

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trodely 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di sacituzumab govitecan.
Dopo la ricostituzione, un mL di soluzione contiene 10 mg di sacituzumab govitecan.

Sacituzumab govitecan è un anticorpo farmaco-coniugato (antibody-drug conjugate, ADC) diretto contro l'antigene Trop-2. Sacituzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (hRS7 IgG1κ) che riconosce il Trop-2. La piccola molecola, SN-38, è un inibitore della topoisomerasi I, che è legata con un legame covalente all'anticorpo mediante un linker idrolizzabile. A ogni molecola di anticorpo sono legate approssimativamente 7-8 molecole di SN-38.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Polvere da quasi bianca a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trodely in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata (vedere paragrafo 5.1).

Trodely in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trodely deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da medici esperti nell'uso di terapie antitumorali, e somministrato in un contesto in cui siano disponibili strutture complete per la rianimazione.

Posologia

La dose raccomandata di sacituzumab govitecan è 10 mg/kg di peso corporeo somministrati mediante infusione endovenosa una volta alla settimana al giorno 1 e al giorno 8 di cicli di trattamento di 21 giorni. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

Trattamento preventivo

Prima di ciascuna dose di sacituzumab govitecan, si raccomanda un trattamento per prevenire le reazioni correlate all'infusione e per prevenire la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose per reazioni correlate all'infusione

La velocità di infusione di sacituzumab govitecan deve essere rallentata oppure l'infusione deve essere interrotta se il paziente sviluppa una reazione correlata all'infusione. La terapia con sacituzumab govitecan deve essere interrotta definitivamente se si verificano reazioni correlate all'infusione che mettono in pericolo la vita (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose per reazioni avverse

La Tabella 1 indica le modifiche della dose per gestire le reazioni avverse a sacituzumab govitecan. La dose di sacituzumab govitecan non deve essere aumentata di nuovo dopo che è stata ridotta a causa di reazioni avverse.

Tabella 1: Modifiche della dose raccomandate per reazioni avverse

Reazione avversa	Occorrenza dell'evento	Modifica della dose
Neutropenia severa		
Neutropenia di grado 4 per ≥ 7 giorni o meno se indicato clinicamente, OPPURE Neutropenia febbrile di grado 3-4, OPPURE Al momento del trattamento programmato, neutropenia di grado 3-4 che ritarda la somministrazione di 2 o 3 settimane per ritornare a un grado ≤ 1	Prima	Somministrare fattore stimolante le colonie di granulociti (granulocyte-colony stimulating factor GCSF) non appena indicato clinicamente
	Seconda	Ridurre la dose del 25%; somministrare GCSF non appena indicato clinicamente
	Terza	Ridurre la dose del 50%; somministrare GCSF non appena indicato clinicamente
	Quarta	Interrompere il trattamento; somministrare GCSF non appena indicato clinicamente
Al momento del trattamento programmato, neutropenia di grado 3-4 che ritarda la somministrazione di oltre 3 settimane per ritornare a un grado ≤ 1	Prima	Interrompere il trattamento; somministrare GCSF non appena indicato clinicamente

Reazione avversa	Occorrenza dell'evento	Modifica della dose
Tossicità non neutropenica severa		
Tossicità non ematologica di grado 4 di qualsiasi durata, OPPURE Nausea, vomito o diarrea di grado 3-4 dovuti al trattamento non controllabili con agenti antiemetici e antidiarroici, OPPURE Altra tossicità non ematologica di grado 3-4 che persiste > 48 ore nonostante il trattamento medico ottimale, OPPURE Al momento del trattamento programmato, tossicità ematologica non neutropenica o non ematologica di grado 3-4 che ritarda la somministrazione di 2 o 3 settimane per ritornare a un grado ≤ 1	Prima	Ridurre la dose del 25%
	Seconda	Ridurre la dose del 50%
	Terza	Interrompere il trattamento
In caso di tossicità ematologica non neutropenica o non ematologica di grado 3-4, nausea di grado 3 o vomito di grado 3-4 che non ritornano a un grado ≤ 1 entro 3 settimane	Prima	Interrompere il trattamento

Popolazioni speciali

Anziani

Nessun aggiustamento della dose è richiesto in pazienti ≥ 65 anni di età. I dati sull'uso di sacituzumab govitecan in pazienti di età ≥ 75 anni sono limitati.

Compromissione epatica

Nessun aggiustamento della dose iniziale è richiesto quando si somministra sacituzumab govitecan a pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina $\leq 1,5$ il limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST]/alanina aminotransferasi [ALT] < 3 ULN).

La sicurezza di sacituzumab govitecan in pazienti con compromissione epatica moderata o severa non è stata stabilita. Sacituzumab govitecan non è stato studiato nei pazienti che presentano almeno una delle seguenti caratteristiche: bilirubina sierica $> 1,5$ ULN, AST o ALT > 3 ULN senza metastasi al fegato o AST o ALT > 5 ULN con metastasi al fegato. L'uso di sacituzumab govitecan deve essere evitato in questi pazienti.

Compromissione renale

Nessun aggiustamento della dose iniziale è richiesto quando si somministra sacituzumab govitecan a pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Sacituzumab govitecan non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina [CrCl] < 15 mL/min).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di sacituzumab govitecan nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Sacituzumab govitecan è solo per uso endovenoso. Deve essere ricostituito e diluito da operatori sanitari esperti nella manipolazione di terapie antitumorali. Deve essere somministrato mediante infusione endovenosa, non mediante infusione endovenosa rapida o bolo.

Prima infusione: l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di 3 ore.

Infusioni successive: se le infusioni precedenti sono state tollerate, l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di 1-2 ore.

Durante ciascuna infusione e per almeno 30 minuti dopo ogni infusione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Neutropenia

Sacituzumab govitecan può causare neutropenia severa o che mette in pericolo la vita (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici con sacituzumab govitecan sono state osservate infezioni fatali in presenza di neutropenia. Sacituzumab govitecan non deve essere somministrato se la conta assoluta dei neutrofili è al di sotto di $1.500/\text{mm}^3$ il giorno 1 di qualsiasi ciclo o se la conta dei neutrofili è al di sotto di $1.000/\text{mm}^3$ il giorno 8 di qualsiasi ciclo. Pertanto, si raccomanda di monitorare la conta ematica dei pazienti durante il trattamento come indicato clinicamente. Sacituzumab govitecan non deve essere somministrato in caso di febbre neutropenica. In caso di neutropenia severa possono rendersi necessari il trattamento con un fattore stimolante le colonie di granulociti e modifiche della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Diarrea

Sacituzumab govitecan può causare diarrea severa (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, sono stati osservati disidratazione e danno renale acuto conseguenti alla diarrea. Sacituzumab govitecan non deve essere somministrato in caso di diarrea di grado 3-4 al momento del trattamento programmato e il trattamento deve essere proseguito solo quando la situazione si è risolta a un grado ≤ 1 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Al momento dell'insorgenza della diarrea, e se non viene identificata alcuna causa di infezione, deve essere iniziato il trattamento con loperamide. Inoltre, è possibile impiegare misure di supporto aggiuntive (ad esempio reintegrazione di liquidi e degli elettroliti), come indicato clinicamente.

I pazienti che mostrano una risposta colinergica eccessiva al trattamento con sacituzumab govitecan (ad esempio, crampi addominali, diarrea, salivazione, ecc.) possono ricevere il trattamento appropriato (ad esempio, atropina) per i trattamenti successivi con sacituzumab govitecan.

Ipersensibilità

Sacituzumab govitecan può causare ipersensibilità severa e che mette in pericolo la vita (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sono state osservate reazioni anafilattiche a sacituzumab govitecan e l'uso di sacituzumab govitecan è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota a sacituzumab govitecan (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di trattare i pazienti che ricevono sacituzumab govitecan con antipiretici, antagonisti dei recettori H1 e H2 o corticosteroidi (ad esempio, 50 mg di idrocortisone o equivalente, per via orale o endovenosa) prima dell'infusione. Durante ogni infusione di sacituzumab govitecan e per almeno 30 minuti dopo il termine di ogni infusione, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per individuare eventuali reazioni correlate all'infusione. La velocità di infusione di sacituzumab

govitecan deve essere rallentata oppure l'infusione deve essere interrotta se il paziente sviluppa una reazione correlata all'infusione. La terapia con sacituzumab govitecan deve essere interrotta definitivamente se si verificano reazioni correlate all'infusione che mettono in pericolo la vita (vedere paragrafo 4.2).

Nausea e vomito

Sacituzumab govitecan è emetogeno (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda un trattamento antiemetico preventivo con due o tre medicinali (ad esempio, desametasone con un antagonista del recettore della 5-idrossitriptamina 3 [5-HT₃] o un antagonista del recettore 1 della neurochinina [NK-1] e altri medicinali, secondo indicazioni) per prevenire la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia (CINV).

Sacituzumab govitecan non deve essere somministrato in caso di nausea di grado 3 o vomito di grado 3-4 al momento della somministrazione del trattamento programmato e il trattamento deve essere proseguito solo insieme ad altre misure di supporto quando la situazione si è risolta a un grado ≤ 1 (vedere paragrafo 4.2). Possono essere impiegati in aggiunta anche farmaci antiemetici e misure di supporto, in modo clinicamente appropriato. A tutti i pazienti devono essere forniti medicinali da assumere a casa e istruzioni chiare per la prevenzione e il trattamento di nausea e vomito.

