

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trodely 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab Govitecan.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Sacituzumab Govitecan.

Sacituzumab Govitecan ist ein gegen Trop-2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*Antibody-Drug Conjugate, ADC*). Sacituzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (hRS7 IgG1κ), der Trop-2 erkennt. Das kleine Molekül, SN-38, ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der über einen hydrolysierbaren Linker kovalent an den Antikörper gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ca. 7 – 8 SN-38 Moleküle gebunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Cremeweißes bis gelbliches Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trodely ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (*metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC*) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Trodely darf Patienten nur von Ärzten verordnet und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, die/das über Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien verfügen/verfügt. Die Verabreichung muss in einer Umgebung stattfinden, in der eine vollständige Ausrüstung zur Reanimation sofort verfügbar ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Sacituzumab Govitecan beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion einmal wöchentlich jeweils an Tag 1 und Tag 8 von 21-tägigen Behandlungszyklen. Die Behandlung sollte so lange fortgeführt werden, bis eine Progression der Grunderkrankung oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vorbeugende Behandlung

Vor jeder Dosis Sacituzumab Govitecan wird eine Behandlung zur Vermeidung von infusionsbedingten Reaktionen und zur Vermeidung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*, CINV) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Die Infusionsrate von Sacituzumab Govitecan sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn bei Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte Sacituzumab Govitecan dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Anpassungen der Dosis zur Beherrschung von Nebenwirkungen von Sacituzumab Govitecan sind in Tabelle 1 beschrieben. Die Dosis von Sacituzumab Govitecan sollte nicht wieder erhöht werden, nachdem eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen vorgenommen wurde.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten	Anpassung der Dosis
Schwere Neutropenie		
Neutropenie Grad 4 \geq 7 Tage ODER Febrile Neutropenie Grad 3 (absolute Neutrophilenzahl $<$ 1 000/mm ³ und Fieber \geq 38,5 °C) ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf \leq Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) verabreichen
	Zweites	Dosisreduktion um 25 %
	Drittes	Dosisreduktion um 50 %
	Viertes	Behandlung abbrechen
Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung Neutropenie Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um mehr als 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf \leq Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Behandlung abbrechen
Schwere nicht neutropenische Toxizität		
Nicht hämatologische Toxizität Grad 4 mit beliebiger Dauer ODER Jede Grad 3 – 4 Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe aufgrund der Behandlung, welche durch Antiemetika und Antidiarrhoika nicht unter Kontrolle gebracht werden kann, ODER Sonstige nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, die trotz optimalen medizinischen Managements $>$ 48 Stunden anhält ODER Zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung nicht neutropenische hämatologische oder nicht hämatologische Toxizität Grad 3 – 4, welche die Dosisgabe um 2 oder 3 Wochen verzögert, um einen Rückgang auf \leq Grad 1 zu ermöglichen	Erstes	Dosisreduktion um 25 %
	Zweites	Dosisreduktion um 50 %
	Drittes	Behandlung abbrechen
Im Falle von neutropenischer hämatologischer oder nicht hämatologischer Toxizität Grad 3 – 4, Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4, die/das nicht innerhalb von 3 Wochen auf \leq Grad 1 zurückgegangen ist	Erstes	Behandlung abbrechen

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Wenn Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq 1,5-mal oberer Normwert [*Upper limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST]/Alaninaminotransferase [ALT] $<$ 3-mal ULN) angewendet wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Die Sicherheit von Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Sacituzumab Govitecan wurde bei Patienten ohne Lebermetastasen mit einem Bilirubinwert im Serum von $>$ 1,5-mal ULN, oder AST oder ALT $>$ 3-mal ULN sowie bei Patienten mit Lebermetastasen mit AST oder ALT $>$ 5-mal ULN nicht untersucht. Die Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei diesen Patienten sollte vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Wenn Sacituzumab Govitecan Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Sacituzumab Govitecan wurde bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [*Creatinine Clearance*, CrCl] \leq 15 ml/min) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sacituzumab Govitecan bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Sacituzumab Govitecan ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es muss als intravenöse Infusion und darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Erste Infusion: Die Infusion soll über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht werden.

Nachfolgende Infusionen: Die Infusionen sollen über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden verabreicht werden, wenn vorherige Infusionen vertragen wurden.

Die Patienten müssen während jeder Infusion und mindestens 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen oder Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Neutropenie

Sacituzumab Govitecan kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute

Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter $1\,500/\text{mm}^3$ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter $1\,000/\text{mm}^3$ liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. Sacituzumab Govitecan sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie kann eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Diarrhoe

Sacituzumab Govitecan kann schwere Diarrhoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhoe Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zu Beginn der Diarrhoe und wenn keine infektiöse Ursache ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

Patienten, die nach Behandlung mit Sacituzumab Govitecan eine überschießende cholinerge Reaktion zeigen (z. B. abdominaler Krampf, Diarrhoe, übermäßiger Speichelfluss usw.), können bei nachfolgenden Behandlungen mit Sacituzumab Govitecan eine entsprechende Behandlung (z. B. mit Atropin) erhalten.

Überempfindlichkeit

Sacituzumab Govitecan kann eine schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeit verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Anaphylaktische Reaktionen wurden in klinischen Studien mit Sacituzumab Govitecan beobachtet, und die Anwendung von Sacituzumab Govitecan ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sacituzumab Govitecan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Patienten, die Sacituzumab Govitecan erhalten, wird eine Prämedikation, einschließlich Antipyretika, H1- und H2-Blockern oder Kortikosteroiden (z. B. 50 mg Hydrocortison oder Äquivalentes, in oraler oder intravenöser Formulierung), empfohlen. Die Patienten sollten während jeder Infusion von Sacituzumab Govitecan und nach Ende jeder Infusion mindestens 30 Minuten lang engmaschig im Hinblick auf infusionsbedingte Reaktionen beobachtet werden. Die Infusionsrate von Sacituzumab Govitecan sollte reduziert bzw. die Infusion unterbrochen werden, wenn beim Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt. Wenn lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen auftreten, sollte Sacituzumab Govitecan dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Übelkeit und Erbrechen

Sacituzumab Govitecan ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8). Eine vorbeugende antiemetische Behandlung mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason entweder mit einem 5-Hydroxytriptamin-3[5-HT₃]-Rezeptor-Antagonisten oder mit einem Neurokinin-1[NK-1]-Rezeptor-Antagonisten sowie mit anderen Arzneimitteln gemäß Indikation) wird zur Vorbeugung von Chemotherapie-induzierter/m Übelkeit und Erbrechen (CINV) empfohlen.

Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Verabreichung der Behandlung Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3 – 4 vorliegt. Die Behandlung sollte mit weiteren unterstützenden Maßnahmen und nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Symptome auf \leq Grad 1 gebessert haben (siehe Abschnitt 4.2). Je nach klinischer Indikation können weitere Antiemetika angewendet und andere unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Alle Patienten sollten Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit klaren Anweisungen zur Mitnahme nach Hause erhalten.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von Sacituzumab Govitecan) wird durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT1A1) metabolisiert. Genetische Varianten des UGT1A1-Gens, wie z. B. das UGT1A1*28-Allel, führen zu reduzierter Aktivität des Enzyms UGT1A1. Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie und können ein erhöhtes Risiko für andere Nebenwirkungen nach Einleitung der Behandlung mit Sacituzumab Govitecan haben (siehe Abschnitt 4.8). Ca. 20 % der dunkelhäutigen Bevölkerung, 10 % der weißhäutigen Bevölkerung und 2 % der ostasiatischen Bevölkerung sind homozygot für das UGT1A1*28-Allel. In bestimmten Bevölkerungsgruppen können andere Allele als UGT1A1*28 mit verminderter Funktion vorhanden sein. Patienten mit bekanntermaßen reduzierter UGT1A1-Aktivität sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden. Bei nicht bekanntem UGT1A1-Status ist kein Test erforderlich, da die Behandlung von Nebenwirkungen für alle Patienten dieselbe ist, einschließlich der empfohlenen Dosisanpassungen.

