

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trodely 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 200 mg de sacituzumab govitecan.

Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan.

Le sacituzumab govitecan est un conjugué anticorps-médicament (ADC) dirigé contre Trop-2. Le sacituzumab est un anticorps monoclonal humanisé (hRS7 IgG1κ) qui reconnaît Trop-2. La petite molécule, SN-38, est un inhibiteur de la topo-isomérase I, qui est lié par covalence à l'anticorps par un agent de liaison hydrolysable. Environ 7-8 molécules de SN-38 sont liées à chaque molécule d'anticorps.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre blanchâtre à jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trodely est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie (voir rubrique 5.1).

Trodely est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Trodely doit être prescrit et administré aux patients uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et administré dans un environnement où des appareils de réanimation sont disponibles.

Posologie

La dose recommandée de sacituzumab govitecan est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse une fois par semaine, à J1 et J8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Traitement préventif

Avant chaque dose de sacituzumab govitecan, il est recommandé d'administrer un traitement préventif des réactions liées à la perfusion et des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) (voir rubrique 4.4).

Modifications de dose en cas de réactions liées à la perfusion

La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être ralentie, ou la perfusion interrompue, si le patient développe une réaction liée à la perfusion. L'administration du sacituzumab govitecan doit être définitivement arrêtée en cas de réactions liées à la perfusion engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Modifications de dose en cas d'effets indésirables

Les modifications de dose pour gérer les effets indésirables du sacituzumab govitecan sont indiquées dans le Tableau 1. La dose de sacituzumab govitecan ne doit pas être réaugmentée après avoir été réduite pour cause d'effets indésirables.

Tableau 1 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Survenue	Modification de dose
Neutropénie sévère		
Neutropénie de grade 4 depuis ≥ 7 jours ou moins si indication clinique, OU Neutropénie fébrile de grade 3-4, OU Au moment du traitement programmé, neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Administrer du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) dès que cliniquement indiqué
	Deuxième	Réduire la dose de 25% ; administrer du G-CSF dès que cliniquement indiqué
	Troisième	Réduire la dose de 50% ; administrer du G-CSF dès que cliniquement indiqué
	Quatrième	Arrêter le traitement ; administrer du G-CSF dès que cliniquement indiqué
Au moment du traitement programmé, neutropénie de grade 3-4 qui retarde l'administration de plus de 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Arrêter le traitement ; administrer du G-CSF dès que cliniquement indiqué
Toxicité sévère non-neutropénique		
Toxicité non-hématologique de grade 4, quelle qu'en soit la durée, OU Nausées, vomissements ou diarrhées de grade 3-4 dues au traitement, non contrôlées par des antiémétiques et des antidiarrhéiques, OU Autre toxicité non-hématologique de grade 3-4 persistant > 48 heures malgré un traitement médical optimal, OU Au moment du traitement programmé, toxicité hématologique non-neutropénique ou toxicité non-hématologique de grade 3-4, qui retarde l'administration de 2 ou 3 semaines pour revenir au grade ≤ 1	Première	Réduire la dose de 25%
	Deuxième	Réduire la dose de 50%
	Troisième	Arrêter le traitement
En cas de toxicité hématologique non-neutropénique ou de toxicité non-hématologique de grade 3-4, nausées de grade 3 ou vomissements de grade 3-4, ne revenant pas au grade ≤ 1 au bout de 3 semaines	Première	Arrêter le traitement

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients de ≥ 65 ans. Les données sur le sacituzumab govitecan chez les patients de ≥ 75 ans sont limitées.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale lorsque le sacituzumab govitecan est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST]/alanine aminotransférase [ALT] < 3 LSN).

La sécurité d'emploi du sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère n'est pas établie. Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients présentant l'une des situations suivantes : des taux de bilirubine sérique $> 1,5$ LSN, ou d'AST ou d'ALT > 3 LSN chez les patients ne présentant pas de métastases hépatiques, ou d'AST ou d'ALT > 5 LSN chez les patients présentant des métastases hépatiques. L'utilisation du sacituzumab govitecan doit être évitée chez ces patients.

Insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale lorsque le sacituzumab govitecan est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Le sacituzumab govitecan n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (clairance de la créatinine [CrCl] < 15 mL/min).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du sacituzumab govitecan ne sont pas établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le sacituzumab govitecan doit être utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé expérimenté dans la manipulation de médicaments anticancéreux. Il doit être administré en perfusion intraveineuse, et non en injection ou bolus intraveineux.

Première perfusion : la perfusion doit être administrée sur une période de 3 heures.

Perfusions suivantes : la perfusion doit être administrée sur une période de 1 à 2 heures, si la (les) perfusion(s) précédente(s) a (ont) été tolérée(s).

Les patients doivent être surveillés pendant chaque perfusion et pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion pour détecter d'éventuels signes ou symptômes de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Neutropénie

Le sacituzumab govitecan peut provoquer une neutropénie sévère ou engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Des infections fatales dans un contexte de neutropénie ont été observées dans les essais cliniques avec le sacituzumab govitecan. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $1\ 500/\text{mm}^3$ à J1 d'un cycle, ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$ à J8 d'un cycle. Par conséquent, il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine des patients selon la situation clinique pendant le traitement. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de neutropénie fébrile. Un traitement par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF) et des modifications de dose peuvent être requis en cas de neutropénie sévère (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Diarrhée

Le sacituzumab govitecan peut provoquer des diarrhées sévères (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, la diarrhée a entraîné une déshydratation suivie d'une insuffisance rénale aiguë. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de diarrhée de grade 3-4 au moment où le traitement est prévu, et le traitement ne doit être poursuivi que lorsque la diarrhée est revenue à un grade ≤ 1 (voir rubriques 4.2 et 4.8). A l'apparition d'une diarrhée, et si aucune cause infectieuse ne peut être identifiée, un traitement par lopéramide doit être instauré. D'autres soins de support (p. ex. apport hydro-électrolytique) peuvent également être prescrits selon la situation clinique.

Les patients qui présentent une réponse cholinergique excessive au traitement par sacituzumab govitecan (p. ex. crampes abdominales, diarrhée, salivation, etc.) peuvent recevoir un traitement approprié (p. ex. atropine) pour les administrations suivantes de sacituzumab govitecan.

Hypersensibilité

Le sacituzumab govitecan peut provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Des réactions anaphylactiques ont été observées dans les essais cliniques avec le sacituzumab govitecan et il est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé d'administrer aux patients recevant le sacituzumab govitecan une prémédication, notamment par antipyrétiques, antihistaminiques H1 et H2, ou corticoïdes (p. ex. 50 mg d'hydrocortisone ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse). Les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter d'éventuelles réactions à la perfusion, pendant chaque perfusion de sacituzumab govitecan et au moins 30 minutes après la fin de chaque perfusion. La vitesse de perfusion du sacituzumab govitecan doit être réduite ou la perfusion interrompue si le patient fait une réaction à la perfusion. En cas de réaction à la perfusion engageant le pronostic vital, le traitement par sacituzumab govitecan sera définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Nausées et vomissements

Le sacituzumab govitecan est émétogène (voir rubrique 4.8). Un traitement antiémétique préventif, par deux ou trois médicaments (p. ex. dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine 3 [5-HT₃] ou un antagoniste des récepteurs à la Neurokinine-1 [NK-1] ainsi que d'autres médicaments si indiqué) est recommandé pour prévenir les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi).

Le sacituzumab govitecan ne doit pas être administré en cas de nausées de grade 3 ou de vomissements de grade 3-4 au moment où le traitement est prévu, et le traitement doit être poursuivi avec des soins de support seulement lorsque l'événement indésirable est revenu à un grade ≤ 1 (voir rubrique 4.2). Il est également possible d'employer d'autres antiémétiques et soins de support selon la situation

clinique. Des médicaments à emporter à domicile doivent être remis à tous les patients avec des instructions claires pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements.

