

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRODELVY® 200 mg infüzyonluk çözelti konsantresi için toz  
Steril, sitotoksik

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir flakon toz, 200 mg sacituzumab govitekan içerir. Sulandırma sonrasında, bir mL çözelti 10 mg sacituzumab govitekan içerir.

Sacituzumab govitekan, Trop-2'ye yönelik bir antikor-ilaç konjugatıdır (AİK). Sacituzumab, Trop-2'yi tanıyan hümanize rekombinant bir monoklonal antikordur (hRS7 IgG1κ). Küçük molekül SN-38, hidrolize edilebilir bir bağlayıcı ile antikora kovalent olarak bağlanan bir topoizomeras I inhibitörüdür. Her antikor molekülüne yaklaşık 7-8 SN-38 molekülü bağlanır.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi için toz  
Beyazımsı ila sarımsı toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TRODELVY, aktif beyin metastazı olmayan, önceden en az iki basamak kemoterapi almış (en az bir basamağı metastatik evrede alma şartıyla), rezeke edilemeyen lokal ilerlemiş veya metastatik üçlü negatif meme kanseri olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

TRODELVY hastalara yalnızca kanser hastalığı tedavilerinin kullanımında deneyimli sağlık mesleği mensupları tarafından reçetelenmeli ve uygulanmalı ve ayrıca eksiksiz resüsitasyon imkanlarının mevcut olduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen sacituzumab govitekan dozu, 21 günlük tedavi sikluslarının 1. gününde ve 8. gününde olmak üzere bir hafta arayla intravenöz infüzyon olarak uygulanan 10 mg/kg vücut ağırlığıdır. Tedaviye, hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar devam edilmelidir.

#### Önleyici tedavi

Sacituzumab govitekanın her bir dozunun öncesinde, infüzyonla ilişkili reaksiyonların ve kemoterapinin indüklediği bulantı ve kusmanın (KİBK) önlenmesi için tedavi önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

### İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlara yönelik doz modifikasyonları

Hastada infüzyonla ilişkili bir reaksiyon gelişmesi halinde sacituzumab govitekanın infüzyon hızı yavaşlatılmalı veya infüzyon kesilmelidir. Yaşamı tehdit edici olan, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar meydana gelirse sacituzumab govitekan kalıcı olarak kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

### Advers reaksiyonlar için doz modifikasyonları

Sacituzumab govitekanın advers reaksiyonlarının yönetilebilmesi için doz modifikasyonları Tablo 1'de açıklanmaktadır. Advers reaksiyon nedeniyle doz azaltımı yapıldıktan sonra sacituzumab govitekan dozu tekrar artırılmamalıdır.

**Tablo 1: Advers reaksiyonlar için önerilen doz modifikasyonları**

Advers reaksiyon	Ortaya çıkış	Doz modifikasyonu
<b>Şiddetli nötropeni</b>		
4. derece nötropeni $\geq 7$ gün VEYA 3. derece febril nötropeni (mutlak nötrofil sayımı $< 1.000/\text{mm}^3$ ve ateş $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ) VEYA Planlanan tedavi zamanında, $\leq 1.$ dereceye iyileşme için dozlamayı 2 veya 3 hafta geciktiren 3.-4. derece nötropeni	Birinci	Granülosit koloni uyarıcı faktör (GKUF) uygulanır
	İkinci	%25 doz azaltımı
	Üçüncü	%50 doz azaltımı
	Dördüncü	Tedavi bırakılır
Planlanan tedavi zamanında, $\leq 1.$ dereceye iyileşme için dozlamamanın 3 haftadan fazla geciktirilmesini gerektiren 3.-4. derece nötropeni	Birinci	Tedavi bırakılır
<b>Şiddetli Nötropenik Olmayan Toksikite</b>		
Herhangi bir süre boyunca 4. derece hematolojik olmayan toksisite VEYA tedaviye bağlı olup antiemetikler ve anti-diyare ajanlar ile kontrol edilemeyen herhangi bir 3.-4. derece bulantı, kusma veya diyare VEYA Optimal tıbbi tedaviye rağmen $>48$ saat devam eden diğer 3.-4. derece hematolojik olmayan toksisite VEYA Planlanan tedavi zamanında, $\leq 1.$ dereceye iyileşme için dozlamamanın 2 veya 3 hafta geciktirilmesini gerektiren 3.-4. derece nötropenik olmayan hematolojik veya hematolojik olmayan toksisite	Birinci	%25 doz azaltımı
	İkinci	%50 doz azaltımı
	Üçüncü	Tedavi bırakılır
3.-4. derece nötropenik olmayan hematolojik veya hematolojik olmayan toksisite halinde, 3 hafta içinde $\leq 1.$ dereceye iyileşmeyen 3. derece bulantı veya 3.-4. derece kusma	Birinci	Tedavi bırakılır

**Uygulama şekli:**

Sacituzumab govitekan yalnızca intravenöz kullanım içindir. İntravenöz puşe veya bolus olarak değil, intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

İlk infüzyon: İnfüzyon 3 saatlik bir süre boyunca uygulanmalıdır.

Sonraki infüzyonlar: Önceki infüzyonlar tolere edildiyse, infüzyon 1 ila 2 saatlik bir süre boyunca uygulanmalıdır.

Hastalar, infüzyonla ilgili reaksiyonların belirti ve semptomları için her infüzyon sırasında ve her infüzyondan sonra en az 30 dakika boyunca gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bu tıbbi ürün için uygulamadan önce izlenmesi gereken sulandırma talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Sacituzumab govitekan hafif böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanırken başlangıç dozunda herhangi bir ayarlama gerekli değildir.