Uso in pazienti con ridotta attività della UGT1A1

L'SN-38 (la piccola molecola componente di sacituzumab govitecan) è metabolizzato dalla uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT1A1). Le varianti genetiche del gene UGT1A1 come l'allele UGT1A1*28 riducono l'attività dell'enzima UGT1A1. Gli individui che sono omozigoti per l'allele UGT1A1*28 sono a rischio maggiore di neutropenia, neutropenia febbrile e anemia nonché di altre reazioni avverse dopo l'inizio del trattamento con sacituzumab govitecan (vedere paragrafo 4.8). Circa il 20% della popolazione nera, il 10% della popolazione bianca e il 2% della popolazione dell'Asia Orientale è omozigote per l'allele UGT1A1*28. In alcune popolazioni possono essere presenti alleli con funzionalità ridotta diversi da UGT1A1*28. I pazienti con nota attività ridotta di UGT1A1 devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali reazioni avverse. Se non nota, non è necessario eseguire il test dello stato dell'UGT1A1 poiché la gestione delle reazioni avverse, incluse le modifiche della dose raccomandate, è la stessa per tutti i pazienti.

Tossicità embrio-fetale

In base al suo meccanismo d'azione, sacituzumab govitecan può causare teratogenicità e/o mortalità embrio-fetale se somministrato alle donne in gravidanza. Sacituzumab govitecan contiene un componente genotossico, l'SN-38, e colpisce rapidamente le cellule in fase di divisione. Le donne in gravidanza e le donne in età fertile devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con sacituzumab govitecan (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale sarà ulteriormente preparato per la somministrazione con una soluzione contenente sodio (vedere paragrafo 6.6). Questo deve essere tenuto in considerazione in rapporto all'assunzione totale giornaliera di sodio da qualsiasi fonte da parte del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Inibitori dell'UGT1A1

La somministrazione concomitante di sacituzumab govitecan con inibitori dell'UGT1A1 può aumentare l'incidenza di reazioni avverse dovute al potenziale aumento dell'esposizione sistemica a

SN-38. Sacituzumab govitecan deve essere impiegato con cautela nei pazienti che assumono inibitori dell'UGT1A1 (ed esempio, propofol, ketoconazolo, inibitori delle tirosin chinasi dell'EGFR).

Induttori dell'UGT1A1

L'esposizione a SN-38 può essere ridotta nei pazienti co-trattati con induttori dell'enzima UGT1A1. Sacituzumab govitecan deve essere impiegato con cautela nei pazienti che assumono induttori dell'UGT1A1 (ed esempio, carbamezapina, fenitoina, rifampicina, ritonavir e tipranavir).

In base ai dati limitati disponibili derivanti da pazienti che avevano ricevuto inibitori (n=16) o induttori (n=5) dell'UGT1A1 mentre erano trattati con sacituzumab govitecan, le esposizioni a SN-38 in questi pazienti erano comparabili a quelle dei pazienti che non avevano ricevuto inibitori o induttori dell'UGT1A1.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose.

I pazienti di sesso maschile con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con sacituzumab govitecan e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di sacituzumab govitecan nelle donne in gravidanza. Tuttavia, in base al suo meccanismo d'azione, sacituzumab govitecan può causare teratogenicità e/o mortalità embrio-fetale se somministrato durante la gravidanza. Sacituzumab govitecan contiene un componente genotossico, l'SN-38, e colpisce le cellule in rapida divisione.

Sacituzumab govitecan non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con sacituzumab govitecan.

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con sacituzumab govitecan.

Le donne che iniziano una gravidanza devono immediatamente rivolgersi al medico.

Allattamento

Non è noto se sacituzumab govitecan o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con sacituzumab govitecan e per 1 mese dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati degli studi sugli animali, sacituzumab govitecan può compromettere la fertilità nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'effetto di sacituzumab govitecan sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sacituzumab govitecan altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, per es., capogiro, stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan sono state: neutropenia (67,6%), nausea (62,6%), diarrea (62,5%), stanchezza (61,5%), alopecia (45,6%), anemia (40,7%), stipsi (36,2%), vomito (33,6%), appetito ridotto (25,7%), dispnea (22,1%) e dolore addominale (20,2%).

Le reazioni avverse di grado 3 o superiore più comuni sono state neutropenia (50,7%), leucopenia (10,5%), diarrea (10,3%), anemia (9,3%), stanchezza (6,8%), neutropenia febbrile (6,1%), ipofosfemia (4,2%), dispnea (3,1%), linfopenia (2,9%), dolore addominale (2,8%), nausea (2,8%), vomito (2,5%), ipokaliemia (2,5%), polmonite (2,3%) e aspartato aminotransferasi aumentata (2,2%).

Le reazioni avverse gravi più frequentemente riportate nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan sono state neutropenia febbrile (4,8%), diarrea (3,9%), neutropenia (2,6%) e polmonite (2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sui dati aggregati di tre studi clinici su 688 pazienti trattati con sacituzumab govitecan 10 mg/kg di peso corporeo per il trattamento di cancro della mammella triplo negativo e HR+/HER2- metastatico. L'esposizione mediana a sacituzumab govitecan è stata di 4,63 mesi.

Le frequenze delle reazioni avverse si basano sulle frequenze degli eventi avversi per tutte le cause, in cui una percentuale degli eventi per una reazione avversa può avere altre cause diverse da sacituzumab govitecan, come la malattia, altri medicinali o cause non correlate. La severità delle reazioni avverse al farmaco è stata valutata secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE): grado 1 = lieve, grado 2 = moderata, grado 3 = severa, grado 4 = rischiosa per la vita e grado 5 = morte.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di severità decrescente.

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per organi e sistemi (SOC)	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni		
	Molto comune	Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	Sepsi Polmonite Influenza Bronchite Nasofaringite Sinusite Herpes orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
	Molto comune	Neutropenia ¹ Anemia ² Leucopenia ³ Linfopenia ⁴
	Comune	Neutropenia febbrile

		Trombocitopenia ⁵
Disturbi del sistema immunitario		
	Molto comune	Ipersensibilità ⁶
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
	Molto comune	Appetito ridotto Ipokaliemia Ipomagnesiemia
	Comune	Disidratazione Iperglicemia Ipofosfatemia Ipocalcemia Iponatremia
Disturbi psichiatrici		
	Molto comune	Insonnia
	Comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso		
	Molto comune	Cefalea Capogiro
	Comune	Disgeusia
Patologie vascolari		
	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
	Molto comune	Dispnea ⁷ Tosse
	Comune	Epistassi Tosse produttiva Rinorrea Congestione nasale Sindrome delle vie aeree superiori con tosse
Patologie gastrointestinali		
	Molto comune	Diarrea Vomito Nausea Stipsi Dolore addominale
	Comune	Colite neutropenica ⁸ Colite Stomatite Dolore addominale superiore Dispepsia Malattia da reflusso gastroesofageo Distensione dell'addome
	Non comune	Enterite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Molto comune	Alopecia Eruzione cutanea Prurito
	Comune	Eruzione maculo-papulosa Iperpigmentazione cutanea Dermatite acneiforme Cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Molto comune	Dolore dorsale Artralgia
	Comune	Dolore toracico muscolo-scheletrico Spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie		
	Comune	Ematuria Proteinuria Disuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
	Molto comune	Stanchezza ⁹
	Comune	Dolore Brividi
Esami diagnostici		
	Comune	Peso diminuito Fosfatasi alcalina ematica aumentata Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato Latticodeidrogenasi ematica aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		
	Non comune	Reazione correlata a infusione

1. Include i seguenti termini preferiti: neutropenia, conta dei neutrofili diminuita.
2. Include i seguenti termini preferiti: anemia, emoglobina diminuita, conta eritrocitaria diminuita.
3. Include i seguenti termini preferiti: leucopenia, conta dei leucociti diminuita.
4. Include i seguenti termini preferiti: linfopenia, conta linfocitaria diminuita.
5. Include i seguenti termini preferiti: trombocitopenia, conta delle piastrine diminuita.
6. Eventi di ipersensibilità segnalati fino alla fine del giorno successivo alla somministrazione del trattamento. Sono inclusi gli eventi codificati secondo i seguenti termini preferiti: dispnea, ipotensione, rossore, eritema, fastidio al torace, rinite allergica, respiro sibilante, edema, orticaria, reazione anafilattica, ulcerazione della bocca, esfoliazione cutanea, lingua tumefatta, tensione della gola.
7. Include i seguenti termini preferiti: dispnea, dispnea da sforzo.
8. Include il termine preferito colite neutropenica ed eventi riportati come tiffite.
9. Include i seguenti termini preferiti: stanchezza, astenia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

Il tempo mediano all'insorgenza della neutropenia (inclusa neutropenia febbrile) dopo l'inizio del primo ciclo di trattamento è stato 16 giorni. La durata mediana della neutropenia è stata 8 giorni.

La neutropenia si è verificata nel 67,6% (465/688) dei pazienti trattati con sacituzumab govitecan, inclusa neutropenia di grado 3-4 nel 50,7% dei pazienti. La neutropenia è stata la causa di riduzione della dose nel 12,4% dei pazienti. La colite neutropenica è stata osservata nell'1% (7/688) dei pazienti.

La neutropenia febbrile si è verificata nel 6,1% (42/688) dei pazienti trattati con sacituzumab govitecan. La neutropenia febbrile è stata la causa di riduzione della dose nel 2,9% dei pazienti.