Utilisation chez des patients dont l'UGT1A1 présente une activité réduite

Le SN-38 (la fraction « petite molécule » du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'enzyme uridine diphosphate-glucuronosyl transférase (UGT1A1). Les variants du gène de l'UGT1A1, tels que l'allèle UGT1A1*28, sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

Les sujets qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont un risque accru de neutropénie, de neutropénie fébrile et d'anémie, et un risque accru d'autres effets indésirables après l'instauration du traitement par sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.8). Environ 20% de la population Noire, 10% de la population caucasienne et 2% de la population de l'Est asiatique sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28. Des allèles associés à une activité réduite de l'UGT1A1, autres que l'allèle UGT1A1*28, peuvent être présents dans certaines populations. Les patients connus pour avoir une activité réduite de l'UGT1A1 doivent être surveillés attentivement pour d'éventuels effets indésirables. Lorsqu'il n'est pas connu, il n'est pas nécessaire d'analyser le statut UGT1A1 car la prise en charge des effets indésirables, y compris les modifications de dose recommandées, sera la même pour tous les patients.

Toxicité embryofœtale

Vu son mécanisme d'action, le sacituzumab govitecan peut avoir un effet tératogène et/ou léthal sur l'embryon ou le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Le sacituzumab govitecan contient un composant génotoxique, le SN-38, et cible les cellules qui se divisent rapidement. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer, avant d'instaurer un traitement par sacituzumab govitecan (voir rubrique 4.6).

Sodium

Ce médicament sera préparé pour être administré avec une solution contenant du sodium (voir rubrique 6.6), ce qui doit être pris en compte vis-à-vis de l'apport total en sodium du patient, toutes sources confondues, par jour.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interactions n'a été menée.

Inhibiteurs de l'UGT1A1

L'administration concomitante de sacituzumab govitecan avec des inhibiteurs de UGT1A1 peut augmenter l'incidence des effets indésirables, en raison de l'augmentation potentielle de l'exposition systémique au SN-38. Le sacituzumab govitecan doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des inhibiteurs de l'UGT1A1 (p. ex. propofol, kétoconazole, inhibiteurs de tyrosine kinase EGFR).

Inducteurs de l'UGT1A1

L'exposition au SN-38 peut être réduite chez les patients recevant en même temps des inducteurs de l'UGT1A1. Le sacituzumab govitecan doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des inducteurs de l'UGT1A1 (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, ritonavir, tipranavir).

D'après les données limitées disponibles chez les patients ayant reçu des inhibiteurs (n = 16) ou des inducteurs (n = 5) de l'UGT1A1 pendant leur traitement par sacituzumab govitecan, les expositions au SN-38 libre chez ces patients étaient comparables à celles des patients n'ayant pas reçu d'inhibiteur ou d'inducteur de l'UGT1A1.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière dose.

Les hommes qui ont des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par sacituzumab govitecan et durant les 3 mois qui suivent la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sacituzumab govitecan chez la femme enceinte. Toutefois, vu son mécanisme d'action, le sacituzumab govitecan peut avoir un effet tératogène et/ou létal sur l'embryon ou le fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Le sacituzumab govitecan contient un composant génotoxique, le SN-38, et cible les cellules qui se divisent rapidement. Le sacituzumab govitecan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si la situation clinique de la femme requiert un traitement par sacituzumab govitecan.

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes en âge de procréer, avant d'instaurer un traitement par sacituzumab govitecan.

Les femmes qui deviennent enceintes doivent immédiatement contacter leur médecin.

Allaitement

On ignore si le sacituzumab govitecan ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés ou nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être arrêté durant le traitement par sacituzumab govitecan et pendant 1 mois après la dernière dose.