Sacituzumab govitekan orta şiddette böbrek yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı [Kreatinin klirensi (CrCl)  $\leq 15$  mL/dk] olan hastalarda incelenmemiştir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif karaciğer yetmezliği (bilirubin  $\leq 1,5$  normalin üst sınırı (NÜS) ve aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT)  $< 3$  NÜS) olan hastalara sacituzumab govitekan uygulanırken başlangıç dozunda ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sacituzumab govitekanın güvenliliği belirlenmemiştir. Sacituzumab govitekan, serum bilirubin  $> 1,5$  NÜS olan hastalarda, karaciğer metastazı olmayan ve AST veya ALT  $> 3$  NÜS olan hastalarda veya karaciğer metastazı olan ve AST veya ALT  $> 5$  NÜS olan hastalarda incelenmemiştir. Bu hastalarda sacituzumab govitekan kullanımından kaçınılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Sacituzumab govitekanın 0 ile 18 yaş arası çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda veri bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmez. 75 yaş ve üzeri hastalarda sacituzumab govitekandan elde edilen veriler sınırlıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Nötropeni**

Sacituzumab govitekan şiddetli veya hayatı tehdit edici nötropeniye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Herhangi bir siklusun 1. gününde mutlak nötrofil sayısı  $< 1.500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya

herhangi bir siklusun 8. gününde nötrofil sayısı  $<1.000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise sacituzumab govitekan uygulanmamalıdır. Bu nedenle, tedavi sırasında hastaların kan sayımlarının klinik olarak endike olduğu şekilde izlenmesi önerilir. Sacituzumab govitekan nötropenik ateş halinde uygulanmamalıdır. Şiddetli nötropeni nedeniyle granülosit-koloni uyarıcı faktör ile tedavi ve doz modifikasyonları gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

### Diyare

Sacituzumab govitekan şiddetli diyareye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Planlanan tedavi zamanında 3.-4. derece diyare olması halinde sacituzumab govitekan uygulanmamalıdır ve tedaviye yalnız  $\leq 1$ . dereceye iyileşme sağlandığında devam edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Diyare başlangıcında herhangi bir enfeksiyöz neden saptanamazsa loperamid tedavisine başlanmalıdır. Klinik olarak endike olduğu ölçüde ek destekleyici önlemler (örn. sıvı ve elektrolit replasmanı) uygulanabilir.

Sacituzumab govitekan ile tedaviye aşırı kolinerjik yanıt (örn. abdominal kramp, diyare, salivasyon vb.) gösteren hastalar sonraki sacituzumab govitekan tedavileri için uygun premedikasyon (örn. atropin) alabilir.

### Aşırı duyarlılık

Sacituzumab govitekan şiddetli ve hayatı tehdit edici aşırı duyarlılığa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Sacituzumab govitekan ile yapılan klinik çalışmalarda anafilaktik reaksiyonlar gözlenmiş olup sacituzumab govitekana karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda sacituzumab govitekan kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Sacituzumab govitekan alan hastalar için antipiretikler,  $H_1$  ve  $H_2$  blokerleri veya kortikosteroidler (örn. 50 mg hidrokortizon veya eşdeğeri, oral veya intravenöz) dahil olmak üzere infüzyon öncesi tedavi önerilir. Hastalar infüzyonla ilişkili reaksiyonlara karşı her sacituzumab govitekan infüzyonu sırasında ve her infüzyonun tamamlanmasını takiben en az 30 dakika boyunca yakın gözlem altında tutulmalıdır. Hastada infüzyonla ilişkili bir reaksiyon gelişmesi halinde sacituzumab govitekanın infüzyon hızı yavaşlatılmalı veya infüzyon kesilmelidir. İnfüzyonla ilişkili hayatı tehdit edici reaksiyonlar ortaya çıkması halinde sacituzumab govitekan kullanımı kalıcı olarak bırakılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

### Bulantı ve kusma

Sacituzumab govitekan emetojeniktir (Bkz. Bölüm 4.8). Kemoterapinin indüklediği bulantı ve kusmanın (KİBK) önlenmesi için iki veya üç tıbbi ürünle (örneğin, bir 5-hidroksitriptamin 3 [5-HT<sub>3</sub>] reseptör antagonisti veya bir Neurokinin-1 [NK-1] reseptör antagonisti ile deksametazon ve ayrıca belirtilen diğer tıbbi ürünler) antiemetik önleyici tedavi önerilir.

Planlanan tedavi uygulama zamanında 3. derece bulantı veya 3.-4. derece kusma olması halinde sacituzumab govitekan uygulanmamalıdır ve tedaviye ancak  $\leq 1$ . dereceye iyileşme sağlandığında ek destekleyici önlemler eşliğinde devam edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Klinik olarak endike olduğu ölçüde ek antiemetikler ve diğer destekleyici önlemler uygulanabilir. Bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi için tüm hastalara eve götürebilecekleri tıbbi ürünler ve bunların kullanımıyla ilgili anlaşılır talimatlar verilmelidir.

### UGT1A1 aktivitesinin azaldığı hastalarda kullanımı

SN-38 (sacituzumab govitekanın küçük moleküllü kısmı), üridin difosfat-glukuronosil transferaz (UGT1A1) yoluyla metabolize edilir. UGT1A1\*28 aleli gibi UGT1A1 geninin genetik varyantları, UGT1A1 enzim aktivitesinin azalmasına yol açar. UGT1A1\*28 aleli için homozigot olan bireyler potansiyel olarak nötropeni, febril nötropeni ve anemi için yüksek risk altındadır ve sacituzumab govitekan tedavisinin başlatılmasını takiben diğer advers

reaksiyonlar için yüksek risk altında olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Siyahi nüfusun yaklaşık %20'si, Beyaz nüfusun %10'u ve Doğu Asya nüfusunun %2'si UGT1A1\*28 aleli için homozigottur. UGT1A1\*28 dışındaki azalmış fonksiyon alelleri belirli popülasyonlarda mevcut olabilir. UGT1A1 aktivitesinin azaldığı bilinen hastalar advers reaksiyonlara karşı yakından izlenmelidir. Bilinmiyorsa UGT1A1 durumu için test gerekli değildir çünkü önerilen doz modifikasyonunu içeren advers reaksiyonların yönetimi tüm hastalar için aynı olacaktır.

#### Embriyo-fetal toksisite

Etki mekanizmasına bağlı olarak, sacituzumab govitekan gebe bir kadına uygulandığında teratojeniteye ve/veya embriyofetal ölüme neden olabilir. Sacituzumab govitekan, genotoksik bir bileşen olan SN-38 içerir ve hızla bölünen hücreleri hedefler. Gebe kadınlar ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, fetüse yönelik potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir. Sacituzumab govitekan tedavisine başlanmadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebelik durumu kontrol edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

#### Sodyum

Bu tıbbi ürün, sodyum içeren çözeltiyle birlikte uygulanmak üzere hazırlanacaktır (Bkz. Bölüm 6.6) ve bu, hastanın günlük olarak tüm kaynaklardan aldığı toplam sodyumla ilişkili olarak değerlendirilmelidir.

#### İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. UGT1A1 inhibitörleri veya indükleyicilerin SN-38 maruziyetini sırasıyla artırması veya azaltması beklenmektedir.

#### UGT1A1 inhibitörleri

Sacituzumab govitekanın UGT1A1 inhibitörleri ile eş zamanlı uygulanması, SN-38'e sistemik maruziyetteki potansiyel artış nedeniyle advers reaksiyonların insidansını artırabilir. UGT1A1 inhibitörleri (örn. propofol, ketokonazol, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri) alan hastalarda sacituzumab govitekan dikkatle kullanılmalıdır.

#### UGT1A1 indükleyicileri

Eş zamanlı olarak UGT1A1 enzim indükleyicilerini alan hastalarda SN-38 maruziyeti büyük oranda azalabilir. UGT1A1 indükleyicilerini (örn. karbamazepin, fenitoin, rifampisin, ritonavir, tipranavir) alan hastalarda sacituzumab govitekan dikkatle kullanılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi sırasında ve son dozdan sonra 6 ay

boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların partneri olan erkek hastalar sacituzumab govitekan tedavisi sırasında ve son dozdan sonra 3 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Sacituzumab govitekanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Ancak, etki mekanizmasına bağlı olarak sacituzumab govitekan gebelik sırasında uygulandığında teratojeniteye ve/veya embriyo-fetal ölüme neden olabilir. Sacituzumab govitekan, genotoksik bir bileşen olan SN-38 içerir ve hızla bölünen hücreleri hedefler.

Sacituzumab govitekanın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Klinik durumu sacituzumab govitekanla tedavi gerektirmediği sürece, gebelik sırasında kadınlarda sacituzumab govitekan kullanılmamalıdır.

Sacituzumab govitekan başlanmadan önce, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların gebelik durumu kontrol edilmelidir.

Gebe kalan kadınlar hemen doktorlarıyla iletişime geçmelidir.

### **Laktasyon dönemi**

Sacituzumab govitekan veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Sacituzumab govitekan tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az 1 ay süresince emzirmeye ara verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, sacituzumab govitekan üreme potansiyeli olan kadınlarda fertiliteye zarar verebilir (Bkz. Bölüm 5.3). Sacituzumab govitekanın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri bulunmamaktadır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Sacituzumab govitekan baş dönmesi ve yorgunluk gibi etkiler sebebiyle araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkilere neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### Güvenlilik profilinin özeti

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastalar için en sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare (%64,5), bulantı (%64,2), nötropeni (%64,2), yorgunluk (%52,5), alopesi (%44,3), anemi (%43,2), kusma (%38), konstipasyon (%36,3), iştahta azalma (%28,1), öksürük (%22,7) ve karın ağrısı (%20,8) olarak kaydedilmiştir.

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastalar için en sık bildirilen ciddi advers reaksiyonlar febril nötropeni (%4,5) ve diyare (%3,6) olarak kaydedilmiştir.

En yaygın 3. derece veya daha yüksek advers reaksiyonlar nötropeni (%49,5), lökopeni (%12), diyare (%10,7), anemi (%10,1), febril nötropeni (%6,6), yorgunluk (%5,2), hipofosfatemi (%5,2), mide bulantısı (%4,1) ve kusma (%3) olarak kaydedilmiştir.

### Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sacituzumab govitekan için güvenilirlik profili, üçlü negatif meme kanseri (ÜNМК) tedavisi için 10 mg/kg vücut ağırlığı sacituzumab govitekan alan 366 hastayı içeren iki klinik çalışmanın havuzlanmış verilerinden elde edilmiştir. Bu veri kümesinde sacituzumab govitekana medyan maruziyet 4,9 ay olmuştur.

Tablo 2, sacituzumab govitekan ile bildirilen advers reaksiyonları sunmaktadır. Advers reaksiyon sıklıkları, tüm nedenlere bağlı advers olay sıklıklarına dayanmaktadır; burada advers reaksiyon olaylarının bir kısmı, hastalık, diğer tıbbi ürünler veya ilgisiz nedenler gibi sacituzumab govitekan dışında başka nedenlerden olmuş olabilir. Advers ilaç reaksiyonlarının şiddeti 1. derece = hafif, 2. derece = orta, 3. derece = şiddetli, 4. derece = yaşamı tehdit edici ve 5. derece = ölüm olarak tanımlayan Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (AOOTK) temel alınarak değerlendirilmiştir.

Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfı ve sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/100$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar, tüm şiddet derecesi sıklıklarının azalan düzeninde sunulmaktadır.

**Tablo 2: Advers reaksiyonların listesi**

MedDRA Sistem organ sınıfı	Tüm şiddet dereceleri Sıklık	Tüm şiddet dereceleri (%) n=366	Şiddet derecesi $\geq 3$ (%) n=366
<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>			
İdrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	15,3	1,1
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	13,1	0,3
Nazofarenjit	Yaygın	5,2	0
Sinüzit	Yaygın	4,4	0
Bronşit	Yaygın	3,8	0,3
İnfluenza	Yaygın	2,5	0,5
Oral herpes	Yaygın	2,5	0
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			
Nötropeni	Çok yaygın	64,2	49,5
Anemi	Çok yaygın	43,2	10,1
Lökopeni	Çok yaygın	19,4	12
Lenfopeni	Çok yaygın	10,9	2,5
Febril nötropeni	Yaygın	6,6	6,6
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>			
Aşırı duyarlılık <sup>1</sup>	Çok yaygın	36,6	1,9
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>			
İştah kaybı	Çok yaygın	28,1	1,4
Hipokalemi	Çok yaygın	16,7	2,5
Hipomagnezemi	Çok yaygın	15	0,3