Uso in pazienti con ridotta attività della UGT1A1

L'incidenza della neutropenia di grado 3-4 è stata del 60,6% (43/71) nei pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28, del 52,9% (144/272) nei pazienti eterozigoti per l'allele UGT1A1*28 e del 49,1% (140/285) nei pazienti omozigoti per l'allele *wild-type*. L'incidenza della neutropenia febbrile di grado 3-4 è stata del 14,1% (10/71) nei pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28, del 5,9% (16/272) nei pazienti eterozigoti per l'allele UGT1A1*28 e del 4,6% (13/285) nei pazienti omozigoti per l'allele *wild-type*. L'incidenza dell'anemia di grado 3-4 è stata del 15,5% (11/71) nei pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28, del 7,4% (20/272) nei pazienti eterozigoti per l'allele UGT1A1*28 e dell'8,1% (23/285) nei pazienti omozigoti per l'allele *wild-type*.

Nei pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28 e nei pazienti eterozigoti per l'allele UGT1A1*28 è stata osservata un'insorgenza mediana di neutropenia e di anemia più precoce che nei pazienti omozigoti per l'allele *wild-type*.

Diarrea

Il tempo mediano all'insorgenza della diarrea dopo l'inizio del primo ciclo di trattamento è stato 13 giorni. La durata mediana della diarrea è stata 8 giorni.

La diarrea si è verificata nel 62,5% (430/688) dei pazienti trattati con sacituzumab govitecan. Eventi di grado 3 si sono verificati nel 10,3% (71/688) dei pazienti. Tre pazienti su 688 (< 1%) hanno interrotto il trattamento a causa della diarrea.

Ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità segnalate fino alla fine del giorno successivo alla somministrazione si sono verificate nel 33,0% (227/688) dei pazienti trattati con sacituzumab govitecan. Ipersensibilità di grado 3 e maggiore si è verificata nell'1,7% (12/688) dei pazienti trattati con sacituzumab govitecan. L'incidenza delle reazioni da ipersensibilità che hanno comportato l'interruzione definitiva della terapia con sacituzumab govitecan è stata dello 0,1% (1/688).

Immunogenicità

Negli studi clinici in pazienti trattati con sacituzumab govitecan, 9 (1,1%) pazienti su 785 hanno sviluppato anticorpi contro sacituzumab govitecan; 6 di questi pazienti (lo 0,8% di tutti i pazienti trattati con sacituzumab govitecan) hanno presentato anticorpi neutralizzanti contro sacituzumab govitecan.

Popolazioni speciali

Non vi è stata alcuna differenza nel tasso di interruzioni dovute agli eventi avversi tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni e i pazienti più giovani con mTNBC. È stato osservato un tasso di interruzioni dovute alle reazioni avverse più elevato nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (14%) rispetto ai pazienti più giovani (3%) con cancro della mammella HR+/HER2- metastatico. Il tasso di incidenza degli eventi avversi gravi è stato più elevato nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (67%) rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 65 anni (43%) e ai pazienti di età inferiore a 65 anni (24%) con cancro della mammella HR+/HER2- metastatico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici dosi fino a 18 mg/kg (circa 1,8 volte la dose massima raccomandata di 10 mg/kg di peso corporeo) hanno determinato una maggiore incidenza di neutropenia severa.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse, in particolare neutropenia severa, e deve essere avviato il trattamento appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali e coniugati anticorpo-farmaco, altri anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FX17.

Meccanismo d'azione

Sacituzumab govitecan si lega alle cellule tumorali che esprimono l'antigene Trop-2 e viene internalizzato con successivo rilascio di SN-38 da un linker idrolizzabile. L'SN-38 interagisce con la topoisomerasi I e previene la ri-legatura delle rotture del filamento singolo indotte dalla topoisomerasi I. Il conseguente danno al DNA porta all'apoptosi e alla morte cellulare.

Efficacia e sicurezza clinica

Cancro della mammella triplo negativo non resecabile o metastatico (ASCENT)

L'efficacia e la sicurezza di sacituzumab govitecan sono state valutate nello studio ASCENT (IMMU-132-05), uno studio di fase 3, internazionale, multicentrico, in aperto, randomizzato, condotto su 529 pazienti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o localmente avanzato (mTNBC) non resecabile, recidivante dopo almeno due precedenti chemioterapie (nessun limite superiore) per il cancro della mammella. Se la malattia non resecabile, localmente avanzata o metastatica si era manifestata entro 12 mesi dal termine della chemioterapia la terapia adiuvante precoce o la terapia neoadiuvante per malattie più limitate sono state identificate come uno dei regimi precedenti necessari. Tutti i pazienti erano stati precedentemente trattati con un taxano nel contesto adiuvante, neoadiuvante o allo stadio avanzato, salvo controindicazioni o intolleranza ai taxani. Era consentito l'uso di inibitori della poli-ADP ribosio polimerasi (PARP) come una delle due chemioterapie precedenti per i pazienti con una documentata mutazione dei geni BRCA1/BRCA2 della linea germinale.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere sacituzumab govitecan 10 mg/kg tramite infusione endovenosa il giorno 1 e il giorno 8 di un ciclo di trattamento di 21 giorni oppure un trattamento scelto dal medico (Treatment of Physician's Choice, TPC) alla relativa dose calcolata secondo l'area della superficie corporea e seguendo le informazioni sul prodotto approvate. Il trattamento stabilito dal medico è stato selezionato dallo sperimentatore prima della randomizzazione tra i seguenti regimi in monoterapia: eribulina (n=139), capecitabina (n=33), gemcitabina (n=38) o vinorelbina (ad eccezione dei pazienti con neuropatia \geq grado 2, n=52). Erano idonei i pazienti con metastasi cerebrali stabili (pre-trattati, non in progressione, non in terapia con anticonvulsivanti e che assumevano dosi stabilizzate di corticosteroidi da almeno 2 settimane). L'imaging a risonanza magnetica (RM) per determinare la presenza di metastasi cerebrali era richiesto solo per i pazienti con metastasi cerebrali note o sospette. Sono stati esclusi i pazienti con sindrome di Gilbert nota, coinvolgimento osseo esclusivo, anamnesi nota di angina instabile, infarto miocardico o insufficienza cardiaca congestizia, malattia infiammatoria intestinale cronica in fase attiva o perforazione gastrointestinale (GI), virus dell'immunodeficienza umana (HIV), infezione da epatite B o C attiva, pazienti a cui era stato somministrato un vaccino vivo nei 30 giorni precedenti o che avevano ricevuto in precedenza irinotecan.

I pazienti sono stati trattati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. L'endpoint di efficacia primario era la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS) in pazienti senza metastasi cerebrali al basale (BMNeg) valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (blinded, independent, centralised review, BICR) da parte di un gruppo di radiologi esperti nell'applicazione dei Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1. Gli endpoint di efficacia secondari includevano la PFS valutata mediante BICR nella popolazione complessiva, costituita da tutti i pazienti con e senza metastasi cerebrali, la sopravvivenza globale (overall survival, OS), il tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR) e la durata della risposta (duration of response, DOR).

L'analisi primaria è stata eseguita su 235 pazienti BMNeg nel gruppo sacituzumab govitecan e 233 pazienti BMNeg nel gruppo TPC. L'analisi della popolazione complessiva ha incluso 267 pazienti BMNeg nel gruppo sacituzumab govitecan e 262 pazienti BMNeg nel gruppo TPC.

Le caratteristiche demografiche e basali della popolazione complessiva (n=529) erano: età mediana 54 anni (intervallo: 27–82 anni) e l'81% aveva meno di 65 anni, il 99,6% erano donne, il 79% bianco,

il 12% nero, il numero mediano di terapie sistemiche precedenti era 4, il 69% aveva ricevuto 2 o 3 chemioterapie precedenti, il 31% aveva ricevuto > 3 chemioterapie precedenti, il 42% aveva metastasi epatiche, il 12% aveva o aveva avuto metastasi cerebrali, l'8% era positivo per la mutazione del gene BRCA1/BRCA2; lo stato BRCA era disponibile per 339 pazienti. All'ingresso nello studio, tutti i pazienti avevano un performance status secondo l'ECOG di 0 (43%) o 1 (57%). Il tempo mediano dalla diagnosi di stadio 4 all'ingresso nello studio è stato 16,2 mesi (intervallo: da -0,4 a 202,9 mesi). Le chemioterapie precedenti più frequenti erano ciclofosfamide (83%), antracicline (83%) inclusa doxorubicina (53%), paclitaxel (78%), carboplatino (65%), capecitabina (67%), gemcitabina (36%), docetaxel (35%) ed eribulina (33%). Nel complesso, il 29% dei pazienti era stato precedentemente trattato con una terapia anti-PD-1/PD-L1. Nella popolazione complessiva, il 13% dei pazienti nel gruppo sacituzumab govitecan aveva ricevuto solo 1 precedente linea di terapia sistemica nel contesto metastatico.

I risultati di efficacia nella popolazione BMNeg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS e della OS nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan rispetto a TPC con un rapporto di rischio (HR), rispettivamente, di 0,41 (n=468; IC al 95%: 0,32, 0,52; valore p< 0,0001) e di 0,48 (n=468; IC al 95%: 0,38, 0,59; valore p< 0,0001). La PFS mediana è stata di 5,6 mesi vs 1,7 mesi; la OS mediana è stata di 12,1 mesi vs 6,7 mesi, nei pazienti trattati rispettivamente con sacituzumab govitecan e con TPC.