Fertilité

D'après les observations chez l'animal, le sacituzumab govitecan peut affecter la fertilité chez les femmes en âge de procréer (voir rubrique 5.3). Aucune donnée relative à l'effet du sacituzumab govitecan sur la fertilité n'est disponible chez l'homme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sacituzumab govitecan a une influence mineure sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines, par exemple sensation vertigineuse, fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient : neutropénie (67,6%), nausées (62,6%), diarrhée (62,5%), fatigue (61,5%), alopecie (45,6%), anémie (40,7%), constipation (36,2%), vomissements (33,6%), perte d'appétit (25,7%), dyspnée (22,1%) et douleurs abdominales (20,2%).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie (50,7%), la leucopénie (10,5%), la diarrhée (10,3%), l'anémie (9,3%), la fatigue (6,8%), la neutropénie fébrile (6,1%), l'hypophosphatémie (4,2%), la dyspnée (3,1%), la lymphopénie (2,9%) les douleurs abdominales (2,8%), les nausées (2,8%), les vomissements (2,5%), l'hypokaliémie (2,5%), la pneumonie (2,3%) et l'augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (2,2%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients traités par sacituzumab govitecan étaient la neutropénie fébrile (4,8%), la diarrhée (3,9%), la neutropénie (2,6%) et la pneumonie (2%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les données cumulées de trois études cliniques impliquant 688 patients qui ont reçu le sacituzumab govitecan à la dose de 10 mg/kg de poids corporel pour le traitement d'un cancer du sein métastatique triple-négatif et RH+/HER2-. Dans cet ensemble de données, la durée médiane d'exposition au sacituzumab govitecan était de 4,63 mois.

Les fréquences des effets indésirables sont basées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues, où une proportion des événements, pour un effet indésirable donné, peut avoir d'autres causes que le sacituzumab govitecan, comme la maladie, d'autres médicaments ou des causes sans rapport. Le degré de sévérité des effets indésirables a été évalué selon la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), avec les définitions suivantes : grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = sévère, grade 4 = engageant le pronostic vital, et 5 = décès.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de système d'organes (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	Très fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies aériennes supérieures
	Fréquent	Sepsis Pneumonie Grippe Bronchite Rhinopharyngite Sinusite Herpès buccal
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très fréquent	Neutropénie ¹ Anémie ² Leucopénie ³ Lymphopénie ⁴
	Fréquent	Neutropénie fébrile Thrombopénie ⁵
Affections du système immunitaire		
	Très fréquent	Hypersensibilité ⁶
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Très fréquent	Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hypomagnésémie
	Fréquent	Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie Hypocalcémie Hyponatrémie
Affections psychiatriques		
	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux		
	Très fréquent	Céphalées

Classe de système d'organes (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
		Étourdissement
	Fréquent	Dysgueusie
Affections vasculaires		
	Fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Très fréquent	Dyspnée ⁷ Toux
	Fréquent	Épistaxis Toux productive Rhinorrhée Congestion nasale Syndrome de toux des voies aériennes supérieures
Affections gastro-intestinales		
	Très fréquent	Diarrhée Vomissements Nausées Constipation Douleur abdominale
	Fréquent	Colite neutropénique ⁸ Colite Stomatite Douleur abdominale haute Dyspepsie Reflux gastro-œsophagien Distension abdominale
	Peu fréquent	Entérite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
	Très fréquent	Alopécie Eruption cutanée Prurit
	Fréquent	Éruption maculo-papuleuse Hyperpigmentation cutanée Dermatite acnéiforme Sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
	Très fréquent	Dorsalgie Arthralgie
	Fréquent	Douleur musculosquelettique thoracique Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquent	Hématurie Protéinurie Dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Très fréquent	Fatigue ⁹
	Fréquent	Douleurs Frissons
Investigations		
	Fréquent	Perte de poids Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline Allongement du temps de céphaline activée Augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
	Peu fréquent	Réaction liée à la perfusion

1 : Inclut les termes préférentiels suivants : neutropénie ; diminution du nombre de neutrophiles.

2 : Inclut les termes préférentiels suivants : anémie ; hémoglobine diminuée ; diminution du nombre d'hématies.

3 : Inclut les termes préférentiels suivants : leucopénie ; diminution du nombre de leucocytes.

4 : Inclut les termes préférentiels suivants : lymphopénie ; diminution du nombre de lymphocytes.

5 : Inclut les termes préférentiels suivants : thrombopénie ; diminution du nombre de plaquettes.