Embryofetale Toxizität

Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Sacituzumab Govitecan, wenn es Schwangeren verabreicht wird, eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität verursachen. Sacituzumab Govitecan enthält den genotoxischen Bestandteil SN-38 und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab. Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Der Schwangerschaftsstatus von gebärfähigen Frauen sollte überprüft werden, bevor eine Behandlung mit Sacituzumab Govitecan eingeleitet wird (siehe Abschnitt 4.6).

Natrium

Dieses Arzneimittel wird für die Verabreichung mit einer Natrium-haltigen Lösung zubereitet (siehe Abschnitt 6.6). Dies sollte im Zusammenhang mit der gesamten täglichen Natriumaufnahme des Patienten aus allen Quellen berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass Inhibitoren oder Induktoren von UGT1A1 die Exposition gegenüber SN-38 erhöhen bzw. reduzieren.

UGT1A1-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Sacituzumab Govitecan mit UGT1A1-Inhibitoren kann aufgrund einer potenziellen Erhöhung der systemischen Exposition von SN-38 zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Sacituzumab Govitecan sollte bei Patienten, die UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Propofol, Ketoconazol, EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

UGT1A1-Induktoren

Die Exposition von SN-38 kann bei Patienten, die gleichzeitig Induktoren des Enzyms UGT1A1 erhalten, erheblich reduziert sein. Sacituzumab Govitecan sollte bei Patienten, die UGT1A1-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Ritonavir, Tipranavir) erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und nach der letzten Dosis 6 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Sacituzumab Govitecan und nach der letzten Dosis 3 Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Sacituzumab Govitecan jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird.

Sacituzumab Govitecan enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

Sacituzumab Govitecan soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Sacituzumab Govitecan erforderlich.

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter soll überprüft werden, bevor eine Behandlung mit Sacituzumab Govitecan eingeleitet wird.

Frauen, die schwanger werden, müssen sich unverzüglich an ihren Arzt wenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sacituzumab Govitecan oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Sacituzumab Govitecan und nach der letzten Dosis 1 Monat lang unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf tierexperimentellen Erkenntnissen kann Sacituzumab Govitecan die Fertilität bei gebärfähigen Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Humandaten zur Auswirkung von Sacituzumab Govitecan auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sacituzumab Govitecan hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z. B. durch Schwindelgefühl, Fatigue (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten waren: Diarrhoe (64,5 %), Übelkeit (64,2 %), Neutropenie (64,2 %), Fatigue (52,5 %), Alopezie (44,3 %), Anämie (43,2 %), Erbrechen (38,0 %), Obstipation (36,3 %), verminderter Appetit (28,1 %), Husten (22,7 %) und Abdominalschmerz (20,8 %).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Sacituzumab Govitecan behandelt wurden, waren febrile Neutropenie (4,5 %) und Diarrhoe (3,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (49,5 %), Leukopenie (12,0 %), Diarrhoe (10,7 %), Anämie (10,1 %), febrile Neutropenie (6,6 %), Fatigue (5,2 %), Hypophosphatämie (5,2 %), Übelkeit (4,1 %) und Erbrechen (3,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil für Sacituzumab Govitecan basiert auf einem Datensatz zweier klinischer Studien unter Beteiligung von 366 Patienten abgeleitet, die Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung von TNBC erhielten. Im Median lag die Exposition von Sacituzumab Govitecan in diesem Datensatz bei 4,9 Monaten.

In Tabelle 2 sind die im Zusammenhang mit Sacituzumab Govitecan gemeldeten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse beliebiger Ursache, wobei ein Teil der Ereignisse für eine Nebenwirkung andere Ursachen als Sacituzumab Govitecan haben kann, wie z. B. die Grunderkrankung, andere Arzneimittel oder nicht damit zusammenhängende Ursachen. Der Schweregrad unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde basierend auf den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse, CTCAE) beurteilt, wobei die Schweregrade wie folgt definiert sind: Grad 1 = leicht, Grad 2 = mittelgradig, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich und Grad 5 = Tod.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aller Schweregrade aufgeführt.

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller Schweregrade	Alle Schweregrade (%) n = 366	Schweregrad ≥ 3 (%) n = 366
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion	Sehr häufig	15,3	1,1
Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	13,1	0,3
Nasopharyngitis	Häufig	5,2	0,0
Sinusitis	Häufig	4,4	0,0
Bronchitis	Häufig	3,8	0,3
Influenza	Häufig	2,5	0,5
Oraler Herpes	Häufig	2,5	0,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	Sehr häufig	64,2	49,5
Anämie	Sehr häufig	43,2	10,1
Leukopenie	Sehr häufig	19,4	12,0
Lymphopenie	Sehr häufig	10,9	2,5
Febrile Neutropenie	Häufig	6,6	6,6
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit ¹	Sehr häufig	36,6	1,9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	Sehr häufig	28,1	1,4
Hypokaliämie	Sehr häufig	16,7	2,5
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	15,0	0,3
Hyperglykämie	Sehr häufig	11,7	1,6
Hypophosphatämie	Häufig	8,7	5,2
Hypokalzämie	Häufig	7,1	0,8
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	11,7	0,0
Angst	Häufig	6,3	0,3

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller Schweregrade	Alle Schweregrade (%) n = 366	Schweregrad ≥ 3 (%) n = 366
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Sehr häufig	19,4	0,8
Schwindelgefühl	Sehr häufig	13,7	0,0
Geschmacksstörung	Häufig	9,0	0,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	Sehr häufig	22,7	0,0
Rhinorrhoe	Häufig	6,6	0,0
Nasenverstopfung	Häufig	6,0	0,0
Epistaxis	Häufig	5,2	0,0
Belastungsdyspnoe	Häufig	4,1	0,0
Husten mit Auswurf	Häufig	3,8	0,0
Hustensyndrom der oberen Atemwege (upper airway cough syndrome)	Häufig	2,7	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	64,5	10,7
Übelkeit	Sehr häufig	64,2	4,1
Erbrechen	Sehr häufig	38,0	3,0
Obstipation	Sehr häufig	36,3	0,5
Abdominalschmerz	Sehr häufig	20,8	2,2
Stomatitis	Häufig	9,6	0,8
Schmerzen im Oberbauch	Häufig	6,8	0,3
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig	5,7	0,0
Abdominale Distension	Häufig	5,5	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Alopezie	Sehr häufig	44,3	0,0
Ausschlag	Sehr häufig	15,8	1,1
Pruritus	Sehr häufig	12,0	0,0
Trockene Haut	Häufig	9,0	0,0
Makulo-papulöser Ausschlag	Häufig	6,8	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	18,3	0,8
Arthralgie	Sehr häufig	13,7	0,3
Muskuloskelettale Brustschmerzen	Häufig	6,3	0,0
Muskelspasmen	Häufig	5,2	0,0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Dysurie	Häufig	4,4	0,3
Hämaturie	Häufig	2,7	0,3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	Sehr häufig	52,5	5,2
Schmerz	Häufig	7,1	0,8
Schüttelfrost	Häufig	5,5	0,0
Untersuchungen			
Gewichtsabnahme	Sehr häufig	10,1	0,0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	8,5	1,4
Aktiviert partielle Thromboplastinzeit verlängert	Häufig	4,1	0,5

1: Überempfindlichkeitsereignisse wurden bis zum Ende des Tages nach der Verabreichung der Behandlung gemeldet. Umfasst Ereignisse, die nach den folgenden bevorzugten Begriffen kodiert sind: Dyspnoe, Hypotonie, Hitzegefühl, Erythem, Brustkorbbeschwerden, Giemen, Ödem, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, Mundulzeration, Exfoliation der Haut, geschwollene Zunge, Engegefühl des Halses.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer Neutropenie nach Beginn des ersten Behandlungszyklus betrug 15 Tage. Die mediane Dauer der Neutropenie betrug 8 Tage.