I risultati di efficacia nella popolazione complessiva erano in linea con quelli della popolazione BMNeg nell'analisi finale pre-specificata (data limite 11 marzo 2020) e sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3: Endpoint di efficacia (popolazione complessiva) - Analisi finale pre-specificata

	Analisi finale pre-specificata (data limite 11 marzo 2020)	
	Sacituzumab govitecan n=267	Trattamento stabilito dal medico (TPC) n=262
Sopravvivenza libera da progressione¹		
Numero di eventi (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,43 (0,35, 0,54)	
Valore p ²	< 0,0001	
Sopravvivenza globale		
Numero di morti (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
OS mediana in mesi (IC al 95%)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,51 (0,41, 0,62)	
Valore p ²	< 0,0001	
Tasso di risposta globale (ORR)		
Numero di <i>responder</i> (%)	83 (31)	11 (4)
Rapporto di probabilità (IC al 95%)	10,99 (5,66, 21,36)	
Valore p ³	< 0,0001	
Risposta completa, n (%)	10 (4)	2 (1)
Risposta parziale, n (%)	73 (27)	9 (3)
Durata della risposta (DOR)		
DOR mediana in mesi (IC al 95%)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, NE)

1 La PFS è definita come il tempo dalla data della randomizzazione alla data della prima progressione radiologica della malattia o della morte per qualsiasi causa, a seconda di quale si è verificata prima.

2 Test dei ranghi logaritmici stratificato aggiustato per i fattori di stratificazione: numero di chemioterapie precedenti, presenza di metastasi cerebrali note al momento dell'ingresso nello studio e regione.

3 In base al test di Cochran-Mantel-Haenszel.

IC = Intervallo di confidenza.

In un'analisi di efficacia aggiornata (chiusura finale del database 25 febbraio 2021), i risultati erano in linea con l'analisi finale pre-specificata. La PFS mediana mediante BICR è stata, rispettivamente, di 4,8 mesi vs 1,7 mesi nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan e TPC (HR di 0,41; IC al 95%: 0,33, 0,52). La OS mediana è stata, rispettivamente, di 11,8 mesi vs 6,9 mesi (HR di 0,51; IC al 95%: 0,42, 0,63). Le curve di Kaplan-Meier per la PFS aggiornata valutata mediante BICR e la OS sono presentate nelle Figure 1 e 2.

Figura 1: Sopravvivenza libera da progressione (popolazione complessiva; chiusura finale del database 25 febbraio 2021) in base alla BICR

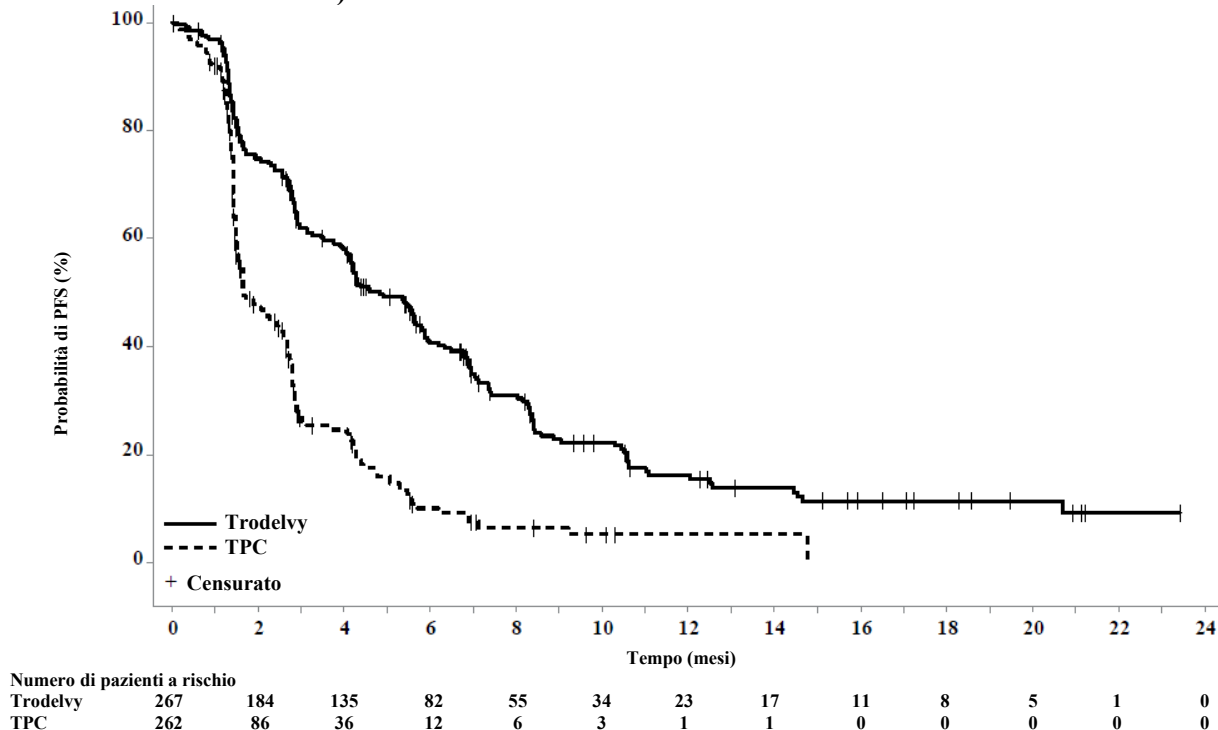
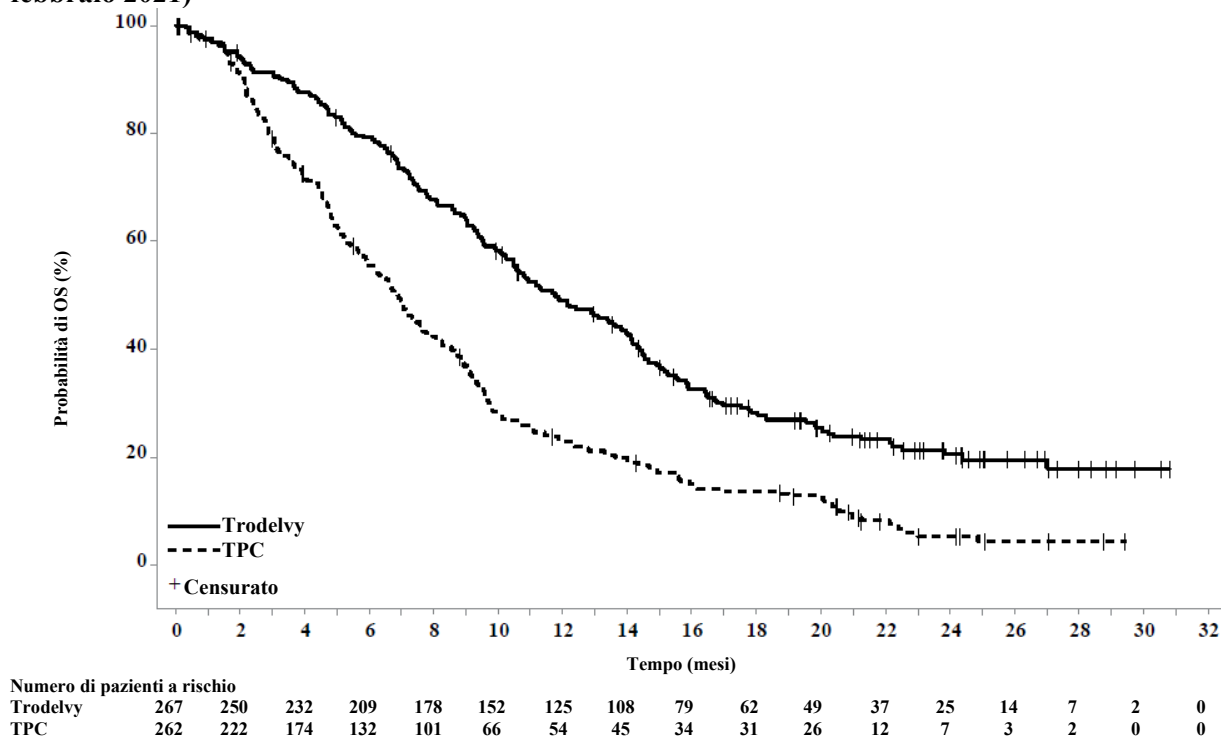


Figura 2: Sopravvivenza globale (popolazione complessiva; chiusura finale del database 25 febbraio 2021)



Analisi di sottogruppo

Nelle analisi dei sottogruppi, i miglioramenti della PFS e della OS nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan, rispetto al TPC, erano simili in tutti i rispettivi sottogruppi di pazienti indipendentemente da età, razza, stato BRCA, numero di precedenti terapie sistemiche totali (2 e >2, 2-3 e >3) e nel contesto metastatico (1 e >1), precedente terapia con antraciclina o anti-PDL1 e metastasi epatiche.

Metastasi cerebrali

Un'analisi esplorativa della PFS e della OS nei pazienti con metastasi cerebrali stabili, precedentemente trattate, hanno prodotto, rispettivamente, un HR stratificato di 0,65 (n=61; IC al 95%: 0,35, 1,22) e di 0,87 (n=61; IC al 95%: 0,47; 1,63). La PFS mediana è stata di 2,8 mesi vs 1,6 mesi, la OS mediana di 6,8 mesi vs 7,5 mesi nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan e TPC, rispettivamente.