MedDRA Sistem organ sınıfı	Tüm şiddet dereceleri Sıklık	Tüm şiddet dereceleri (%) n=366	Şiddet derecesi ≥3 (%) n=366
Hiperglisemi	Çok yaygın	11,7	1,6
Hipofosfatemi	Yaygın	8,7	5,2
Hipokalsemi	Yaygın	7,1	0,8
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>			
Uykusuzluk	Çok yaygın	11,7	0
Anksiyete	Yaygın	6,3	0,3
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>			
Baş ağrısı	Çok yaygın	19,4	0,8
Baş dönmesi	Çok yaygın	13,7	0
Disguzi	Yaygın	9	0
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</b>			
Öksürük	Çok yaygın	22,7	0
Rinore	Yaygın	6,6	0
Burun tıkanıklığı	Yaygın	6	0
Epistaksis	Yaygın	5,2	0
Eforla dispne	Yaygın	4,1	0
Balgamlı öksürük	Yaygın	3,8	0
Üst hava yolu öksürük sendromu	Yaygın	2,7	0
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>			
Diyare	Çok yaygın	64,5	10,7
Bulantı	Çok yaygın	64,2	4,1
Kusma	Çok yaygın	38	3
Konstipasyon	Çok yaygın	36,3	0,5
Abdominal ağrı	Çok yaygın	20,8	2,2
Stomatit	Yaygın	9,6	0,8
Üst abdominal ağrı	Yaygın	6,8	0,3
Gastroözofageal reflü hastalığı	Yaygın	5,7	0
Abdominal distansiyon	Yaygın	5,5	0
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>			
Alopesi	Çok yaygın	44,3	0
Döküntü	Çok yaygın	15,8	1,1
Kaşıntı	Çok yaygın	12	0
Deride kuruluk	Yaygın	9	0
Makülopapüler döküntü	Yaygın	6,8	0
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>			
Sırt ağrısı	Çok yaygın	18,3	0,8
Artralji	Çok yaygın	13,7	0,3
Kas-iskelet göğüs ağrısı	Yaygın	6,3	0
Kas spazmları	Yaygın	5,2	0



MedDRA Sistem organ sınıfı	Tüm şiddet dereceleri Sıklık	Tüm şiddet dereceleri (%) n=366	Şiddet derecesi ≥3 (%) n=366
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>			
Dizüri	Yaygın	4,4	0,3
Hematüri	Yaygın	2,7	0,3
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>			
Yorgunluk	Çok yaygın	52,5	5,2
Ağrı	Yaygın	7,1	0,8
Ürperme	Yaygın	5,5	0
<b>Araştırmalar</b>			
Kilo kaybı	Çok yaygın	10,1	0
Kan alkalin fosfataz artışı	Yaygın	8,5	1,4
Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama	Yaygın	4,1	0,5

1: Tedavi uygulandıktan sonraki günün sonuna kadar bildirilen aşırı duyarlılık olayları. Şu tercih edilen terimlerle kodlanmış olayları içermektedir: Dispne; hipotansiyon; kızarma; eritem; göğüste rahatsızlık; hırıltı; ödem; ürtiker; anafilaktik reaksiyon; ağız içi ülserleri; cilt ekfoliyasyonu; dilde şişme; boğazda tıkanıklık.

#### Seçili advers reaksiyonların tanımı

##### *Nötropeni*

Birinci tedavi siklusunun başlangıcını takiben nötropenin başlangıcına kadar geçen medyan süre 15 gün olarak kaydedilmiştir. Nötropenin medyan süresi 8 gün olmuştur.

Hastaların %49,5'inde 3.-4. derece nötropeni dahil olmak üzere, sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastaların %64,2'sinde (235/366) nötropeni ortaya çıkmıştır. Hastaların %6,3'ünde (23/366) doz azaltımının nedeni nötropeni olmuştur.

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastaların %6,6'sında (24/366) febril nötropeni ortaya çıkmıştır. Hastaların %1,9'unda (7/366) doz azaltımının nedeni febril nötropeni olmuştur.

##### *UGT1A1 aktivitesinin azaldığı hastalarda kullanım*

3.-4. derece nötropeni insidansı UGT1A1\*28 aleli için homozigot hastalarda %57 (40/70), UGT1A1\*28 aleli için heterozigot hastalarda %47 (115/246) ve vahşi tip alel için homozigot hastalarda %45 (117/261) olmuştur. 3.-4. derece febril nötropeni insidansı UGT1A1\*28 aleli için homozigot hastalarda %19 (13/70), UGT1A1\*28 aleli için heterozigot hastalarda %4 (10/246) ve vahşi tip alel için homozigot hastalarda %4 (10/261) olmuştur. 3.-4. derece anemi insidansı UGT1A1\*28 aleli için homozigot hastalarda %24 (17/70), UGT1A1\*28 aleli için heterozigot hastalarda %8 (20/246) ve vahşi tip alel için homozigot hastalarda %10 (26/261) olmuştur.

##### *Diyare*

Birinci tedavi siklusunun başlangıcını takiben diyarenin başlangıcına kadar geçen medyan süre 13 gün olarak kaydedilmiştir. Diyarenin medyan süresi 8 gün olmuştur.

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastaların %64,5'inde (236/366) diyare ortaya

çıkıştır. Hastaların %10,7'sinde (39/366) 3. derece olaylar ortaya çıkmıştır. 366 hastanın biri (<%1) diyare nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Hastaların <%1'inde (1/366) nötropenik kolit gözlemlenmiştir.

#### *Aşırı duyarlılık*

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastaların %36,6'sında (134/366) dozlamayı takiben günün sonuna kadar bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda (7/366) 3. ve daha yüksek şiddet derecesinde aşırı duyarlılık ortaya çıkmıştır. Sacituzumab govitekanın kalıcı olarak bırakılmasına neden olan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansı %0,3 (1/366) olarak kaydedilmiştir.

#### *İmmünojenisite*

Mevcut veriler sınırlıdır. Dolayısıyla, tedaviyle ortaya çıkan anti-ilaç antikörlerinin (AİA), sacituzumab govitekanın etkililiği ve güvenliliği üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir sonuca varılamamaktadır.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-mail: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); telefon: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda 18 mg/kg'a kadar olan dozlar (önerilen maksimum 10 mg/kg vücut ağırlığı dozun yaklaşık 1,8 katı) şiddetli nötropeni insidansının daha yüksek olmasına yol açmıştır.