Neutropenie trat bei 64,2 % (235/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf, einschließlich Neutropenie Grad 3 – 4 bei 49,5 % der Patienten. Neutropenie war bei 6,3 % (23/366) der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion.

Febrile Neutropenie trat bei 6,6 % (24/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Febrile Neutropenie war bei 1,9 % (7/366) der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

Die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 – 4 betrug 57 % (40/70) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 47 % (115/246) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren und 45 % (117/261) bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren. Die Inzidenz von febriler Neutropenie Grad 3 – 4 betrug 19 % (13/70) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 4 % (10/246) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren und 4 % (10/261) bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren. Die Inzidenz von Anämie Grad 3 – 4 betrug 24 % (17/70) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot waren, 8 % (20/246) bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel heterozygot waren und 10 % (26/261) bei Patienten, die für das Wildtyp-Allel homozygot waren.

Diarrhoe

Nach Beginn des ersten Behandlungszyklus, betrug die Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhoe im Median 13 Tage. Die mediane Dauer der Diarrhoe betrug 8 Tage.

Diarrhoe trat bei 64,5 % (236/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Grad 3 traten bei 10,7 % (39/366) der Patienten auf. Einer von 366 Patienten (< 1 %) brach die Behandlung aufgrund einer Diarrhoe ab. Neutropene Kolitis wurde bei < 1 % (1/366) der Patienten beobachtet.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, die bis zum Ende des auf die Dosisgabe folgenden Tages gemeldet wurden, traten bei 36,6 % (134/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Überempfindlichkeit Grad 3 und höher trat bei 1,9 % (7/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Sacituzumab Govitecan führten, betrug 0,3 % (1/366).

Immunogenität

Es liegen nur eingeschränkt Daten vor. Deshalb können bezüglich der Auswirkungen von durch die Behandlung auftretenden Anti-Drug-Antikörpern (ADA) auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacituzumab Govitecan keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien führten Dosen von bis zu 18 mg/kg (ca. das 1,8-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 10 mg/kg Körpergewicht) zu einer höheren Inzidenz schwerer Neutropenie.

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen, insbesondere schwerer Neutropenie, überwacht und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, andere monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FX17.

Wirkmechanismus

Sacituzumab Govitecan bindet an Trop-2-exprimierende Krebszellen und wird in die Zellen internalisiert, woraufhin SN-38 aus einem hydrolysierten Linker freigesetzt wird. SN-38 interagiert mit Topoisomerase I und verhindert den Wiederverschluss von durch Topoisomerase I induzierten Einzelstrangbrüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA führt zur Apoptose und zum Zelltod.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacituzumab Govitecan wurde in der internationalen, multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie ASCENT (IMMU-132-05) untersucht, die mit 529 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) durchgeführt wurde, welche nach mindestens zwei vorherigen Chemotherapien (keine Obergrenze) gegen Brustkrebs ein Rezidiv erlitten hatten. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei einer Erkrankung im frühen Stadium („limited disease“) galt als eine der erforderlichen vorherigen Behandlungen, wenn innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Chemotherapie eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung auftrat. Alle Patienten erhielten zuvor eine Behandlung mit Taxanen, entweder als adjuvante oder neoadjuvante Therapie oder als Therapie einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, sofern sie keine Kontraindikation hatten bzw. keine Unverträglichkeit gegenüber Taxanen aufwiesen. Poly-ADP-Ribose-Polymerase(PARP)-Inhibitoren waren als eine der zwei vorherigen Chemotherapien bei Patienten mit dokumentierter BRCA1-/BRCA2-Keimbahnmutation zulässig.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg als intravenöse Infusion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus oder eine Behandlung nach Wahl des Arztes (*Treatment of Physician's Choice*, TPC), die entsprechend der Körperoberfläche und gemäß der zugelassenen Produktinformation dosiert wurde, zu erhalten. Die TPC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung aus einem der folgenden Monotherapie-Regimen bestimmt: Eribulin (n = 139), Capecitabin (n = 33), Gemcitabin (n = 38) oder Vinorelbin (außer in Fällen, in denen der Patient eine Neuropathie \geq Grad 2 aufwies, n = 52). Patienten mit stabilen Hirnmetastasen (vorbehandelt, nicht fortschreitend, ohne Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krampfanfällen und unter stabiler Kortikosteroid-Dosis seit mindestens 2 Wochen) waren für die Aufnahme in die Studie geeignet. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung der Hirnmetastasen war nur bei Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Hirnmetastasen erforderlich. Patienten mit bekanntem Morbus Gilbert-Meulengracht, nur die Knochen betreffender Erkrankung, mit bekannter instabiler Angina, Myokardinfarkt oder kongestivem Herzversagen in der Vorgeschichte, aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Perforation des Gastrointestinaltrakts (GI), Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV), aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen zuvor mit einem Lebendimpfstoff geimpft wurden oder die vorher Irinotecan erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) bei Patienten ohne Hirnmetastasen bei Baseline (d. h. BMNeg [Brain Metastases-Negative]), gemessen von einem verblindeten, unabhängigen, zentralisierten Überprüfungs-gremium (*Blinded, Independent, Centralised Review*, BICR) aus Radiologieexperten anhand der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)-Kriterien Version 1.1. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren das PFS anhand BICR für die Gesamtpopulation, einschließlich aller Patienten mit und ohne Hirnmetastasen, das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), die objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR).

Die primäre Analyse umfasste 235 BMNeg-Patienten in der Sacituzumab-Govitecan-Gruppe und 233 BMNeg-Patienten in der TPC-Gruppe. Die Analyse der Gesamtpopulation umfasste 267 Patienten in der Sacituzumab Govitecan-Gruppe und 262 Patienten in der TPC-Gruppe.

Die demografischen Daten und die Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation (n = 529) waren: medianes Alter von 54 Jahren (Bereich: 27 – 82 Jahre) und 81 % < 65 Jahre; 99,6 % weiblich; 79 % Weiß; 12 % Schwarz; die mediane Anzahl vorheriger systemischer Therapien betrug 4; 69 % hatten zuvor 2 bis 3 Chemotherapien erhalten; 31 % hatten zuvor > 3 Chemotherapien erhalten; 42 % hatten Lebermetastasen; 12 % hatten frühere oder gegenwärtige Hirnmetastasen; 8 % wiesen einen positiven BRCA1-/BRCA2-Mutationsstatus auf; der BRCA-Status war für 339 Patienten verfügbar. Bei Studieneintritt wiesen alle Patienten einen ECOG-Performance-Status von 0 (43 %) oder 1 (57 %) auf. Die mediane Zeit von der Diagnose des Krankheitsstadiums 4 bis zum Studieneintritt betrug 16,2 Monate (Bereich: -0,4 bis 202,9 Monate). Die häufigsten früheren Chemotherapien waren Cyclophosphamid (83 %), Anthracycline (83 %) einschließlich Doxorubicin (53 %), Paclitaxel (78 %), Carboplatin (65 %), Capecitabin (67 %), Gemcitabin (36 %), Docetaxel (35 %) und Eribulin (33 %). Insgesamt hatten 29 % der Patienten zuvor eine PD-1-/PD-L1-Therapie erhalten. In der Gesamtpopulation hatten 13 % der Patienten in der Sacituzumab-Govitecan-Gruppe zuvor nur 1 systemische Therapie im Zusammenhang mit Metastasen erhalten.