Espressione di Trop-2

Sono state condotte altre analisi di sottogruppo per valutare l'efficacia in riferimento ai livelli di espressione tumorale di Trop-2 e i risultati erano coerenti tra i differenti metodi di misurazione utilizzati. Nei pazienti con bassi livelli di Trop-2, utilizzando il punteggio H della membrana per quartili, il beneficio di sacituzumab govitecan rispetto al TPC è stato dimostrato sia per la PFS, (HR 0,64; IC al 95%: 0,37, 1,11) che per la OS (HR 0,71; IC al 95%: 0,42, 1,21).

Cancro della mammella positivo ai recettori ormonali e negativo per il recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano non resecabile o metastatico (TROPiCS-02)

L'efficacia di sacituzumab govitecan è stata valutata in uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato TROPiCS-02 (IMMU-132-09) condotto su 543 pazienti con cancro della mammella HR+/HER2- (IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) localmente avanzato o metastatico non resecabile la cui malattia aveva mostrato progressione dopo le seguenti terapie in qualsiasi contesto: un inibitore di CDK 4/6, terapia endocrina e un taxano; i pazienti avevano ricevuto almeno due chemioterapie precedenti nel contesto metastatico (una delle quali poteva essere nel contesto neoadiuvante o adiuvante se progressione o ricorrenza si erano verificate entro 12 mesi dal completamento della chemioterapia). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con coinvolgimento osseo esclusivo, malattia infiammatoria intestinale cronica in fase attiva e anamnesi nota di ostruzione intestinale, anamnesi

nota di angina instabile, infarto miocardico o insufficienza cardiaca congestizia o infezione da epatite B o C attiva.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere sacituzumab govitecan 10 mg/kg tramite infusione endovenosa il giorno 1 e il giorno 8 di un ciclo di trattamento di 21 giorni (n=272) oppure un trattamento scelto dal medico (Treatment of Physician's Choice, TPC) (n=271). Il trattamento stabilito dal medico è stato selezionato dallo sperimentatore prima della randomizzazione tra i seguenti regimi in monoterapia: eribulina (n=130), vinorelbina (n=63), gemcitabina (n=56) o capecitabina (n=22). La randomizzazione è stata stratificata sulla base di regimi chemioterapici precedenti per la malattia metastatica (2 o 3-4), metastasi viscerale (sì o no) e terapia endocrina nel contesto metastatico per almeno 6 mesi (sì o no).

I pazienti sono stati trattati fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

La misura principale degli esiti di efficacia era la PFS valutata mediante BICR secondo RECIST v1.1. Le altre misure degli esiti di efficacia erano OS, ORR mediante BICR e DOR mediante BICR.

L'età mediana della popolazione dello studio era 56 anni (intervallo 27-86 anni) e il 26% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni. Quasi tutti i pazienti erano donne (99%). La maggior parte erano bianchi (67%), il 4% neri, il 3% asiatici e il 26% di popolazione non nota. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 7 (intervallo 3-17) regimi sistemici precedenti in qualsiasi contesto e 3 (intervallo 0-8) regimi chemioterapici sistemici precedenti nel contesto metastatico. Circa il 42% dei pazienti aveva ricevuto 2 regimi chemioterapici precedenti per malattia metastatica a fronte del 58% di pazienti che ne aveva ricevuto da 3 a 4. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto terapia endocrina nel contesto metastatico per un periodo \geq 6 mesi (86%). I pazienti presentavano un performance status secondo l'ECOG di 0 (44%) o 1 (56%). Il 95% aveva metastasi viscerali mentre il 4,6% metastasi cerebrali stabili precedentemente trattate.

Sacituzumab govitecan ha dimostrato di produrre un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata mediante BICR e della OS, rispetto al trattamento scelto dal medico. Il miglioramento della PFS mediante BICR e della OS è stato generalmente uniforme tra i sottogruppi pre-specificati. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 4.

Tabella 4. Endpoint di efficacia – Analisi finale pre-specificata

	Sacituzumab govitecan n=272	TPC n=271
Sopravvivenza libera da progressione mediante BICR¹		
Numero di eventi (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
PFS mediana in mesi (IC al 95%)	5,5 (4,2; 7,0)	4,0 (3,1; 4,4)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,661 (0,529; 0,826)	
Valore p ²	0,0003	
Tasso di PFS a 12 mesi, % (IC al 95%)	21,3 (15,2; 28,1)	7,1 (2,8; 13,9)
Sopravvivenza globale³		
Numero di eventi (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
OS mediana in mesi (IC al 95%)	14,4 (13,0; 15,7)	11,2 (10,1; 12,7)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,789 (0,646; 0,964)	
Valore p ²	0,0200	
Tasso di risposta obiettiva mediante BICR³		
Numero di responder (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Rapporto di probabilità (IC al 95%)	1,625 (1,034; 2,555)	
Valore p	0,0348	

¹La PFS è definita come il tempo dalla data della randomizzazione alla data della prima progressione radiologica della malattia o della morte per qualsiasi causa, a seconda di quale si è verificata prima (chiusura finale del database 3 gennaio 2022).

²Test dei ranghi logaritmici stratificato aggiustato per i fattori di stratificazione: regimi chemioterapici precedenti per la malattia metastatica (2 o 3-4), metastasi viscerale (sì o no) e terapia endocrina nel contesto metastatico per almeno 6 mesi (sì o no).

³In base alla seconda analisi dell'OS intermedia (chiusura finale del database 1° luglio 2022).

⁴BICR = Revisione centrale indipendente in cieco; IC = Intervallo di confidenza.

In un'analisi dell'efficacia aggiornata con una durata mediana del follow-up di 12,8 mesi (chiusura finale del database 1° dicembre 2022), i risultati erano in linea con quelli dell'analisi finale pre-specificata. La PFS mediana mediante BICR è stata di 5,5 mesi nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan e di 4,0 mesi nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento scelto dal medico (HR di 0,65; IC al 95% 0,53; 0,81). L'OS mediana è stata, rispettivamente, di 14,5 mesi e 11,2 mesi (HR di 0,79; IC al 95% 0,65; 0,95). Le curve di Kaplan-Meier per la PFS mediante BICR e l'OS aggiornate sono presentate nelle Figure 3 e 4.

Figura 3: Sopravvivenza libera da progressione mediante BICR (chiusura finale del database 1 dicembre 2022)

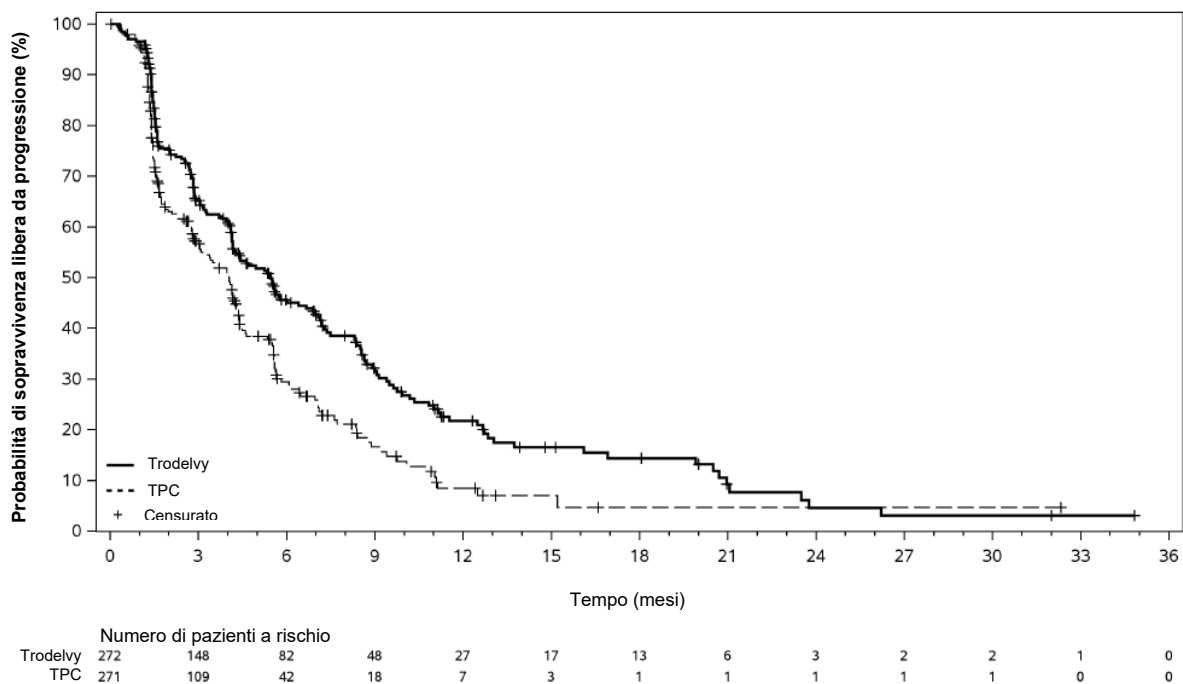
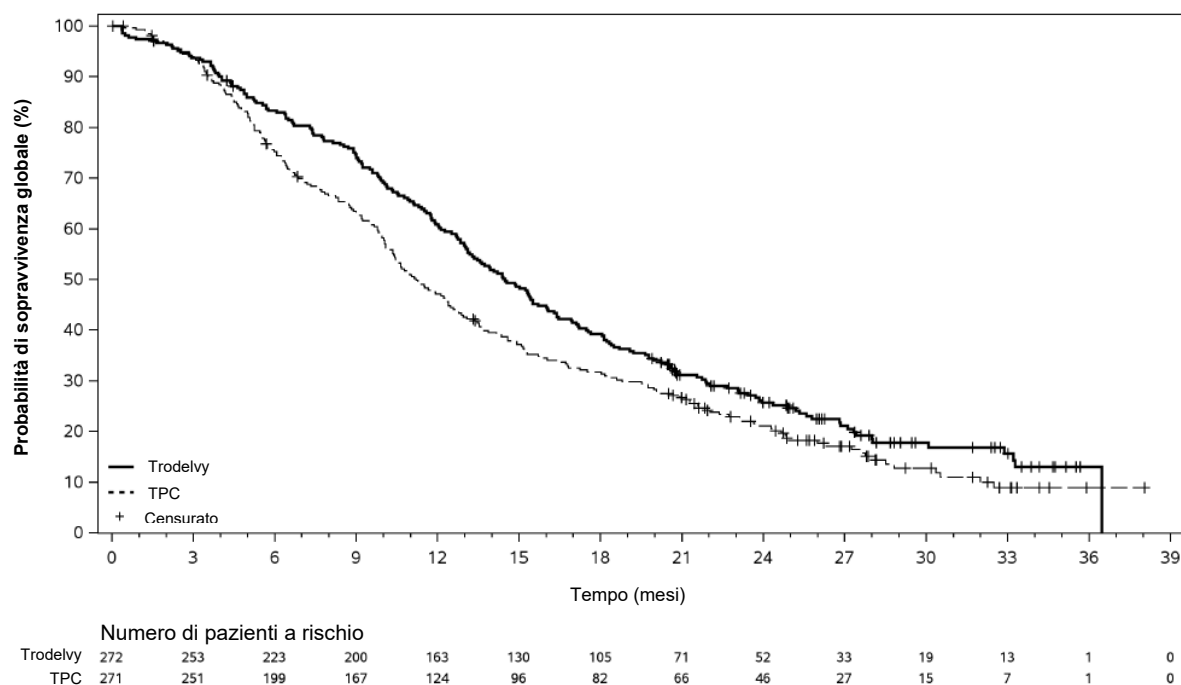