6 : Événements d'hypersensibilité rapportés jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration du traitement. Inclut les événements codés par les termes préférentiels suivants : dyspnée ; hypotension ; bouffée vasomotrice ; érythème ; gêne thoracique ; rhinite allergique ; sifflement respiratoire ; œdème ; urticaire ; réaction anaphylactique ; ulcération buccale ; exfoliation cutanée ; œdème de la langue ; constriction du pharynx

7 : Inclut les termes préférentiels suivants : dyspnée ; dyspnée d'effort.

8 : Inclut le terme préférentiel de colite neutropénique et événements rapportés sous « entérocolite neutropénique » (typhlite).

9 : Inclut les termes préférentiels suivants : fatigue, asthénie.

Description de certains effets indésirables

Neutropénie

Le délai médian de survenue d'une neutropénie (y compris d'une neutropénie fébrile) après le début du premier cycle de traitement était de 16 jours. La durée médiane de la neutropénie était de 8 jours.

Une neutropénie est survenue chez 67,6% (465/688) des patients traités par sacituzumab govitecan, incluant une neutropénie de grade 3-4 chez 50,7% des patients. La neutropénie a été la cause d'une réduction de dose chez 12,4% des patients. Une colite neutropénique a été observée chez 1% (7/688) des patients.

Une neutropénie fébrile est survenue chez 6,1% (42/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. La neutropénie fébrile a été la cause d'une réduction de dose chez 2,9% des patients.

Utilisation chez les patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

L'incidence des neutropénies de grade 3-4 était de 60,6% (43/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 52,9% (144/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 49,1% (140/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des neutropénies fébriles de grade 3-4 était de 14,1% (10/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 5,9% (16/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 4,6% (13/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage. L'incidence des anémies de grade 3-4 était de 15,5% (11/71) chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, de 7,4% (20/272) chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et de 8,1% (23/285) chez les patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage.

Comparativement aux patients homozygotes pour l'allèle de type sauvage, le délai médian observé de survenue d'une neutropénie et d'une anémie était plus court chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et chez les patients hétérozygotes pour l'allèle UGT1A1*28.

Diarrhée

Le délai médian de survenue d'une diarrhée après le début du premier cycle de traitement était de 13 jours. La durée médiane de la diarrhée était de 8 jours.

Une diarrhée est survenue chez 62,5% (430/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une diarrhée de grade 3 est survenue chez 10,3% (71/688) des patients. Trois patients sur 688 (< 1%) ont arrêté le traitement pour cause de diarrhée.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, rapportées jusqu'à la fin de la journée suivant l'administration, sont survenues chez 33,0% (227/688) des patients traités par sacituzumab govitecan. Une hypersensibilité de grade ≥ 3 est survenue chez 1,7% (12/688) des patients traités par sacituzumab govitecan.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité entraînant un arrêt définitif du traitement par sacituzumab govitecan était de 0,1% (1/688).

Immunogénicité

Dans les études cliniques menées chez des patients traités par sacituzumab govitecan, 9 (1,1%) des 785 patients ont développé des anticorps dirigés contre le sacituzumab govitecan ; 6 de ces patients (0,8% de l'ensemble des patients traités par sacituzumab govitecan) présentaient des anticorps neutralisants dirigés contre le sacituzumab govitecan.

Populations particulières

Il n'a pas été observé de différence de taux d'arrêt du traitement pour cause d'événements indésirables entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients âgés de moins de 65 ans atteints de mTNBC. Chez les patients atteints de cancer du sein RH+/HER2- métastatique, le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables était plus élevé chez les patients âgés de 65 ans et plus (14%) que chez les patients plus jeunes (3%). Chez les patients atteints de cancer du sein RH+/HER2- métastatique, le taux d'incidence des événements indésirables graves était plus élevé chez les patients âgés de 75 ans et plus (67%) que chez les patients âgés de 65 ans et plus (43%) et les patients de moins de 65 ans (24%)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 18 mg/kg (environ 1,8 fois la dose maximale recommandée de 10 mg/kg de poids corporel) ont entraîné une incidence plus élevée des neutropénies sévères.