Doz aşımında, hastalar advers reaksiyonların bulgu veya semptomlarına, özellikle de şiddetli nötropeniye karşı yakından izlenmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikörler ve antikör ilaç konjugatları, diğer monoklonal antikörler ve antikör ilaç konjugatları  
ATC kodu: L01FX17

#### Etki mekanizması

Sacituzumab govitekan, Trop-2 eksprese eden kanser hücrelerine bağlanır, hücre içine alınır ve daha sonra hidrolize edilebilir bağlayıcıdan SN-38 salınır. SN-38, topoizomeraz I ile etkileşimde bulunarak topoizomeraz I indüklü tek zincir kırıklarının tekrar ligasyonunu önler. Oluşan DNA hasarı apoptoz ve hücre ölümüne yol açar.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Sacituzumab govitekanın etkililiği ve güvenliliği, meme kanseri için önceden en az iki kemoterapi (üst sınır yok) sonrasında nüksetmiş rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik üçlü negatif meme kanseri olan (mÜNMK) 529 hastada yürütülen uluslararası Faz 3, çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma olan ASCENT'te (IMMU-132-05) değerlendirilmiştir. Daha sınırlı hastalık için daha erken adjuvan veya neoadjuvan tedavi, kemoterapinin tamamlanmasından sonraki 12 aylık bir süre içinde rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik hastalık gelişmesi durumunda gerekli önceki rejimlerden biri olarak nitelendirilmiştir. Kontrendikasyonları veya taksanlara karşı intoleransları olmadığı sürece, tüm

hastalar adjuvan, neoadjuvan veya ileri evre koşullarında önceden taksan tedavisi almıştır. Kanıtlanmış bir germline BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan hastalar için önceki iki kemoterapiden biri olarak poli-ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörlerine izin verilmiştir.

Hastalar, 21 günlük bir tedavi döngüsünün 1. ve 8. günlerinde intravenöz infüzyon olarak 10 mg/kg sacituzumab govitekan veya vücut yüzey alanına ve onaylanmış ürün bilgisine göre uygun dozda Hekimin Tercih Ettiği Tedaviyi (HTET) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). HTET, aşağıdaki tek ajan rejimlerinden birinin randomizasyonundan önce araştırmacı tarafından belirlenmiştir: eribulin (n=139), kapesitabin (n=33), gemitabin (n=38) veya vinorelbin (hastanın  $\geq 2$ . derece nöropatisi olması dışında, n=52). Stabil beyin metastazı olan hastalar (önceden tedavi edilmiş, progresyon göstermemiş, nöbet önleyici tıbbi ürünler olmadan ve en az 2 hafta boyunca stabil kortikosteroid dozu olarak) çalışmaya alınmak üzere uygun bulunmuştur. Beyin metastazını saptamak amacıyla yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yalnızca bilinen veya şüpheli beyin metastazı olan hastalar için istenmiştir. Bilinen Gilbert hastalığı, “yalnız kemik” hastalığı, bilinen kararsız angina geçmişi, miyokard enfarktüsü veya konjestif kalp yetmezliği, aktif kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı veya gastrointestinal (GI) perforasyonu, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), aktif hepatit B veya C enfeksiyonu veya 30 gün içinde canlı aşı olan ya da daha önce irinotekan almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalar hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedavi almaya devam etmiştir. Primer etkililik sonlanım noktası başlangıçta beyin metastazı olmayan (yani, BM(-)) hastalarda, radyoloji uzmanlarından oluşan körlenmiş, bağımsız, merkezi bir değerlendirme kurulu (BICR) tarafından Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1 kullanılarak ölçülen progresyonsuz sağkalım (PS) olarak belirlenmiştir. Sekonder etkililik sonlanım noktaları, beyin metastazı olan ve olmayan tüm hastalar dahil genel popülasyon için BICR’ye göre PS’yi, genel sağkalımı (GS), objektif yanıt oranını (OYO), yanıt süresini (YS) içermiştir.

Primer analiz, sacituzumab govitekan grubundaki 235 BM(-) hastasını ve HTET grubundaki 233 BM(-) hastasını; genel popülasyon analizi ise sacituzumab govitekan grubundaki 267 hastayı ve HTET grubundaki 262 hastayı içermektedir.

Genel popülasyonun (n=529) demografik verileri ve başlangıç özellikleri şu şekildedir: medyan yaş 54 (aralık: 27-82 yıl) ve %81 < 65 yaş; %99,6 kadın; %79 beyaz; %12 siyah; önceki sistemik tedavilerin medyan sayısı 4; %69’u daha önce 2 ila 3 kemoterapi almış; %31’i önceden > 3 kemoterapi almış; %42’sinde hepatik metastaz mevcut; %12’sinde beyin metastazı mevcut veya beyin metastazı geçmişi var; %8’inin BRCA1/BRCA2 mutasyon durumu pozitif; 339 hastada BRCA durumu mevcut. Çalışma girişinde, tüm hastaların ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0 (%43) veya 1 (%57) olarak kaydedilmiştir. 4. evre tanısından çalışma girişine kadar geçen medyan süre 16,2 ay (aralık: -0,4 ila 202,9 ay) olarak hesaplanmıştır. En sık kullanılan önceki kemoterapiler siklofosfamid (%83), antrasiklin (%83), doksorubisin (%53), paklitaksel (%78), karboplatin (%65), kapesitabin (%67), gemitabin (%36), dosetaksel (%35) ve eribulin (%33) olmuştur. Genel olarak, hastaların %29’u önceden PD-1/PD-L1 tedavisi almıştır. Genel popülasyonda metastatik koşullarda yalnız 1 seri tedavi alan sacituzumab govitekan kolundaki hasta oranı %13 olmuştur.

BM(-) popülasyonundaki etkililik sonuçları, sırasıyla 0,41 (n=468; %95 GA: 0,32, 0,52; p değeri: <0,0001) ve 0,48’lik (n=468; %95 GA: 0,38, 0,59; p değeri: <0,0001) tehlike oranlarıyla (HR) PS ve GS’de sacituzumab govitekanda HTET’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme göstermiştir. Medyan PS 5,6 aya karşılık 1,7 ay; medyan GS, sırasıyla sacituzumab govitekan ve HTET ile tedavi edilen hastalarda 6,7 aya karşı 12,1 ay olmuştur.

Genel popülasyondaki etkililik sonuçları, önceden belirlenen nihai analizde (11 Mart 2020 son tarih) BM(-) popülasyonu ile tutarlı olmuştur ve Tablo 3’te özetlenmiştir.