Figura 4: Sopravvivenza globale (chiusura finale del database 1 dicembre 2022)



Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con sacituzumab govitecan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del cancro della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica nel siero di sacituzumab govitecan e dell'SN-38 è stata valutata nello studio ASCENT condotto su una popolazione di pazienti con mTNBC che hanno ricevuto sacituzumab govitecan in monoterapia alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo. I parametri farmacocinetici di sacituzumab govitecan e dell'SN-38 libero sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Riassunto dei parametri farmacocinetici medi (% VC) di sacituzumab govitecan e dell'SN-38 libero

	Sacituzumab govitecan	SN-38 libero
C_{max} [ng/mL]	242 000 (22%)	91 (65%)
AUC_{0-168} [ng*h/mL]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C_{max} : concentrazione sierica massima

AUC_{0-168} : area sotto la curva di concentrazione sierica in 168 ore

Distribuzione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione stimato allo stato stazionario di sacituzumab govitecan è stato di 3,58 L.

Eliminazione

L'emivita mediana di eliminazione ($t_{1/2}$) di sacituzumab govitecan e dell'SN-38 libero nei pazienti con cancro della mammella triplo negativo metastatico è stata, rispettivamente, di 23,4 e 17,6 ore. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di sacituzumab govitecan è di 0,128 L/ora.

Metabolismo

Non sono stati condotti studi sul metabolismo di sacituzumab govitecan.

L'SN-38 (la piccola molecola componente di sacituzumab govitecan) è metabolizzato dalla UGT1A1.

Popolazioni speciali

Le analisi di farmacocinetica nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan (n=789) non hanno identificato un effetto dell'età, della razza e della compromissione renale lieve o moderata sulla farmacocinetica di sacituzumab govitecan.

Compromissione renale

È noto che l'eliminazione renale contribuisce in minima parte all'escrezione dell'SN-38, il determinante a basso peso molecolare di sacituzumab govitecan. Non ci sono dati sulla farmacocinetica di sacituzumab govitecan nei pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale (CrCl < 15 mL/min).

Compromissione epatica

L'esposizione a sacituzumab govitecan nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina \leq ULN e AST > ULN o bilirubina da > 1,0 a \leq 1,5 ULN e AST di qualsiasi livello; n=257) è simile a quella dei pazienti con funzione epatica normale (bilirubina e AST \leq ULN; n=526).

L'esposizione a sacituzumab govitecan e l'esposizione all'SN-38 libero nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'SN-38 si è dimostrato clastogeno in un test *in vitro* del micronucleo di mammifero su cellule ovariche di criceto cinese e non è stato mutageno in un test *in vitro* di mutazione revertante in batteri (Ames).

In uno studio di tossicità a dose ripetuta in scimmie cinomolgo, la somministrazione endovenosa di sacituzumab govitecan ha causato atrofia dell'endometrio, emorragia uterina, atresia follicolare aumentata dell'ovaio e atrofia delle cellule epiteliali della vagina a dosi \geq 60 mg/kg (1,9 volte la dose raccomandata nell'uomo di 10 mg/kg in base all'allometria del peso corporeo).

I dati non clinici sul nuovo eccipiente MES non hanno rivelato alcun rischio particolare per l'uomo in base agli studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta e di genotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido 2-(N-morfolino)-etansolfonico (MES)

Polisorbato 80 (E433)

Trealosio diidrato

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente per preparare la soluzione per infusione diluita. Se non si usa immediatamente, la sacca per infusione contenente la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 50 mL in vetro di tipo I, trasparente, incolore, con un tappo in butile elastomerico e sigillato con una ghiera a strappo in alluminio contenente 200 mg di sacituzumab govitecan. Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Trodely è un medicinale citotossico. Seguire le procedure speciali per la manipolazione e lo smaltimento applicabili.

Ricostituzione

- Calcolare la dose necessaria (mg) di Trodelvy in rapporto al peso corporeo del paziente all'inizio di ciascun ciclo di trattamento (o più spesso se il peso del paziente varia di oltre il 10% dalla somministrazione precedente).
- Attendere che il numero necessario di flaconcini raggiunga la temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).
- Iniettare lentamente 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in ciascun flaconcino utilizzando una siringa sterile. Si otterrà una concentrazione di 10 mg/mL.
- Scuotere leggermente i flaconcini e attendere 15 minuti fino a dissoluzione. Non agitare. Il medicinale deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione. La soluzione deve essere priva di particelle visibili, trasparente e di colore giallo. Non utilizzare la soluzione ricostituita se è torbida o presenta alterazioni del colore.
- Usare immediatamente per preparare una soluzione per infusione diluita.

Diluizione

- Calcolare il volume della soluzione ricostituita necessario per ottenere la dose appropriata in base al peso corporeo del paziente.

- Stabilire il volume finale della soluzione per infusione per somministrare la dose appropriata di sacituzumab govitecan in un intervallo di concentrazione compreso tra 1,1 mg/mL e 3,4 mg/mL.
- Prelevare dalla sacca per infusione finale ed eliminare un volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) equivalente al volume necessario della soluzione ricostituita.
- Prelevare con una siringa la quantità calcolata di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i. Eliminare tutta la soluzione rimasta nel/i flaconcino/i.
- Per ridurre la formazione di schiuma, iniettare lentamente il volume necessario di soluzione ricostituita in una sacca per infusione in cloruro polivinilico, poliolefina (polipropilene e/o polietilene) o etilene vinil acetato. Non agitare il contenuto.
- Se necessario, aggiustare il volume nella sacca per infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione compresa tra 1,1 mg/mL e 3,4 mg/mL. Utilizzare solo soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), poiché non è stata determinata la stabilità del medicinale ricostituito con altre soluzioni per infusione.
- Se non si usa immediatamente, la sacca per infusione contenente la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore al riparo dalla luce. Non congelare. Dopo la refrigerazione, somministrare la soluzione diluita a una temperatura ambiente massima di 25 °C entro 8 ore (incluso il tempo dell'infusione).

Somministrazione

- Somministrare Trodelvy mediante infusione endovenosa. Proteggere la sacca per infusione dalla luce. La sacca per infusione deve essere coperta durante l'infusione fino a completa somministrazione. Non è necessario coprire i tubi della linea d'infusione o utilizzare tubi che proteggano dalla luce durante l'infusione.
- Può essere utilizzata una pompa per infusione.
- Non miscelare o somministrare Trodelvy con altri medicinali nella stessa linea d'infusione.
- Al termine dell'infusione, lavare la linea endovenosa con 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1592/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trodely 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
sacituzumab govitecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di sacituzumab govitecan. Dopo la ricostituzione, un mL di soluzione contiene 10 mg di sacituzumab govitecan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido 2-(*N*-morfolino)-etansolfonico (MES), polisorbato 80, trealosio diidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1592/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Trodely 200 mg polvere per concentrato
sacituzumab govitecan
Per uso e.v. dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg

10 mg/mL dopo ricostituzione

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Trodelvy 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione sacituzumab govitecan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Trodelvy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Trodelvy
3. Come le verrà somministrato Trodelvy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trodelvy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Trodelvy e a cosa serve

Trodelvy è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo sacituzumab govitecan. Uno dei principi attivi del medicinale è un anticorpo monoclonale che si lega specificamente a una proteina presente sulla superficie delle cellule del tumore della mammella, chiamata Trop 2. L'altro principio attivo di Trodelvy è SN-38, una sostanza in grado di uccidere le cellule tumorali. Una volta che il medicinale si è legato alle cellule tumorali, SN-38 penetra all'interno delle cellule tumorali e le uccide, aiutando in questo modo a contrastare il cancro.