Die Wirksamkeitsergebnisse in der BMNeg-Population zeigten bei Anwendung von Sacituzumab Govitecan gegenüber TPC eine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich des PFS bzw. des OS mit *Hazard Ratios* (HR) von 0,41 (n = 468; 95%-KI: 0,32, 0,52; p-Wert: < 0,0001) bzw. 0,48 (n = 468; 95%-KI: 0,38, 0,59; p-Wert: < 0,0001). Das mediane PFS betrug bei mit Sacituzumab Govitecan bzw. TPC behandelten Patienten 5,6 Monate bzw. 1,7 Monate und das mediane OS betrug 12,1 Monate bzw. 6,7 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse in der Gesamtpopulation waren in der vorab festgelegten Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020) mit der BMNeg-Population konsistent und sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (Gesamtpopulation) - vorab festgelegte Endanalyse

	Vorab festgelegte Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020)	
	Sacituzumab Govitecan n = 267	Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) n = 262
Progressionsfreies Überleben (PFS)¹		
Anzahl Ereignisse (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Todesfälle (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medianes OS in Monaten (95%-KI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)

	Vorab festgelegte Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020)	
	Sacituzumab Govitecan n = 267	Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) n = 262
Hazard Ratio (95%-KI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtansprechrte (ORR)		
Anzahl Responder (%)	83 (31)	11 (4)
Odds Ratio (95%-KI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-Wert ³	< 0,0001	
Vollständige Remission, n (%)	10 (4)	2 (1)
Partielle Remission, n (%)	73 (27)	9 (3)
Dauer des Ansprechens (DOR)		
Mediane DOR in Monaten (95%-KI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, n. a.)

1 PFS wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Datum des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.

2 Stratifizierter Long-Rank-Test, angepasst für Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorheriger Chemotherapien, Vorhandensein bekannter Hirnmetastasen bei Studieneintritt und Region

3 Basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

KI = Konfidenzintervall

n. a.= not applicable

Die Ergebnisse einer aktualisierten Wirksamkeitsanalyse (finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) waren mit der vorab festgelegten Endanalyse konsistent. Das mediane PFS nach BICR unter Sacituzumab Govitecan betrug 4,8 Monate gegenüber 1,7 Monaten unter TPC (HR von 0,41; 95%-KI: 0,33, 0,52). Das mediane OS unter Sacituzumab Govitecan betrug 11,8 Monate gegenüber 6,9 Monaten unter TPC (HR von 0,51; 95%-KI: 0,42, 0,63). Die Kaplan-Meier-Kurven für das aktualisierte PFS nach BICR und OS finden sich in Abbildungen 1 und 2.

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (Gesamtpopulation; finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) anhand BICR

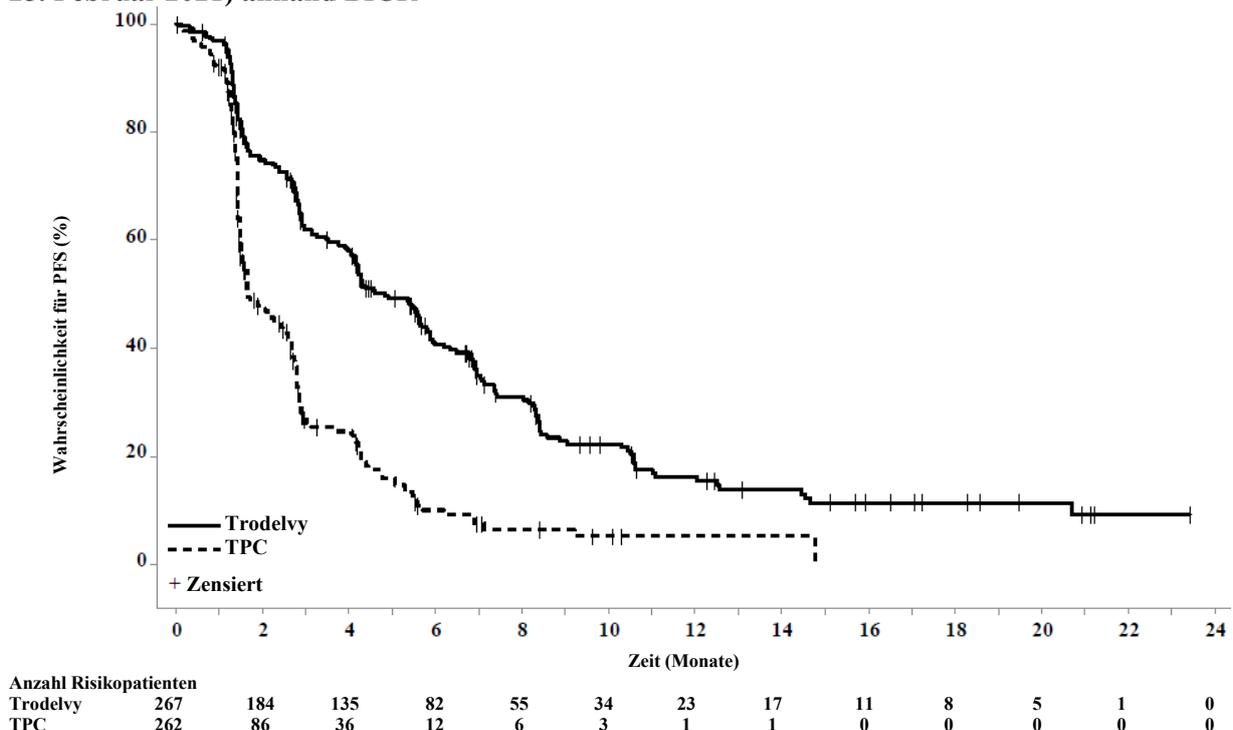
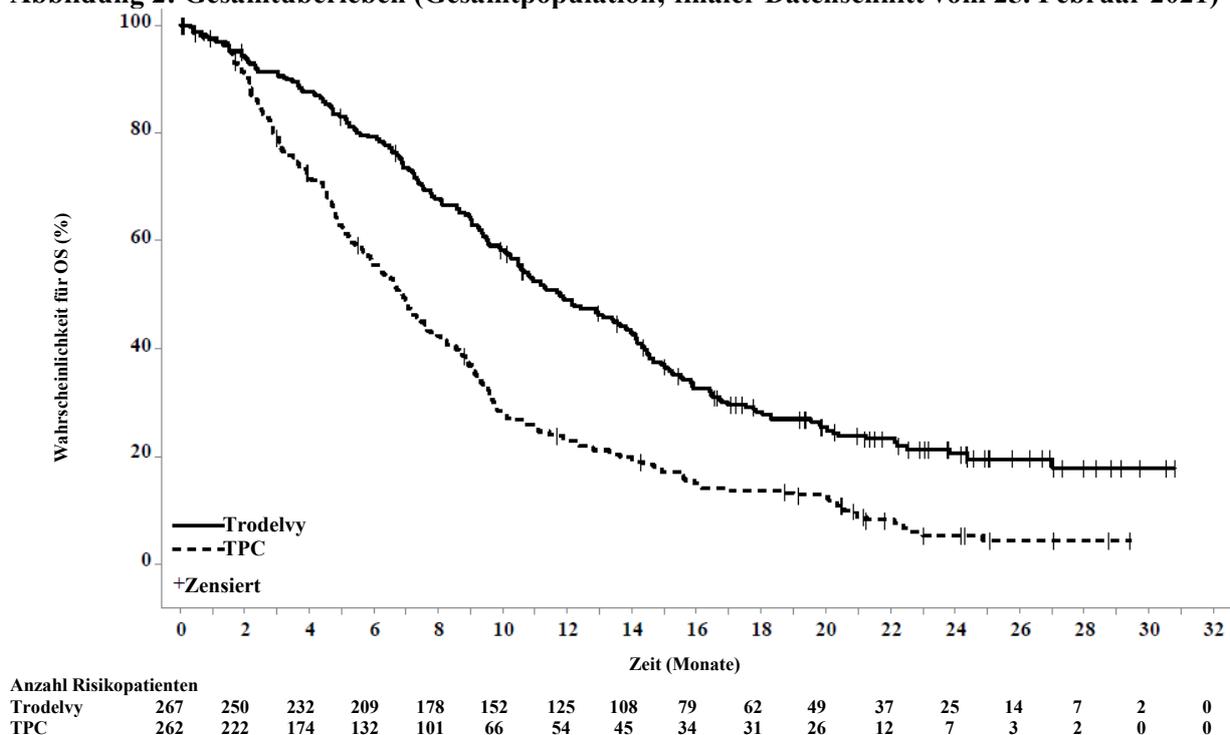


