trodelvy zastaveno. Pokud bude léčba zastavena příliš brzy, příznaky se Vám mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky**

**Vyhledejte neodkladnou lékařskou péči v případě, že se u Vás objeví kterýkoliv z následujících velmi častých nežádoucích účinků (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10):**

- **Nízký počet bílých krvinek (neutropenie), který může způsobit následující známky nebo příznaky:**
  - Horečka, což je tělesná teplota 38,5 °C nebo vyšší: tento stav se nazývá febrilní neutropenie
  - Zimnice nebo pocení
  - Bolest v krku, vředy v ústech nebo bolest zubu
  - Bolest břicha
  - Bolest v blízkosti konečníku nebo boláky okolo konečníku
  - Bolest či pálení při močení nebo časté močení
  - Průjem
  - Kašel nebo dušnost

- **Průjem** (i bez jiných příznaků)
- **Hypersenzitivní reakce (včetně reakcí spojených s infuzí)**, které mohou způsobit následující známky nebo příznaky:
  - Oteklé rty, jazyk, oči, krk nebo obličej
  - Zduřelá nebo nateklá, svědící, červená kožní vyrážka
  - Výsev zduřelých, světle červených vrádků nebo skvrn (kopřivkové pupeny) na kůži, které se náhle objeví
  - Horečka
  - Náhlý záchvat silného třesu, který je doprovázen pocitem chladu
  - Nadměrné pocení
  - Sípání, pocit tísně na hrudi nebo přiškrcení v hrdle, dušnost, závratě, pocit na omdlení, ztížené dýchání
  - Bolest na hrudi, bušení srdce
- **Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení**

### Jiné možné nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Pokud se kterýkoliv z nich stane závažným či těžkým, neprodleně informujte svého lékaře.

#### **Velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Pocit pálení při močení a časté močení či naléhavá potřeba močení
- Kašel, bolest v krku, rýma, bolest hlavy a kýchání
- Nedostatek červených krvinek (anémie)
- Nízká hladina bílých krvinek (lymfocytů nebo leukocytů)
- Ztráta chuti k jídlu
- Nízká hladina draslíku nebo hořčíku v krvi
- Potíže se spánkem
- Pocit závratí
- Dušnost
- Zácpa, bolest břicha
- Vypadávání vlasů, vyrážka, svědění po celém těle
- Bolest zad, bolest kloubů
- Únava

#### **Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- Třesavka, horečka, pocit celkové nepohody, bledost nebo změněná barva kůže, dušnost v důsledku zahlcení krevního řečiště bakteriemi (sepsa)
- Infekce plic (pneumonie)
- Ucpaný nos, bolest v obličejí, sípání
- Dráždivý kašel s vykašláváním čirého, žluto-šedého nebo nazelenalého hlenu
- Příznaky podobné chřipce, herpetická infekce v ústech
- Nízký počet krevních destiček, který může vést ke krvácení a tvorbě modřin (trombocytopenie)
- Vysoká hladina glukózy v krvi
- Snížené množství vody v těle
- Nízká hladina fosfátů, vápníku nebo sodíku v krvi
- Úzkost
- Změna vnímání chuti
- Nízký krevní tlak
- Krvácení z nosu, kašlací reflex spouštěný odkapáváním hlenu do zadní části hrdla
- Zánět tenkého a tlustého střeva (kolitida)
- Zánět a boláky v ústech, bolest v horní části břicha, zpětný tok z žaludku do jícnu, nafouklé břicho

- Ztmavnutí kůže, kožní obtíže podobné akné, suchá kůže
- Bolest svalů v hrudníku, svalové křeče
- Krev v moči, nadměrný obsah proteinů v moči
- Zimnice
- Snížení tělesné hmotnosti
- Zvýšení enzymů nazývaných alkalická fosfatáza nebo laktátdehydrogenáza, abnormální hodnoty krevního testu srážlivosti.

**Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- Zánět tenkého střeva (enteritida)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Trodelvy uchovávat**

Přípravek Trodelvy budou uchovávat zdravotníci v nemocnici nebo na klinice, kde budete dostávat léčbu. Podmínky uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Pokud po rekonstituci a naředění nebude přípravek použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše 24 hodin, chráněný před světlem.
- Pokud bude rekonstituovaný roztok zakalený nebo změní barvu, tento léčivý přípravek nepoužívejte.