Trodelvy è utilizzato negli adulti per trattare un tipo di tumore della mammella chiamato cancro della mammella triplo negativo (TNBC). Trodelvy deve essere utilizzato solo dopo che i pazienti hanno provato almeno due altri trattamenti per il loro tumore, di cui almeno uno per il tumore localmente avanzato o metastatico.

Trodelvy è utilizzato negli adulti per trattare un tipo di tumore della mammella chiamato cancro della mammella positivo ai recettori ormonali (HR+) e negativo per il recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-). Trodelvy deve essere utilizzato solo dopo che i pazienti hanno provato un trattamento antitumorale ormonale e almeno altri due trattamenti per il tumore localmente avanzato o metastatico.

Il medicinale viene utilizzato quando non è possibile rimuovere chirurgicamente il tumore, poiché si è diffuso in aree al di fuori della mammella (localmente avanzato) o in altri organi del corpo (metastatico).

Se ha delle domande riguardo a come Trodelvy agisce o sul motivo per cui le è stato prescritto, consulti il medico o l'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Trodelvy

Trodelvy non deve esserle somministrato se è **allergico a sacituzumab govitecan** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti** di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Reazioni correlate all'infusione

Trodelvy viene somministrato tramite flebo in una vena. Alcune persone possono sviluppare reazioni correlate all'infusione che possono essere gravi o che mettono a rischio la vita. **Si rivolga immediatamente al medico** se ha uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi di **reazioni correlate all'infusione**:

- prurito
- comparsa improvvisa di lividi gonfi di colore rosso pallido o placche (pomfi) sulla pelle
- febbre
- forti brividi improvvisi accompagnati da una sensazione di freddo
- sudorazione eccessiva
- respirazione difficoltosa e respiro sibilante
- dolore toracico, palpitazioni cardiache

Prima dell'infusione di Trodelvy, il medico può darle medicinali per alleviare questi sintomi. Durante ogni infusione e per 30 minuti dopo, sarà monitorato attentamente per individuare questi segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione. Il medico ridurrà la velocità d'infusione o interromperà la somministrazione, se sviluppa una reazione grave correlata all'infusione.

Neutropenia

Questo medicinale può causare neutropenia, una condizione nella quale ci sono troppo pochi neutrofili nel sangue, che aumenta il rischio di infezioni. Queste infezioni possono essere gravi e rischiose per la vita e causare la morte. **Si rivolga immediatamente al medico** se manifesta i seguenti segni e sintomi di **neutropenia o infezioni**:

- febbre (temperatura di 38,5 °C o superiore)
- brividi o sudorazione
- mal di gola, ulcere in bocca o mal di denti
- dolore di stomaco
- dolore vicino all'ano
- dolore o bruciore durante la minzione o minzione più frequente
- diarrea o ulcere intorno all'ano
- tosse o respiro affannoso

Il medico le preleverà dei campioni di sangue per monitorare i livelli dei neutrofili nel suo sangue. Trodelvy non le verrà somministrato se i neutrofili sono inferiori a un certo livello il giorno 1 o il giorno 8 di ogni ciclo di trattamento.

Il medico modificherà la quantità di farmaco che le viene somministrato se ha una neutropenia grave.

Diarrea

Si rivolga immediatamente al medico se ha **diarrea grave** durante il trattamento con Trodelvy.

Il trattamento con Trodelvy verrà posticipato fino a quando la diarrea non sarà migliorata. Per trattare la diarrea le verrà somministrato loperamide, se non è presente un'infezione. Se appropriato, le verranno somministrati anche dei liquidi.

Prima dell'infusione successiva, il medico può somministrarle medicinali, come l'atropina, per alleviare i crampi allo stomaco, la diarrea e l'eccessiva salivazione.

La diarrea può causare disidratazione e improvviso danno ai reni. Si rivolga al medico se nota urine di colore scuro o un volume di urina ridotto.

Nausea e vomito

Questo medicinale può provocare nausea e vomito. **Si rivolga immediatamente al medico** se ha **nausea e vomito** gravi durante il trattamento con Trodelvy.

Il medico le somministrerà dei medicinali prima della terapia antitumorale e tra le infusioni per alleviare la nausea e il vomito. Trodelvy **non le verrà somministrato se ha nausea e vomito gravi** e le verrà somministrato solo quando i sintomi si saranno risolti.

Pazienti con il gene UGT1A1*28

Alcuni pazienti sono più predisposti a sviluppare alcuni effetti indesiderati del medicinale a causa del loro patrimonio genetico. Se lei ha il gene UGT1A1*28, il suo corpo scompone il medicinale più lentamente. Ciò significa che è più probabile che sviluppi certi effetti indesiderati (come neutropenia, con o senza febbre, e bassi livelli di globuli rossi (anemia)) rispetto a chi non ha quel gene. Questi pazienti saranno attentamente monitorati dal medico.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Trodelvy se:

- ha problemi al fegato
- ha problemi ai reni
- è una donna in età fertile (vedere “Gravidanza”, “Contracezione maschile e femminile” e “Allattamento”)
- sta assumendo altri medicinali per trattare altre condizioni (vedere “Altri medicinali e Trodelvy”)
- ha avuto problemi dopo aver ricevuto un'infusione in passato.

Durante il trattamento con Trodelvy, il medico la monitorerà attentamente per individuare eventuali effetti indesiderati. Se si manifestano effetti indesiderati gravi, per trattarli il medico può somministrarle altri medicinali, può modificare la quantità di Trodelvy che riceverà o interrompere definitivamente la terapia con Trodelvy.

Vedere paragrafo 4 per l'elenco dei possibili effetti indesiderati correlati a Trodelvy.

Bambini e adolescenti

Trodelvy non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non sono disponibili informazioni sul suo meccanismo d'azione in questa fascia di età.

Altri medicinali e Trodelvy

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere **qualsiasi altro medicinale**.

Alcuni medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Trodelvy e possono aumentare i livelli del principio attivo di Trodelvy nel sangue, aumentando il rischio di effetti indesiderati. Tali medicinali sono:

- **propofol**, un anestetico utilizzato negli interventi chirurgici;
- **ketoconazolo**, utilizzato per trattare le infezioni fungine;
- **inibitori delle tirosin chinasi**, utilizzati per trattare il cancro (farmaci il cui nome termina in “nib”);

Alcuni medicinali possono ridurre il livello del principio attivo di Trodelvy nel sangue, riducendone gli effetti:

- **carbamazepina** o **fenitoina**, utilizzate per trattare l'epilessia;
- **rifampicina**, utilizzata per trattare la tubercolosi;
- **ritonavir** o **tipranavir**, utilizzati per trattare l'HIV.

Gravidanza

Trodelvy **non deve essere usato** durante la gravidanza poiché può nuocere al bambino. Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza.

Contracezione maschile e femminile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Trodelvy e per 6 mesi dopo l'ultima dose di Trodelvy.

Gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose di Trodelvy.

Allattamento

Non allatti durante il trattamento con Trodelvy e per 1 mese dopo l'ultima dose. Non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno e possa nuocere al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Trodelvy può avere effetti sulla sua capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari, per es., sensazione di capogiro, stanchezza. Di conseguenza, deve prestare attenzione quando guida, utilizza strumenti o manovra macchinari dopo la somministrazione di Trodelvy.

3. Come le verrà somministrato Trodelvy

Trodelvy le verrà somministrato solo da un medico o un infermiere esperto nell'uso di terapie antitumorali.

È importante che il suo medico o l'infermiere che la tratta confermi che può assumere questo medicinale effettuando analisi del sangue prima del trattamento.

Medicinali somministrati prima del trattamento con Trodelvy

Prima del trattamento con Trodelvy, le verranno dati alcuni medicinali per aiutare a prevenire le reazioni correlate all'infusione ed eventualmente la nausea e il vomito. Sarà il medico a stabilire di quali medicinali può avere bisogno e la loro dose.

Quanto Trodelvy le verrà somministrato

Il trattamento per il suo tumore viene ripetuto con cicli di 21 giorni (3 settimane). La dose raccomandata di Trodelvy è **10 mg per ogni kg di peso corporeo** all'inizio di ciascun ciclo (giorno 1 di ciascun ciclo) e di nuovo una settimana dopo (giorno 8 di ciascun ciclo).

Come le verrà somministrato il medicinale

Un medico o un infermiere le somministrerà il medicinale tramite un'infusione endovenosa (una flebo in una vena).

Prima infusione: la prima infusione di medicinale le verrà somministrata in un arco di tempo di 3 ore.

Seconda infusione e infusioni successive: se non si sono verificati incidenti durante la prima infusione, le altre infusioni le verranno somministrate in un arco di tempo di 1-2 ore.

Durante ogni infusione e per 30 minuti dopo, il medico o l'infermiere la monitoreranno per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione.

Reazioni correlate all'infusione

Il medico ridurrà la velocità d'infusione del medicinale se sviluppa una reazione correlata all'infusione. Il trattamento verrà interrotto se la reazione correlata all'infusione è rischiosa per la vita. Vedere paragrafo 2.