Abbildung 2: Gesamtüberleben (Gesamtpopulation; finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021)



Subgruppenanalyse

In Subgruppenanalysen waren die Verbesserungen des PFS und des OS bei mit Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu mit TPC behandelten Patienten über alle Patienten-Subgruppen hinweg konsistent, und zwar unabhängig von Alter, ethnischer Herkunft, BRCA-Status, Anzahl vorheriger systemischer Therapien insgesamt (2 und > 2, 2 – 3 und > 3) und im metastasierten Setting (1 und > 1), vorheriger Therapie mit Anthracyclinen oder PD-L1-Inhibitoren sowie Lebermetastasen.

Hirnmetastasen

Eine explorative Analyse des PFS bzw. des OS bei Patienten mit zuvor behandelten stabilen Hirnmetastasen zeigte eine stratifizierte HR von 0,65 (n = 61; 95-%-KI: 0,35, 1,22) bzw. 0,87 (n = 61; 95-%-KI: (0,47, 1,63)). Das mediane PFS betrug bei mit Sacituzumab Govitecan bzw. TPC behandelten Patienten 2,8 Monate bzw. 1,6 Monate und das mediane OS betrug 6,8 Monate bzw. 7,5 Monate.

Trop-2-Expression

Es wurden zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Wirksamkeit hinsichtlich des Ausmaßes der Trop-2-Expression des Tumors zu untersuchen; die Ergebnisse waren über die verschiedenen angewendeten Scoringverfahren hinweg konsistent. Bei Patienten mit niedrigen Trop-2-Konzentrationen, gemessen anhand einer in Quartile eingeteilten Membran-H-Score, wurde sowohl für das PFS (HR: 0,64; 95-%-KI: 0,37, 1,11), als auch für das OS (HR: 0,71; 95-%-KI: 0,42, 1,21), ein Nutzen von Sacituzumab Govitecan im Vergleich zu TPC gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sacituzumab Govitecan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumpharmakokinetik von Sacituzumab Govitecan und SN-38 wurde in der Studie IMMU-132-05 an einer Population von mTNBC-Patienten untersucht, die Sacituzumab Govitecan als

Monotherapie bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Sacituzumab Govitecan und freiem SN-38 sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der mittleren PK-Parameter (CV%) von Sacituzumab Govitecan und freiem SN-38

	Sacituzumab Govitecan	Freies SN-38
C_{max} [ng/ml]	240 000 (22,2 %)	90,6 (65,0 %)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 340 000 (23,7 %)	2 730 (41,1 %)

C_{max} : maximale Plasmakonzentration

AUC_{0-168} : Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über einen Zeitraum von 168 Stunden

Verteilung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen betrug das zentrale Verteilungsvolumen von Sacituzumab Govitecan 2,96 l.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Sacituzumab Govitecan bzw. freiem SN-38 betrug 15,3 Stunden bzw. 19,7 Stunden. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen betrug die Clearance von Sacituzumab Govitecan 0,14 l/h.

Biotransformation

Es wurden keine Biotransformationsstudien mit Sacituzumab Govitecan durchgeführt. SN-38 (der kleinmolekulare Anteil von Sacituzumab Govitecan) wird durch UGT1A1 metabolisiert.

Besondere Patientengruppen

Im Rahmen von pharmakokinetischen Analysen an mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten (n = 527) wurden keine Auswirkungen von Alter, ethnischer Herkunft oder leichter Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sacituzumab Govitecan festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination trägt bekanntermaßen minimal zur Ausscheidung von SN-38, dem kleinmolekularen Anteil von Sacituzumab Govitecan, bei. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ($CrCl \leq 15$ ml/min) vor.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition von Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Bilirubin $>$ 1,0 bis $<$ 1,5-mal ULN und AST beliebiger Konzentration; n = 59) ist vergleichbar mit der bei Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin oder AST $<$ ULN; n = 191).

Die Exposition von Sacituzumab Govitecan bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht bekannt. Die Exposition gegenüber SN-38 kann bei diesen Patienten aufgrund der verminderten UGT1A1-Aktivität in der Leber erhöht sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

SN-38 war in einem *In-vitro*-Mikronukleustest an Säugetierzellen bei Ovarialzellen des chinesischen Hamsters klastogen und war in einem bakteriellen *In-vitro*-Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) nicht mutagen.

In einer Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Javaneraffen führte die intravenöse Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei Dosen von ≥ 60 mg/kg (dem 1,9-Fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg/kg basierend auf allometrischer Skalierung des Körpergewichts) zu

Atrophie des Endometriums, Uterusblutung, verstärkter Atresie der Ovarialfollikel und Atrophie der vaginalen Epithelzellen.

In nicht-klinischen Daten zum neuartigen Hilfsstoff MES wurden bei herkömmlichen Studien zur Toxizität und Genotoxizität bei wiederholter Gabe keine speziellen Risiken für Menschen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-(*N*-Morpholino)-Ethansulfonsäure (MES)
Polysorbat 80 (E433)
Trehalose-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich zur Herstellung der verdünnten Infusionslösung verwendet werden. Der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, kann bis zu 4 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden, falls er nicht sofort verwendet wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Durchstechflasche aus farblosem, durchsichtigem Glas Typ 1, die mit einem elastomeren Butylstopfen versehen und mit einem Flip-off-Siegel aus Aluminium versiegelt ist und 200 mg Sacituzumab Govitecan enthält.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Trodelvy ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die entsprechenden Verfahren zur Handhabung und Beseitigung müssen eingehalten werden.

Rekonstitution

- Die erforderliche Dosis (mg) von Trodelvy basierend auf dem Körpergewicht des Patienten zu Beginn jedes Behandlungszyklus (oder häufiger, wenn sich das Körpergewicht des Patienten seit der vorherigen Anwendung um mehr als 10 % geändert hat) berechnen.
- Die erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen lassen.
- Mithilfe einer sterilen Spritze langsam 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede Durchstechflasche injizieren. Die daraus resultierende Konzentration beträgt 10 mg/ml.
- Die Durchstechflaschen behutsam schwenken und den Inhalt bis zu 15 Minuten lang auflösen lassen. Nicht schütteln. Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung sollte frei von sichtbaren Partikeln, durchsichtig und gelb sein. Die rekonstituierte Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe oder verfärbt ist.
- Die Lösung unverzüglich zur Herstellung einer verdünnten Infusionslösung verwenden.