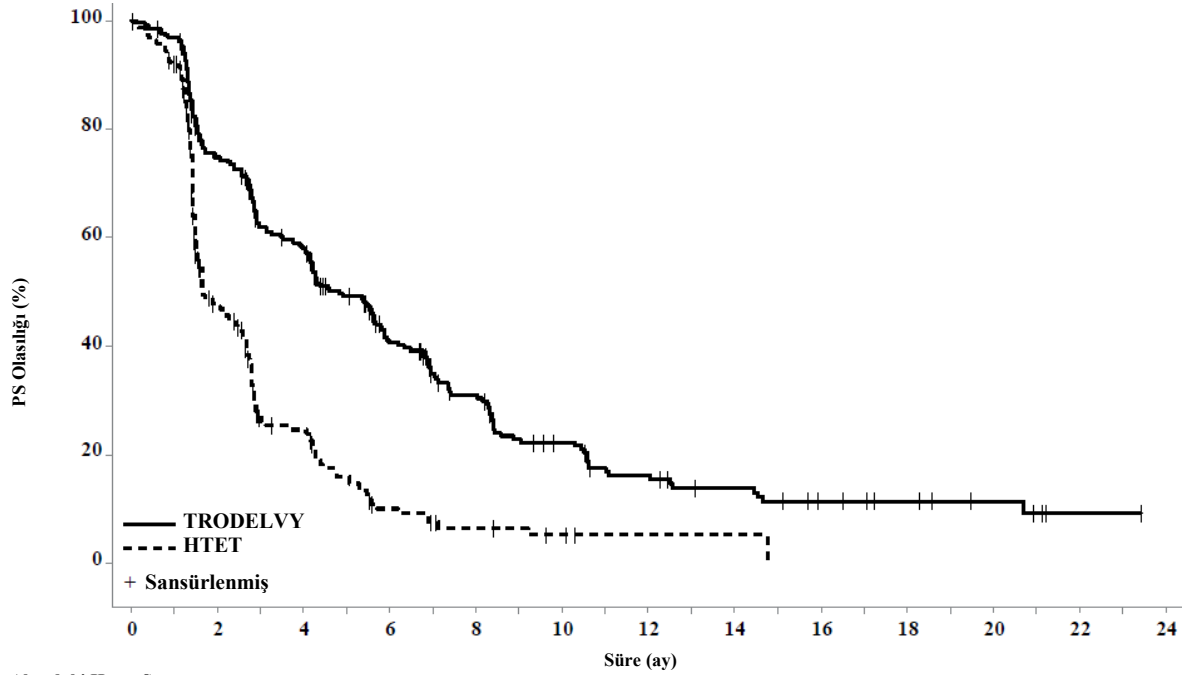
**Tablo 3: Etkililik Sonlanım Noktaları (Genel Popülasyon) – Önceden Belirlenen Nihai Analiz**

	<b>Önceden Belirlenen Nihai Analiz (11 Mart 2020 son tarih)</b>	
	<b>Sacituzumab govitekan n=267</b>	<b>Hekimin Tercih Ettiği Tedavi (HTET) n=262</b>
<b>Progresyonsuz sağkalım (PS)<sup>1</sup></b>		
Olay sayısı (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Ay cinsinden medyan PS (%95 GA)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,43 (0,35; 0,54)	
p-değeri <sup>2</sup>	<0,0001	
<b>Genel sağkalım</b>		
Ölüm sayısı (%)	179 (67)	206 (78,6)
Ay cinsinden medyan GS (%95 GA)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-değeri <sup>2</sup>	<0,0001	
<b>Genel yanıt oranı (GYO)</b>		
Yanıt veren sayısı (%)	83 (31)	11 (4)
Olasılık oranı (%95 GA)	10,99 (5,66; 21,36)	
p-değeri <sup>3</sup>	<0,0001	
Tam yanıt, n (%)	10 (4)	2 (1)
Kısmi yanıt, n (%)	73 (27)	9 (3)
<b>Yanıt süresi (YS)</b>		
Ay cinsinden medyan YS (%95 GA)	6,3 (5,5; 9)	3,6 (2,8; NE)

1. PS, randomizasyon tarihinden itibaren ilk radyolojik hastalık progresyonu veya herhangi bir nedene bağlı ölüm (hangisi önce gerçekleşirse) tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.
  2. Önceki kemoterapilerin sayısı, çalışma girişinde bilinen beyin metastazının varlığı ve bölge gibi katmanlandırma faktörleri açısından düzeltilen katmanlandırılmış log-sıra testi.
  3. Cochran-Mantel-Haenszel testine dayanmaktadır.
- GA = Güven aralığı

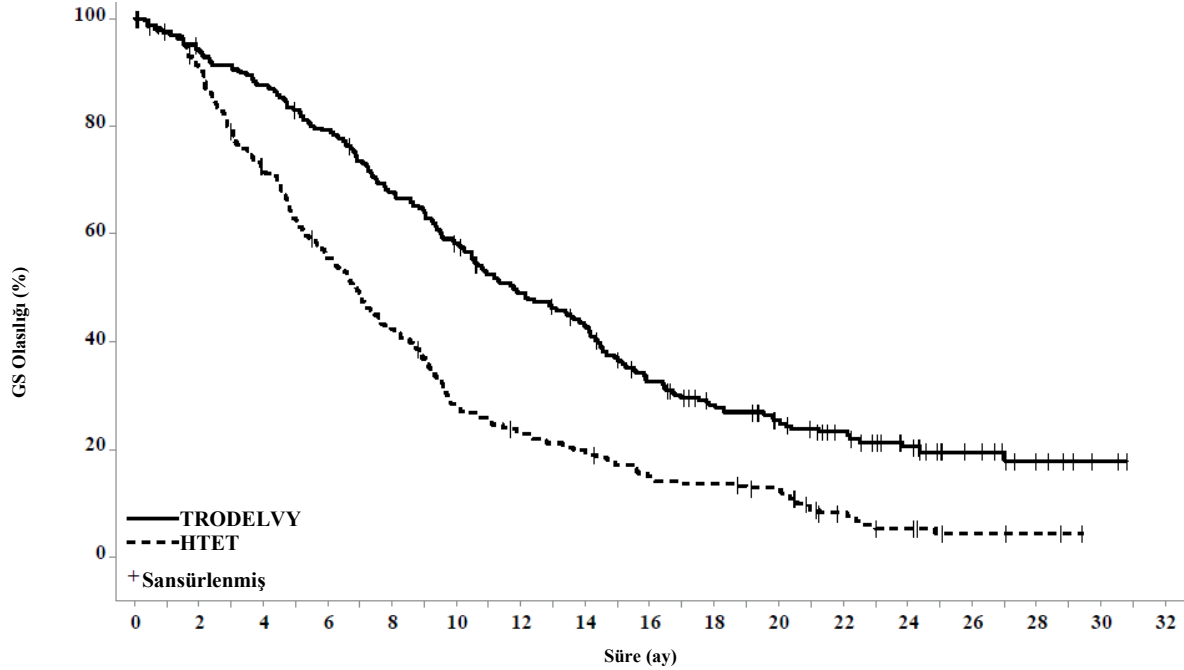
Güncellenen etkililik analizinde (nihai veritabanı son tarihi 25 Şubat 2021), sonuçlar önceden belirlenen nihai analizle tutarlı olmuştur. BICR’ye göre medyan PS, sacituzumab govitekan ve HTET ile tedavi gören hastalarda sırasıyla 4,8 ay ve 1,7 ay olmuştur (HR 0,41; %95 GA: 0,33, 0,52). Medyan GS, sırasıyla 11,8 ay ve 6,9 ay olmuştur (HR 0,51; %95 GA: 0,42, 0,63). BICR’ye göre güncellenen PS ve GS için Kaplan-Meier eğrileri Şekil 1 ve 2’de verilmiştir.