Přípravek Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro nakládání s tímto přípravkem a jeho likvidaci.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Trodelvy obsahuje:**

- Léčivou látkou je sacituzumabum govitecanum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje sacituzumabum govitecanum 200 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku sacituzumabum govitecanum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny 2-(N-morfolino)ethansulfonové (MES), polysorbát 80 a dihydrát trehalózy.

### **Jak přípravek Trodelvy vypadá a co obsahuje toto balení**

Léčivý přípravek je téměř bílý až nažloutlý prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dodávaný ve skleněné injekční lahvičce. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irsko

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences 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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Trodelvy je cytotoxický léčivý přípravek. Je nutné postupovat v souladu se zvláštními požadavky pro nakládání s tímto přípravkem a jeho likvidaci.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže.

**Rekonstituce**

- Vypočítejte požadovanou dávku (mg) přípravku Trodelvy na základě tělesné hmotnosti pacienta na začátku každého léčebného cyklu (nebo častěji, pokud se tělesná hmotnost pacienta změnila o více než 10 % od předchozího podání).
- Nechte požadovaný počet injekčních lahviček ohřát na pokojovou teplotu (20 °C až 25 °C).
- Pomocí sterilní injekční stříkačky aplikujte 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) do každé injekční lahvičky. Výsledná koncentrace bude 10 mg/ml.
- Injekčními lahvičkami jemně krujte a nechte přípravek rozpouštět až 15 minut. Neprotřepávejte. Přípravek je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nevykazuje přítomnost částic a změnu barvy. Roztok musí být bez viditelných částic, čirý a žlutý. Pokud je roztok zakalený nebo změnil barvu, nepoužívejte jej.
- Použijte okamžitě k přípravě naředěného infuzního roztoku.

**Ředění**

- Vypočítejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku potřebný k získání příslušné dávky podle tělesné hmotnosti pacienta.
- Určete konečný objem infuzního roztoku k podání vhodné dávky při rozsahu koncentrace sacituzumabu govitekany od 1,1 mg/ml do 3,4 mg/ml.

- Z konečného infuzního vaku natáhněte a zlikvidujte takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), který je ekvivalentní požadovanému objemu rekonstituovaného roztoku.
- Natáhněte vypočítané množství rekonstituovaného roztoku z injekční lahvičky (lahviček) za použití injekční stříkačky. Veškerou nepoužitou část v injekční lahvičce (lahvičkách) zlikvidujte.
- Pomalu injikujte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku z polyvinylchloridu, polyolefinu (polypropylenu a/nebo polyethylenu) nebo ethylenvinylacetátu, abyste minimalizovali pění. Obsah neprotřepávejte.
- Bude-li to nezbytné, upravte objem infuzního vaku podle potřeby injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), abyste získali koncentrace 1,1 mg/ml až 3,4 mg/ml. Je nutné používat pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), protože stabilita rekonstituovaného přípravku pro jiné infuzní roztoky nebyla stanovena.
- Pokud nebude přípravek použit okamžitě, lze infuzní vak obsahující naředěný roztok uchovávat po dobu 24 hodin v chladničce při 2 °C až 8 °C, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky podejte naředěný roztok při pokojové teplotě do 25 °C do 8 hodin (včetně doby infuze).

### Podání

- Přípravek Trodelvy podávejte ve formě intravenózní infuze. Infuzní vak chraňte před světlem.
- Infuzní vak je zapotřebí během podávání pacientovi zakrýt, dokud podání dávky nebude dokončeno. Během infuze není nezbytné zakrýt infuzní hadičky ani používat infuzní hadičky chránící před světlem.
- Je možné použít infuzní pumpu.
- Přípravek Trodelvy nemíchejte ani nepodávejte jako infuzi s jinými léčivými přípravky.
- Po dokončení infuze propláchněte infuzní linku 20 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**PŘÍLOHA IV**

**ZÁVĚRY ŽÁDOSTI O JEDNOLETOU OCHRANU UVÁDĚNÍ PŘÍPRAVKU NA TRH  
PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**



## **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Jednoletá ochrana uvádění přípravku na trh**

Výbor CHMP přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci s ohledem na čl. 14 odst. 11 nařízení (ES) č. 726/2004 a dospěl k závěru, že nová léčebná indikace přináší významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.