Verdünnung

- Das Volumen der rekonstituierten Lösung berechnen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis gemäß dem Körpergewicht des Patienten zu erhalten.
- Das endgültige Volumen der Infusionslösung bestimmen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis in einem Sacituzumab-Govitecan-Konzentrationsbereich von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu verabreichen.
- Das Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml), das dem Volumen der erforderlichen rekonstituierten Lösung entspricht, aus dem endgültigen Infusionsbeutel entnehmen und entsorgen.
- Die berechnete Menge der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen. Etwaige in der/den Durchstechflasche(n) verbleibende Mengen entsorgen.
- Um möglichst wenig Schaumbildung zu verursachen, das erforderliche Volumen an rekonstituierter Lösung langsam in einen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Ethylen-Propylen-Copolymer injizieren. Den Inhalt nicht schütteln.
- Falls erforderlich, das Volumen im Infusionsbeutel nach Bedarf mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) anpassen, um eine Konzentration von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu erhalten (das Gesamtvolumen sollte 500 ml nicht überschreiten). Es sollte ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden, da die Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels mit anderen Infusionslösungen nicht ermittelt wurde.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht über 170 kg die Trodelvy-Gesamtdosis zu gleichen Teilen auf zwei 500-ml-Infusionsbeutel aufteilen und nacheinander die erste Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden und nachfolgende Infusionen über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden infundieren.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, bis zu 4 Stunden lang vor Licht geschützt gekühlt bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Nach Herausnahme aus der Kühlung die verdünnte Lösung innerhalb von 4 Stunden (einschließlich Infusionszeit) verabreichen.

Verabreichung

- Der Infusionsbeutel sollte während der Verabreichung an den Patienten abgedeckt werden, bis die Verabreichung abgeschlossen ist. Es ist nicht notwendig, während der Infusion den Infusionsschlauch abzudecken oder einen lichtgeschützten Schlauch zu verwenden.
- Trodelvy als intravenöse Infusion verabreichen. Den Infusionsbeutel vor Licht schützen.
- Es kann eine Infusionspumpe verwendet werden.
- Trodelvy nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder zusammen mit diesen als Infusion verabreichen.
- Nach Ende der Infusion die Infusionsleitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1592/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES BIOLOGISCHEN WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES BIOLOGISCHEN WIRKSTOFFS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Sacituzumab Govitecan

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab Govitecan. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Sacituzumab Govitecan.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: 2-(*N*-Morpholino)-Ethansulfonsäure (MES), Polysorbat 80, Trehalose-Dihydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1592/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat
Sacituzumab Govitecan
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg
10 mg/ml nach Rekonstitution

6. WEITERE ANGABEN

Zytotoxisch

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Trodelvy 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Sacituzumab Govitecan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trodelvy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Trodelvy erhalten?
3. Wie wird Ihnen Trodelvy gegeben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trodelvy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trodelvy und wofür wird es angewendet?

Trodelvy ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Sacituzumab Govitecan enthält. Ein Bestandteil dieses Arzneimittels ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an ein Protein namens Trop-2 auf der Oberfläche von Brustkrebszellen bindet. Der andere aktive Bestandteil von Trodelvy ist SN-38, ein Wirkstoff, der Krebszellen abtöten kann. Nachdem das Arzneimittel an Krebszellen gebunden hat, dringt SN-38 in die Krebszellen ein und tötet sie ab. Dadurch unterstützt es die Bekämpfung Ihrer Krebserkrankung.

Trodelvy wird zur Behandlung einer Art von Brustkrebs bei Erwachsenen angewendet, die als triple-negativer Brustkrebs bezeichnet wird.

Das Arzneimittel wird angewendet, wenn es nicht möglich ist, den Krebs mit einer Operation zu entfernen, weil er sich auf Regionen außerhalb der Brust ausgebreitet hat (lokal fortgeschritten ist) oder sich auf andere Regionen im Körper ausgebreitet hat (metastasiert ist). Mit Trodelvy sollten nur Patienten behandelt werden, die bereits mindestens zwei vorherige Behandlungen gegen ihre Krebserkrankung erhalten haben, einschließlich mindestens einer davon gegen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Krebserkrankung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie Fragen dazu haben, wie Trodelvy wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Trodelvy erhalten?

Trodelvy darf Ihnen nicht gegeben werden, wenn Sie **allergisch** gegen **Sacituzumab Govitecan** oder einen der in Abschnitt 6. angegebenen sonstigen **Bestandteile** dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie glauben, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Trodelvy wird über eine Tropfinfusion in eine Vene verabreicht. Bei manchen Menschen können infusionsbedingte Reaktionen auftreten, die einen schweren Verlauf nehmen oder lebensbedrohlich sein können. **Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**, wenn Sie irgendeines der folgenden Anzeichen und Symptome von **infusionsbedingten Reaktionen** feststellen:

- Juckreiz
- plötzlicher Ausbruch von geschwollenen, blassroten Erhebungen oder Plaques (Quaddeln) auf der Haut
- Fieber
- plötzlicher schwerer Schüttelfrost, begleitet von einem Kältegefühl
- übermäßiges Schwitzen
- Atembeschwerden und pfeifendes Atemgeräusch
- Brustschmerzen, Herzklopfen

Ihr Arzt gibt Ihnen möglicherweise vor der Verabreichung von Trodelvy Arzneimittel, um die Symptome zu lindern. Während jeder Infusion und über einen Zeitraum von 30 Minuten danach werden Sie engmaschig auf diese Anzeichen und Symptome von infusionsbedingte Reaktionen überwacht. Wenn bei Ihnen eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion auftritt, wird Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit herabsetzen oder die Infusion abbrechen.

Neutropenie

Dieses Arzneimittel kann eine Neutropenie verursachen, eine Erkrankung, bei der zu wenige neutrophile Granulozyten im Blut vorhanden sind, was zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt. Diese Infektionen können schwer und lebensbedrohlich sein. **Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**, wenn Sie irgendeines der folgenden Anzeichen und Symptome von **Neutropenie oder Infektionen** feststellen:

- Fieber (Körpertemperatur von 38,5 °C oder höher)
- Schüttelfrost oder Schwitzen
- Halsschmerzen, wunde Stellen im Mund oder Zahnschmerzen
- Magenschmerzen
- Schmerzen im Bereich des Anus
- Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen, oder häufigeres Wasserlassen
- Durchfall oder wunde Stellen im Bereich des Anus
- Husten oder Kurzatmigkeit

Ihr Arzt wird Blutproben nehmen, um den Spiegel an neutrophilen Granulozyten in Ihrem Blut zu überwachen. Sie werden Trodelvy nicht erhalten, wenn die Neutrophilen an Tag 1 oder Tag 8 eines beliebigen Behandlungszyklus unter einem bestimmten Spiegel liegen.

Wenn Sie eine schwere Neutropenie haben, wird Ihr Arzt die Arzneimittelmenge, die Sie erhalten, anpassen.

Diarrhoe

Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie während der Behandlung mit Trodelvy an **schwerem Durchfall** leiden.

Ihre Trodelvy-Behandlung wird verschoben, bis sich Ihr Durchfall gebessert hat. Soweit Sie keine Infektion haben, erhalten Sie Loperamid zur Behandlung Ihres Durchfalls. Gegebenenfalls erhalten Sie außerdem Flüssigkeit.

Ihr Arzt kann Ihnen darüber hinaus vor Ihrer nächsten Infusion im Rahmen der Behandlung Medikamente wie Atropin geben, um Magenkrämpfe, Durchfall und übermäßigen Speichelfluss im Mund zu lindern.

Übelkeit und Erbrechen

Dieses Arzneimittel kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. **Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung**, wenn Sie während der Behandlung mit Trodelvy an schwerer/m **Übelkeit und Erbrechen** leiden.

Ihr Arzt wird Ihnen vor Ihrer Krebstherapie und zwischen den Infusionssitzungen mehrere Medikamente geben, um Übelkeit und Erbrechen zu lindern. Sie werden Trodelvy **nicht erhalten**, wenn Sie an **schwerer/m Übelkeit und Erbrechen** leiden, und Sie werden Trodelvy nur erhalten, wenn die Symptome unter Kontrolle gebracht sind.