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables, en particulier de neutropénie sévère, et un traitement approprié doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, autres anticorps monoclonaux, code ATC : L01FX17.

Mécanisme d'action

Le sacituzumab govitecan se lie aux cellules cancéreuses exprimant Trop-2 puis est internalisé avec la libération subséquente de SN-38 par un agent de liaison hydrolysable. Le SN-38 interagit avec la topoisomérase I et empêche la religation des coupures simple brin induite par la topoisomérase I. Les lésions de l'ADN qui en résultent entraînent l'apoptose et la mort cellulaire.

Sécurité et efficacité clinique

Cancer du sein triple négatif non résécable ou métastatique (ASCENT)

La sécurité et l'efficacité du sacituzumab govitecan ont été évaluées dans l'essai ASCENT (IMMU-132-05), étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, conduite chez 529 patients atteints de cancer du sein triple négatif non résécable, localement avancé ou métastatique (mTNBC) ayant rechuté après au moins deux chimiothérapies (pas de limite supérieure) pour leur cancer du sein. Un traitement adjuvant ou néoadjuvant antérieur pour une maladie plus localisée est considéré comme l'un des traitements antérieurs requis si la maladie non résécable, localement avancée ou métastatique s'est développée dans les 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie. Tous les patients ont reçu un traitement antérieur par taxane au stade adjuvant, néo-adjuvant ou avancé, sauf contre-indication ou intolérance aux taxanes. Les inhibiteurs de PARP (Poly-ADP ribose polymérase) étaient autorisés comme l'une des deux chimiothérapies antérieures pour les patients porteurs d'une mutation germinale BRCA1/BRCA2 documentée.

Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir le sacituzumab govitecan à 10 mg/kg, en perfusion intraveineuse, à J1 et J8 d'un cycle de traitement de 21 jours, ou un traitement au choix de l'investigateur (Treatment per physician's choice, TPC) administré en fonction de la surface corporelle et selon les informations fournies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) respectifs. Le TPC a été déterminé par l'investigateur avant la randomisation, parmi l'un des traitements suivants en monothérapie : éribuline (n = 139), capécitabine (n = 33), gemcitabine (n = 38) ou vinorelbine (sauf si le patient avait une neuropathie de grade ≥ 2 , n = 52). Étaient éligibles les patients avec métastases cérébrales stables (prétraitées, non évolutives, non traitées par des médicaments anticonvulsivants et sous dose stable de corticoïdes depuis au moins 2 semaines). Un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les métastases cérébrales était exigé uniquement pour les patients avec métastases cérébrales connues ou suspectées. Les patients présentant une maladie de Gilbert, une maladie uniquement osseuse, des antécédents connus d'angor instable, d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en phase active ou une perforation gastro-intestinale (GI), une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une hépatite B ou C active, ayant reçu un vaccin vivant depuis moins de 30 jours ou ayant reçu antérieurement de l'irinotécan, étaient exclus.

Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal d'efficacité était la survie sans progression (SSP) chez les patients sans métastases cérébrales à l'inclusion (BMNeg), selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 et évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI) centralisé à l'aveugle, constitué d'experts radiologues. Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient la SSP par CRI pour la population totale, en incluant tous les patients avec et sans métastases cérébrales, la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de réponse (DDR).

L'analyse principale a inclus 235 patients BMNeg dans le groupe sacituzumab govitecan et 233 patients BMNeg dans le groupe TPC. L'analyse de la population totale a inclus 267 patients dans le groupe sacituzumab govitecan et 262 patients dans le groupe TPC.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion de la population totale (n = 529) étaient les suivantes : âge médian de 54 ans (intervalle : 27–82 ans) et 81% < 65 ans ; 99,6% de femmes ; 79% de la population caucasienne ; 12% de la population Noire ; nombre médian de traitements systémiques antérieurs : 4 ; 69% avaient déjà reçu 2 ou 3 chimiothérapies ; 31% avaient déjà reçu > 3 chimiothérapies ; 42% avaient des métastases hépatiques ; 12% avaient des antécédents