**Şekil 1: BICR'ye göre progresyonsuz sağkalım (genel popülasyon; nihai veri tabanı son tarihi 25 Şubat 2021)**



Risk Altındaki Hasta Sayısı	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
TRODELVY	267	184	135	82	55	34	23	17	11	8	5	1	0
HTET	262	86	36	12	6	3	1	1	0	0	0	0	0

**Şekil 2: Genel sağkalım (genel popülasyon; nihai veri tabanı son tarihi 25 Şubat 2021)**



Risk Altındaki Hasta Sayısı	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
TRODELVY	267	250	232	209	178	152	125	108	79	62	49	37	25	14	7	2	0
HTET	262	222	174	132	101	66	54	45	34	31	26	12	7	3	2	0	0

### Alt grup analizi

Alt grup analizlerinde, sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastalarda HTET'ye kıyasla PS ve GS'deki iyileşmeler, yaş, ırk, BRCA durumu, genel olarak (2 ve >2, 2-3 ve >3) ve metastatik koşullarda (1 ve >1) önceki sistemik tedavi sayısı, antrasiklin veya PDL1 ve karaciğer metastazı ile önceki tedaviden bağımsız olarak hasta alt gruplarında tutarlı olmuştur.

### *Beyin metastazı*

Daha önce tedavi edilmiş, stabil beyin metastazı olan hastalarda PS ve GS'nin keşifsel analizi, sırasıyla 0,65 (n=61; %95 GA: 0,35; 1,22) ve 0,87'lik (%95 GA: 0,47; 1,63) değerinde bir katmanlandırılmış HR göstermiştir. Medyan PS sırasıyla sacituzumab govitekan ve HTET ile tedavi edilen hastalarda 2,8 aya karşı 1,6 ay; medyan GS ise sırasıyla 6,8 aya karşı 7,5 ay olmuştur.

### *Trop-2 ekspresyonu*

Tümör Trop-2 ekspresyon düzeyleri ile etkililiği değerlendirmek için ek alt grup analizleri yapılmış ve sonuçlar, kullanılan farklı puanlama yöntemleri arasında tutarlı olmuştur. Çeyreklere göre membran H-skoru kullanılarak Trop-2 düzeyleri düşük hastalarda, sacituzumab govitekanın HTET'ye göre yararı hem PS (HR 0,64; %95 GA: 0,37; 1,11) hem de GS (HR 0,71; %95 GA: 0,42; 1,21) için gösterilmiştir.

### Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı meme kanserinin tedavisi için pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde sacituzumab govitekan çalışmalarına ilişkin sonuçların sunulmasıyla ilgili zorunluluğu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Sacituzumab govitekan ve SN-38'in serum farmakokinetik özellikleri IMMU132-05 çalışmasında 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda tek ajan olarak sacituzumab govitekan alan mÜNMK hastalarından oluşan bir popülasyonda değerlendirilmiştir. Sacituzumab govitekan ve serbest SN-38'in farmakokinetik parametreleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4: Sacituzumab Govitekan ve Serbest SN-38'in Ortalama PK Parametrelerinin (%CV) Özeti**

	<b>Sacituzumab govitekan</b>	<b>Serbest SN-38</b>
$C_{maks}$ [ng/mL]	240.000 (%22,2)	90,6 (%65)
EAA <sub>0-168</sub> [ng*sa/mL]	5.340.000 (%23,7)	2.730 (%41,1)

$C_{maks}$ : Maksimum plazma konsantrasyonu

EAA<sub>0-168</sub>: 168 saat boyunca plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan

### Emilim:

Bu tıbbi ürün intravenöz olarak uygulandığı için geçerli değildir.

### Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, sacituzumab govitekanın merkezi hacim dağılımı 2,96 L olmuştur.

### Biyotransformasyon:

Sacituzumab govitekan ile yapılmış metabolizma çalışması bulunmamaktadır.

SN-38 (sacituzumab govitekanın küçük moleküllü kısmı) UGT1A1 aracılığıyla metabolize edilir.

### Eliminasyon:

Sacituzumab govitekan ve serbest SN-38'in ortalama yarılanma ömrü sırasıyla 15,3 ve 19,7

saat olmuştur. Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, sacituzumab govitekanın klirensi 0,14 L/saat'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:  
Konu hakkında bilgi bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Sacituzumab govitekan ile tedavi edilen hastalarda (n=527) yapılan farmakokinetik analizlerde yaşın, ırkın veya hafif derece böbrek yetmezliğinin sacituzumab govitekan farmakokinetiği üzerinde etkisi saptanmamıştır.

### Böbrek yetmezliği:

Renal eliminasyonun sacituzumab govitekanın küçük moleküllü kısmı SN-38'in atılımına minimal olarak katkıda bulunduğu bilinmektedir. Orta derece böbrek yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı (CrCl  $\leq$ 15 mL/dk) olan hastalarda sacituzumab govitekanın farmakokinetiği hakkında veri bulunmamaktadır.

### Karaciğer yetmezliği:

Hafif derece karaciğer yetmezliği (bilirubin  $\leq$ NÜS ve AST  $>$ NÜS veya bilirubin  $>$ 1,0 ila  $<$ 1,5 NÜS ve herhangi bir düzeyde AST; n=59) olan hastalarda sacituzumab govitekanın maruziyeti normal karaciğer fonksiyonu (bilirubin veya AST  $<$ NÜS; n=191) olan hastalarinkine benzerdir.

Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sacituzumab govitekan maruziyeti bilinmemektedir. Bu hastalarda hepatik UGT1A1 aktivitesindeki azalma nedeniyle SN-38 maruziyeti artabilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

SN-38'in Çin hamster overi hücrelerinde *in vitro* memeli hücresi mikronükleus testinde klastojenik olduğu ve *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutajenik olmadığı saptanmıştır.

Sinomolgus maymunları üzerinde yapılan tekrarlanan doz toksisitesi çalışmasında,  $\geq$ 60 mg/kg dozlarında (vücut ağırlığı allometrik ölçeklemesine dayanarak insanda önerilen doz olan 10 mg/kg vücut ağırlığı dozun 1,9 katı) intravenöz sacituzumab govitekan uygulamasının endometriyal atrofi, uterus kanaması, overde foliküler atrezi artışı ve vajinal epitel hücrelerinde atrofi ile sonuçlandığı saptanmıştır.

Yeni yardımcı madde 2-(N-morfolino)etan sülfonik asit (MES)'e yönelik klinik olmayan veriler, geleneksel tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksosite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike arz etmez.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

2-(N-morfolino)etan sülfonik asit (MES) hidrat, pH 6,5

Polisorbat 80 (E 433)

Trehaloz dihidrat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6 kapsamında belirtilenler haricinde hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

### 6.3. Raf ömrü

#### Açılmamış flakon

36 ay

#### Sulandırma sonrası

Seyreltilmiş infüzyonluk çözelti hazırlamak için sulandırılmış çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, seyreltilmiş çözelti içeren infüzyon torbası buzdolabında (2°C ila 8°C) 4 saate kadar ışıktan korunarak saklanabilir.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu dış ambalajı içinde saklayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

200 mg sacituzumab govitekan içeren, gri renkli elastomerik (IIR bütül) tıpalı ve alüminyum geçmeli üst kapak ile kapatılmış tip I, renksiz, şeffaf cam, 50 mL flakon.

Her ambalaj bir flakon içerir.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

TRODELVY sitotoksik bir tıbbi üründür. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

#### Sulandırma

- Her tedavi siklusunun başlangıcında (veya önceki uygulama itibarıyla hastanın vücut ağırlığı %10'dan daha fazla değiştiyse daha sık olarak) hastanın vücut ağırlığına göre gerekli TRODELVY dozunu (mg) hesaplayınız.
- Gerekli sayıda flakonun oda sıcaklığına (20°C ila 25°C) gelmesini bekleyiniz.
- Steril bir şırınga kullanarak her bir flakonun içerisine yavaşça 20 mL 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi enjekte ediniz. 10 mg/mL'lik bir konsantrasyon elde edilecektir.
- Flakonları nazikçe döndürerek karıştırınız ve 15 dakika boyunca çözünmesini bekleyiniz. Çalkalamayınız. Ürün uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişimi olup olmadığının anlaşılması için görsel olarak incelenmelidir. Çözelti gözle görünür partikül içermemeli, saydam ve sarı olmalıdır. Bulanık veya rengi değişmiş sulandırılmış çözeltiler kullanılmamalıdır.
- Seyreltilmiş bir infüzyon çözeltisi hazırlamak için derhal kullanınız.

#### Seyreltme

- Hastanın vücut ağırlığına göre uygun dozun elde edilmesi için gereken sulandırılmış çözeltinin hacmini hesaplayınız.
- 1,1 mg/mL ila 3,4 mg/mL'lik bir sacituzumab govitekan konsantrasyon aralığında uygun dozu vermek için infüzyon çözeltisinin son hacmini belirleyiniz.
- Son infüzyon torbasından, gereken sulandırılmış çözelti hacmine eşdeğer 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisini çekip atınız.



- Sulandırılmış çözeltinin hesaplanan miktarını bir şırınga kullanarak flakon(lar)dan çekiniz. Flakon(lar)da kalan kullanılmamış kısmı atınız.
- Köpüklenmeyi en aza indirmek için gerekli hacimde sulandırılmış çözeltiyi polivinilklorür, polipropilen veya polipropilen kopolimer infüzyon torbasına yavaşça enjekte ediniz. İçeriği çalkalamayınız.
- Gerekirse, 1,1 mg/mL ila 3,4 mg/mL’lik bir sacituzumab govitekan konsantrasyonu elde etmek için infüzyon torbasındaki hacmi sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi ile gerektiği gibi ayarlayınız (toplam hacim 500 mL’yi geçmemelidir). İnfüzyon temelli diğer çözeltiler ile sulandırılan ürünün stabilitesi belirlenmediğinden, yalnız sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi kullanılmalıdır.
- Vücut ağırlığı 170 kg’ı aşan hastalar için, toplam TRODELVY dozunu iki adet 500 mL’lik infüzyon torbasına eşit olarak bölünüz ve ilk infüzyon için sırayla 3 saatten fazla ve sonraki infüzyonlar için 1-2 saatten fazla infüze ediniz.
- Hemen kullanılmayacaksa, seyreltilmiş çözelti içeren infüzyon torbası buzdolabında 2°C-8°C arasında 4 saate kadar ışıktan korunarak saklanabilir. Dondurmayınız. Soğutulduktan sonra seyreltilmiş çözeltiyi 4 saat içinde uygulayınız (infüzyon süresi dahil).

#### Uygulama

- Hastaya infüzyon uygulanırken, dozlama tamamlanana kadar, infüzyon torbasının üzeri örtülmelidir. İnfüzyon sırasında infüzyon hortumunun üzerinin örtülmesi veya ışıktan koruyucu hortum kullanılması gerekmez.
- TRODELVY’yi intravenöz infüzyon olarak uygulayınız. İnfüzyon torbasını ışıktan koruyunuz.
- İnfüzyon pompası kullanılabilir.
- TRODELVY’yi başka tıbbi ürünlerle karıştırmayınız veya başka tıbbi ürünlerle birlikte infüzyon şeklinde uygulamayınız.
- İnfüzyonun tamamlanmasını takiben intravenöz hattı 20 mL sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisi ile yıkayınız.

#### İmha

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21

Ataşehir/İstanbul

Tel: 0216 559 03 00

Faks: 0216 504 87 39

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2023/12

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2023

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**