Patienten, die das UGT1A1*28-Gen haben

Bei manchen Patienten besteht genetisch bedingt eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass bei ihnen aufgrund des Arzneimittels bestimmte Nebenwirkungen auftreten. Wenn Sie das UGT1A1*28-Gen haben, baut Ihr Körper das Arzneimittel langsamer ab. Dadurch treten bei Ihnen mit höherer Wahrscheinlichkeit gewisse Nebenwirkungen (wie z. B. Neutropenie mit oder ohne Fieber und eine niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)) auf als bei Personen, die das Gen nicht haben. Diese Patienten werden von ihrem Arzt engmaschig überwacht.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Trodelvy erhalten, wenn Sie:

- Leberprobleme haben
- Nierenprobleme haben
- eine Frau im gebärfähigen Alter sind (siehe „Schwangerschaft“, „Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau“ und „Stillzeit“)
- Arzneimittel zur Behandlung anderer Erkrankungen einnehmen (siehe „Anwendung von Trodelvy zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- in der Vergangenheit bereits Probleme nach dem Erhalt von irgendwelchen Infusionen hatten.

Während Sie Trodelvy erhalten, wird Ihr Arzt Sie engmaschig auf Nebenwirkungen überwachen. Wenn bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Ihnen andere Arzneimittel zur Behandlung dieser Nebenwirkungen geben, die Menge an Trodelvy ändern, die Sie erhalten, oder Ihre Behandlung mit Trodelvy ganz abbrechen.

In Abschnitt 4 ist eine Liste aller möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Trodelvy enthalten.

Kinder und Jugendliche

Trodelvy sollte Kindern und Jugendlichen, die unter 18 Jahre alt sind, nicht gegeben werden, weil keine Informationen zu dessen Wirkung in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Trodelvy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **andere Arzneimittel** einnehmen, kürzlich **andere Arzneimittel** angewendet haben oder beabsichtigen **andere Arzneimittel** einzunehmen.

Einige Arzneimittel können die Wirkweise von Trodelvy beeinflussen und die Konzentration des Wirkstoffs von Trodelvy in Ihrem Blut erhöhen. Dadurch steigt das Risiko für Nebenwirkungen. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- **Propofol**, das bei operativen Eingriffen als Betäubungsmittel verabreicht wird.
- **Ketoconazol**, das zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet wird.
- **Tyrosinkinasehemmer**, die zur Behandlung von Krebs angewendet werden (Arzneimittel, die auf -nib enden);

Einige Arzneimittel können die Konzentration des Wirkstoffs von Trodelvy in Ihrem Blut verringern, wodurch dessen Wirksamkeit abnimmt. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- **Carbamazepin** oder **Phenytoin**, das zur Behandlung von Epilepsie angewendet wird.
- **Rifampicin**, das zur Behandlung von Tuberkulose angewendet wird.
- **Ritonavir** oder **Tipranavir**, das zur Behandlung von HIV-Infektionen angewendet wird.

Schwangerschaft

Trodelvy **soll** während der Schwangerschaft **nicht angewendet werden**, da es das ungeborene Kind schädigen kann. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Verhütungsmethode beim Mann und bei der Frau

Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung mit Trodelvy und nach der letzten Trodelvy-Dosis 6 Monate lang **eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden**. **Männer** mit weiblichen Partnerinnen, die schwanger werden könnten, **müssen** während der Behandlung und nach der letzten Trodelvy-Dosis 3 Monate lang **eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden**.

Stillzeit

Während der Behandlung mit Trodelvy und 1 Monat lang nach der letzten Dosis **dürfen Sie nicht stillen**. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht und wie es sich auf Ihr Kind auswirken könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trodelvy kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen, z. B. durch Schwindelgefühl, Erschöpfung. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr, der Verwendung von Werkzeugen oder dem Bedienen von Maschinen sollten Sie daher nach der Behandlung mit Trodelvy vorsichtig sein.

3. Wie wird Ihnen Trodelvy gegeben?

Trodelvy wird Ihnen ausschließlich von Ihrem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien gegeben.

Es ist wichtig, dass der auf Ihre Versorgung spezialisierte Arzt bzw. das auf Ihre Versorgung spezialisierte medizinische Fachpersonal vor der Behandlung anhand eines Bluttests bestätigt hat, dass Sie dieses Arzneimittel erhalten können.

Arzneimittel, die vor der Behandlung mit Trodelvy gegeben werden

Sie erhalten vor Ihrer Behandlung mit Trodelvy mehrere Arzneimittel, um infusionsbedingte Reaktionen sowie Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Arzneimittel Sie benötigen und wie viel Sie davon erhalten sollen.

Wie viel Trodelvy wird Ihnen gegeben?

Ihre Krebsbehandlung wird in Zyklen von 21 Tagen (3 Wochen) wiederholt. Die empfohlene Dosis Trodelvy beträgt **10 mg pro kg Ihres Körpergewichts** zu Beginn jedes Zyklus (an Tag 1 jedes Zyklus) und nochmals nach einer Woche (Tag 8 jedes Zyklus).

Wie erhalten Sie Ihr Arzneimittel?

Ein Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird das Arzneimittel mittels intravenöser Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) verabreichen.

Erste Infusion: Sie erhalten Ihre erste Infusion des Arzneimittels über einen Zeitraum von 3 Stunden.

Zweite und nachfolgende Infusionen: Wenn bei Ihrer ersten Infusion keine Komplikationen aufgetreten sind, erhalten Sie die anderen Infusionen über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und über einen Zeitraum von 30 Minuten nach jeder Infusion auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingte Reaktionen überwachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, wird Ihr Arzt die Infusionsgeschwindigkeit Ihres Arzneimittels herabsetzen. Die Verabreichung des Arzneimittels wird abgebrochen, wenn die infusionsbedingte Reaktion lebensbedrohlich ist. Siehe Abschnitt 2.

Arzneimitteldosis, wenn bestimmte Nebenwirkungen auftreten

Ihr Arzt kann Ihre Dosis ändern oder die Verabreichung abbrechen, wenn bei Ihnen bestimmte Nebenwirkungen auftreten. Siehe Abschnitt 4.

Wenn Sie eine größere Menge von Trodelvy erhalten haben, als Sie sollten

Da Ihnen die Infusion von Ihrem Arzt oder anderem entsprechend geschulten Personal gegeben wird, ist eine Überdosierung unwahrscheinlich. Wenn Sie versehentlich zu viel Arzneimittel erhalten, wird Ihr Arzt Sie überwachen und Ihnen bei Bedarf zusätzliche Behandlungen verabreichen.

Wenn eine Dosis von Trodelvy versäumt wird

Wenn Sie Ihren Termin vergessen oder versäumen, rufen Sie Ihren Arzt oder Ihr Behandlungszentrum an, um schnellstmöglich einen neuen Termin zu vereinbaren. Warten Sie nicht bis zu Ihrem nächsten geplanten Termin. Damit die Behandlung die vollständige Wirksamkeit entfaltet, ist es sehr wichtig, dass keine Dosis versäumt wird.