Somministrazione del medicinale in caso di effetti indesiderati

Il medico può modificare la dose o interrompere la somministrazione se manifesta alcuni effetti indesiderati. Vedere paragrafo 4.

Se le viene somministrato più Trodelvy del necessario

Dal momento che l'infusione le viene somministrata da un medico o altro personale opportunamente formato, non è probabile che si verifichi un sovradosaggio. Se inavvertitamente riceve troppo medicinale, il medico la monitorerà e le somministrerà un ulteriore trattamento secondo necessità.

Se è stata saltata una dose di Trodelvy

Se dimentica o salta un appuntamento, chiami il medico o il centro di trattamento per fissare un altro appuntamento il prima possibile. Non aspetti fino alla prossima visita programmata. Perché il trattamento sia pienamente efficace, è molto importante non saltare una dose.

Se interrompe il trattamento con Trodelvy

Non deve interrompere la terapia in anticipo senza parlarne prima con il medico.

La terapia con Trodelvy per il cancro della mammella generalmente richiede alcuni trattamenti. Il numero delle infusioni che riceverà dipende dalla sua risposta al trattamento. Pertanto, deve continuare a ricevere Trodelvy anche se si rende conto che i sintomi migliorano e fino a quando il medico deciderà che debba essere interrotto. Se il trattamento viene interrotto troppo presto, i sintomi potrebbero ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- **Diminuzione del numero dei globuli bianchi (neutropenia)**, che può causare i seguenti segni e sintomi:
 - febbre, con una temperatura corporea di 38,5 °C o superiore: questa condizione è chiamata neutropenia febbrile
 - brividi o sudorazione
 - mal di gola, ulcere in bocca o mal di denti
 - dolore di stomaco
 - dolore vicino all'ano o ulcere intorno all'ano
 - dolore o bruciore durante la minzione o minzione frequente
 - diarrea
 - tosse o respiro affannoso

- **Diarrea** (anche senza altri segni)
- **Reazioni da ipersensibilità (incluse reazioni correlate all'infusione)**, che possono causare i seguenti segni e sintomi:
 - labbra, lingua, occhi, gola o viso gonfi
 - gonfiore o eruzione cutanea con rialzamenti della pelle di colore rosso e pruriginosi
 - comparsa improvvisa di placche (pomfi) o lividi gonfi di colore rosso pallido sulla pelle
 - febbre
 - attacco improvviso di forti brividi accompagnati da una sensazione di freddo
 - sudorazione eccessiva
 - respiro sibilante, sensazione di costrizione alla gola o al torace, respiro affannoso, capogiro, sensazione di svenimento, respiro corto
 - dolore toracico, palpitazioni cardiache
- **Nausea, vomito**

Altri possibili effetti indesiderati

Di seguito sono elencati altri effetti indesiderati. Informi immediatamente il medico se uno di questi diventa severo o grave.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sensazione di bruciore durante la minzione e minzione frequente e urgente
- tosse, mal di gola, naso che cola, mal di gola e starnuti
- numero insufficiente di globuli rossi (anemia)
- bassi livelli di globuli bianchi (linfociti o leucociti)
- perdita di appetito
- bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue
- difficoltà a dormire
- sensazione di capogiro
- respiro affannoso
- stipsi, dolore di stomaco
- perdita di capelli, eruzione cutanea, sensazione di prurito generale
- dolore alla schiena, dolore alle articolazioni
- stanchezza

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- tremori, febbre, fastidio diffuso, pallore o alterazione del colore della pelle, respiro affannoso dovuto a presenzadi batteri nel flusso sanguigno (sepsi)
- infezione dei polmoni (polmonite)
- naso chiuso, dolore al viso, respiro sibilante
- tosse secca che può far fuoriuscire muco trasparente, giallo-grigiastro o verdognolo
- sintomi simil-influenzali; infezione da herpes nella bocca
- numero ridotto di piastrine, che potrebbe causare sanguinamento e lividura (trombocitopenia)
- elevato livello di glucosio nel sangue
- riduzione del contenuto di acqua nel corpo
- bassi livelli di fosfato, calcio o sodio nel sangue
- ansia
- alterazione del senso del gusto
- pressione arteriosa bassa
- sangue dal naso; riflesso della tosse scatenato dal gocciolamento del muco nella parte posteriore della gola
- infiammazione dell'intestino tenue e dell'intestino crasso (colite)
- bocca infiammata e ulcere in bocca; dolore nell'area dello stomaco; reflusso; pancia gonfia
- pelle più scura; problemi della pelle simili ad acne; pelle secca

- dolore muscolare nel torace; spasmi muscolari
- sangue nell'urina; eccesso di proteine nell'urina
- brividi
- calo ponderale
- aumento di enzimi chiamati fosfatasi alcalina e lattato deidrogenasi, esami della coagulazione anormali.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- infiammazione dell'intestino tenue (enterite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Trodelvy

Trodelvy sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica dove riceverà il trattamento. Di seguito sono riportate le istruzioni per la conservazione:

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Una volta ricostituita e diluita, se non si usa immediatamente, la sacca per infusione contenente la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore al riparo dalla luce.
- Non utilizzare il medicinale se la soluzione ricostituita è torbida o presenta alterazioni del colore.

Trodelvy è un medicinale citotossico. Seguire le procedure speciali per la manipolazione e lo smaltimento applicabili.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Trodelvy

- Il principio attivo è sacituzumab govitecan. Un flaconcino di polvere contiene 200 mg di sacituzumab govitecan. Dopo la ricostituzione, un mL di soluzione contiene 10 mg di sacituzumab govitecan
- Gli altri componenti sono acido 2-(N-morfolino)-etansolfonico (MES), polisorbato 80 e trealosio diidrato.

Descrizione dell'aspetto di Trodelvy e contenuto della confezione

Il medicinale è una polvere per concentrato per soluzione per infusione di colore da quasi bianco a giallastro ed è fornito in un flaconcino di vetro. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Trodelvy è un medicinale citotossico. Seguire le procedure speciali per la manipolazione e lo smaltimento applicabili.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

Ricostituzione

- Calcolare la dose necessaria (mg) di Trodelvy in rapporto al peso corporeo del paziente all'inizio di ciascun ciclo di trattamento (o più spesso se il peso del paziente varia di oltre il 10% dalla somministrazione precedente).
- Attendere che il numero necessario di flaconcini raggiunga la temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).
- Iniettare lentamente 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) in ciascun flaconcino utilizzando una siringa sterile. La concentrazione ottenuta è di 10 mg/mL.
- Scuotere leggermente i flaconcini e attendere 15 minuti fino a dissoluzione. Non agitare. Il medicinale deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore prima della somministrazione. La soluzione deve essere priva di particelle visibili, trasparente e di colore giallo. Non utilizzare la soluzione ricostituita se è torbida o presenta alterazioni del colore.
- Usare immediatamente per preparare una soluzione per infusione diluita.

Diluizione

- Calcolare il volume della soluzione ricostituita necessario per ottenere la dose appropriata in base al peso corporeo del paziente.
- Stabilire il volume finale della soluzione per infusione per somministrare la dose appropriata di sacituzumab govitecan in un intervallo di concentrazione compreso tra 1,1 mg/mL e 3,4 mg/mL.

- Prelevare dalla sacca per infusione finale ed eliminare un volume di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) al fine di ottenere il volume necessario della soluzione ricostituita.
- Prelevare la quantità calcolata di soluzione ricostituita dal/i flaconcino/i con una siringa. Eliminare tutta la soluzione rimasta nel/i flaconcino/i.
- Per ridurre la formazione di schiuma, iniettare lentamente il volume necessario di soluzione ricostituita in una sacca per infusione in cloruro polivinilico, poliolefina (polipropilene e/o polietilene) o etilene vinil acetato. Non agitare il contenuto.
- Se necessario, aggiustare il volume nella sacca per infusione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere una concentrazione compresa tra 1,1 mg/mL e 3,4 mg/mL. Utilizzare solo soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) poiché la stabilità del medicinale ricostituito non è stata stabilita con altre soluzioni per infusione.
- Se non si usa immediatamente, la sacca per infusione contenente la soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) per un massimo di 24 ore al riparo dalla luce. Non congelare. Dopo la refrigerazione, somministrare la soluzione diluita a una temperatura ambiente massima di 25 °C entro 8 ore (incluso il tempo dell'infusione).

Somministrazione

- Somministrare Trodelvy mediante infusione endovenosa. Proteggere la sacca per infusione dalla luce.
- La sacca per infusione deve essere coperta durante l'infusione fino a completa somministrazione. Non è necessario coprire i tubi della linea d'infusione o utilizzare tubi che proteggano dalla luce durante l'infusione.
- Può essere utilizzata una pompa per infusione.
- Non miscelare o somministrare Trodelvy con altri medicinali nella stessa linea d'infusione.
- Al termine dell'infusione, lavare la linea endovenosa con 20 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE ALLA RICHIESTA DI PROTEZIONE DELLA PROPRIETA'
COMMERCIALE CON VALIDITÀ ANNUALE PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA
PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall’Agenzia europea per i medicinali su:

- **protezione della proprietà commerciale della durata di un anno**

Tenendo conto delle disposizioni contenute nell'articolo 14(11) del Regolamento 726/2004/CE, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ha esaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ritiene che la nuova indicazione terapeutica apporti un beneficio clinico rilevante rispetto alla(e) terapia(e) attualmente esistente(i), come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).