Wenn Sie die Behandlung mit Trodelvy abbrechen

Sie sollten die Therapie nicht vorzeitig ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Eine Brustkrebs-Therapie mit Trodelvy erfordert in der Regel mehrere Behandlungen. Die Anzahl der Infusionen, die Sie erhalten, wird davon abhängen, wie Sie auf die Behandlung ansprechen. Daher sollten Sie Trodelvy auch dann weiter erhalten, wenn sich Ihre Symptome bessern, und so lange, bis Ihr Arzt entscheidet, dass die Behandlung mit Trodelvy beendet werden sollte. Wenn die Behandlung zu früh abgebrochen wird, können Ihre Symptome wiederkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn bei Ihnen irgendwelche der folgenden sehr häufigen schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten (können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

- **Niedrige Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie)**, was die folgenden Anzeichen und Symptome hervorrufen kann:
 - Fieber, also eine Körpertemperatur von 38,5 °C oder höher: dies wird als febrile Neutropenie bezeichnet
 - Schüttelfrost oder Schwitzen
 - Halsschmerzen, wunde Stellen im Mund oder Zahnschmerzen

- Magenschmerzen
 - Schmerzen im Bereich des Anus oder wund Stellen im Bereich des Anus
 - Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen oder häufiges Wasserlassen
 - Durchfall
 - Husten oder Kurzatmigkeit
- **Durchfall** (auch ohne andere Anzeichen)
 - **Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich infusionsbedingter Reaktionen)**, die die folgenden Anzeichen und Symptome verursachen können:
 - Anschwellen von Lippen, Zunge, Augen, Rachen oder Gesicht
 - Schwellung oder erhabener, juckender, roter Hautausschlag
 - Ausbruch von geschwollenen, blassroten Erhebungen oder Plaques (Quaddeln) auf der Haut, die plötzlich auftreten
 - Fieber
 - eine plötzliche Attacke von schwerem Schüttelfrost, begleitet von einem Kältegefühl
 - übermäßiges Schwitzen
 - pfeifendes Atemgeräusch, Engegefühl in Brust oder Hals, Kurzatmigkeit, Schwindelgefühl, Gefühl, ohnmächtig zu werden, Atemlosigkeit
 - Brustschmerzen, Herzklopfen
 - **Übelkeit, Erbrechen**

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Weitere Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt. Wenn irgendeine dieser Nebenwirkungen schwerwiegend wird, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- brennendes Gefühl beim Wasserlassen sowie häufiges Wasserlassen und dringendes Bedürfnis zum Wasserlassen
- Husten, Halsschmerzen, laufende Nase, Kopfschmerzen und Niesen
- Anämie
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Lymphozyten oder Leukozyten)
- Appetitlosigkeit
- niedriger Kalium- oder Magnesiumspiegel
- hoher Blutzuckerspiegel
- Schlafstörungen
- Schwindelgefühl
- Verstopfung, Magenschmerzen
- Haarausfall, Ausschlag, allgemeiner Juckreiz
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen
- Müdigkeit
- Gewichtsverlust

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verstopfte Nase
- Schmerzen im Gesicht, pfeifendes Atemgeräusch
- grippeartige Symptome, Herpes-Infektion im Mund
- niedriger Phosphat- oder Kalziumspiegel im Blut
- Angst
- Veränderung des Geschmacksempfindens
- Nasenbluten, Kurzatmigkeit bei körperlicher Aktivität, Husten mit Auswurf
- entzündeter und wunder Mund, Schmerzen in der oberen Magengegend, Sodbrennen, aufgeblähter Bauch

- trockene Haut
- Muskelschmerzen in der Brust, Muskelkrämpfe
- Blut im Urin
- Schüttelfrost
- Anstieg eines Enzyms mit der Bezeichnung alkalische Phosphatase und Auffälligkeiten in Blutttests hinsichtlich der Gerinnung.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trodelvy aufzubewahren?

Trodelvy wird von medizinischen Fachkräften im Krankenhaus oder in der Klinik aufbewahrt, wo Sie Ihre Behandlung erhalten. Es ist wie folgt aufzubewahren:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der äußeren Verpackung nach „verwendbar bis“ und auf der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahren. Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Wenn die Lösung nach der Rekonstitution und Verdünnung nicht sofort verwendet wird, kann der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, bis zu 4 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahrt werden.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie feststellen, dass die rekonstituierte Lösung trüb oder verfärbt ist.

Trodelvy ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die entsprechenden Verfahren zur Handhabung und Beseitigung müssen eingehalten werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trodelvy enthält:

- Der Wirkstoff ist: Sacituzumab Govitecan. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 200 mg Sacituzumab Govitecan. Nach der Rekonstitution enthält ein ml Lösung 10 mg Sacituzumab Govitecan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: 2-(N-Morpholin)-Ethansulfonsäure (MES), Polysorbat 80 und Trehalose-Dihydrat.

Wie Trodelvy aussieht und Inhalt der Packung

Das Arzneimittel ist ein cremeweißes bis gelbliches Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das in einer Durchstechflasche aus Glas bereitgestellt wird. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Trodelvy ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Die entsprechenden Verfahren zur Handhabung und Beseitigung müssen eingehalten werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den nachstehend aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Rekonstitution

- Die erforderliche Dosis (mg) von Trodelvy basierend auf dem Körpergewicht des Patienten zu Beginn jedes Behandlungszyklus (oder häufiger, wenn sich das Körpergewicht des Patienten seit der vorherigen Anwendung um mehr als 10 % geändert hat) berechnen.
- Die erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) annehmen lassen.
- Mithilfe einer sterilen Spritze langsam 20 ml 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) in jede Durchstechflasche injizieren. Die resultierende Konzentration beträgt 10 mg/ml.
- Die Durchstechflaschen behutsam schwenken und den Inhalt bis zu 15 Minuten lang auflösen lassen. Nicht schütteln. Das Produkt sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung sollte frei von sichtbaren Partikeln, durchsichtig und gelb sein. Die rekonstituierte Lösung nicht verwenden, wenn sie trübe oder verfärbt ist.
- Die Lösung unverzüglich zur Herstellung einer verdünnten Infusionslösung verwenden.

Verdünnung

- Das Volumen der rekonstituierten Lösung berechnen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis gemäß dem Körpergewicht des Patienten zu erhalten.
- Das endgültige Volumen der Infusionslösung bestimmen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis in einem Sacituzumab-Govitecan-Konzentrationsbereich von 1,1 mg/l bis 3,4 mg/ml zu verabreichen.

- Das Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml), das dem Volumen der erforderlichen rekonstituierten Lösung entspricht, aus dem endgültigen Infusionsbeutel entnehmen und entsorgen.
- Die berechnete Menge der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen. Etwaige in der/den Durchstechflasche(n) verbleibende Mengen entsorgen.
- Um möglichst wenig Schaumbildung zu verursachen, das erforderliche Volumen an rekonstituierter Lösung langsam in einen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Ethylen-Propylen-Copolymer injizieren. Den Inhalt nicht schütteln.
- Falls erforderlich, das Volumen im Infusionsbeutel nach Bedarf mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) anpassen, um eine Konzentration von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu erhalten (das Gesamtvolumen sollte 500 ml nicht überschreiten). Es sollte ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden, da die Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels mit anderen Infusionslösungen nicht ermittelt wurde.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht über 170 kg die Trodelvy-Gesamtdosis zu gleichen Teilen auf zwei 500-ml-Infusionsbeutel aufteilen und nacheinander die erste Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden und nachfolgende Infusionen über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden infundieren.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, bis zu 4 Stunden lang vor Licht geschützt gekühlt bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Nach Herausnahme aus der Kühlung die verdünnte Lösung innerhalb von 4 Stunden (einschließlich Infusionszeit) verabreichen.

Verabreichung

- Der Infusionsbeutel sollte während der Verabreichung an den Patienten abgedeckt werden, bis die Verabreichung abgeschlossen ist. Es ist nicht notwendig, während der Infusion den Infusionsschlauch abzudecken oder einen lichtgeschützten Schlauch zu verwenden.
- Trodelvy als intravenöse Infusion verabreichen. Den Infusionsbeutel vor Licht schützen.
- Es kann eine Infusionspumpe verwendet werden.
- Trodelvy nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder zusammen mit diesen als Infusion verabreichen.
- Nach Ende der Infusion die Infusionsleitung mit 20 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 mg/ml) spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.