ou présentaient des métastases cérébrales ; 8% présentaient une mutation BRCA1/BRCA2 ; le statut BRCA était disponible pour 339 patients. À l'entrée dans l'étude, tous les patients avaient un score ECOG de 0 (43%) ou 1 (57%). Le délai médian entre le diagnostic de Stade 4 et l'entrée dans l'étude était de 16,2 mois (intervalle : -0,4 à 202,9 mois). Les chimiothérapies antérieures les plus fréquentes étaient cyclophosphamide (83%), anthracycline (83%) dont doxorubicine (53%), paclitaxel (78%), carboplatine (65%), capécitabine (67%), gemcitabine (36%), docétaxel (35%) et éribuline (33%). Globalement, 29% des patients avaient déjà reçu un traitement par PD-1/PD-L1. Treize pour cent des patients du groupe sacituzumab govitecan dans la population totale n'avaient reçu qu'une seule ligne de traitement systémique pour la maladie métastatique.

Les résultats d'efficacité dans la population BMNeg ont montré une amélioration statistiquement significative de la SSP et de la SG avec le sacituzumab govitecan par rapport au TPC, avec un hazard ratios (HR) de 0,41 (n=468 ; IC 95% : 0,32 ; 0,52 ; p : <0,0001) et 0,48 (n=468 ; IC 95% : 0,38 ; 0,59 ; p : <0,0001), respectivement. La SSP médiane était de 5,6 mois vs 1,7 mois et la SG médiane était de 12,1 mois vs 6,7 mois, chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement.

Les résultats d'efficacité dans la population totale étaient similaires à ceux observés dans la population BMNeg dans l'analyse finale préspecifiée (à la date de clôture des données du 11 mars 2020) et sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Critères d'efficacité (population totale) – Analyse finale préspecifiée

	Analyse finale préspecifiée (à la date de clôture des données au 11 mars 2020)	
	Sacituzumab govitecan n=267	Traitement au choix du médecin (TPC) n=262
Survie sans progression¹		
Nombre d'événements (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
SSP médiane, mois (IC 95%)	4,8 (4,1 ; 5,8)	1,7 (1,5 ; 2,5)
HR (IC 95%)	0,43 (0,35 ; 0,54)	
Valeur de p ²	<0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
SG médiane, mois (IC 95%)	11,8 (10,5 ; 13,8)	6,9 (5,9 ; 7,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,41 ; 0,62)	
Valeur de p ²	<0,0001	
Taux de réponse global (TRO)		
Nombre de répondeurs (%)	83 (31)	11 (4)
HR (IC 95%)	10,99 (5,66 ; 21,36)	
Valeur de p ³	<0,0001	
Réponse complète, n (%)	10 (4)	2 (1)
Réponse partielle, n (%)	73 (27)	9 (3)
Durée de réponse (DDR)		
DDR médiane, mois (IC 95%)	6,3 (5,5 ; 9,0)	3,6 (2,8 ; NE)

1 La SSP est, par définition, le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de la première progression tumorale radiologique ou la date de décès (quelle qu'en soit la cause), selon l'événement survenant en premier.

2 Test log-rank stratifié, ajusté selon les facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies antérieures, présence de métastases cérébrales à l'inclusion, et région.

3 Test de Cochran-Mantel-Haenszel.

IC = Intervalle de confiance

Dans une analyse d'efficacité mise à jour (clôture finale des données au 25 février 2021), les résultats étaient similaires à ceux observés dans l'analyse finale préspecifiée. La SSP médiane par CRI était de 4,8 mois vs 1,7 mois chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement (HR de 0,41 ; IC 95 % : 0,33 ; 0,52). La SG médiane était de 11,8 mois vs 6,9 mois, respectivement (HR de 0,51 ; IC 95 % : 0,42 ; 0,63). Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP par CRI et la SG mises à jour sont présentées dans les Figures 1 et 2.

Figure 1 : Survie sans progression (population totale ; clôture finale des données au 25 février 2021) par CRI

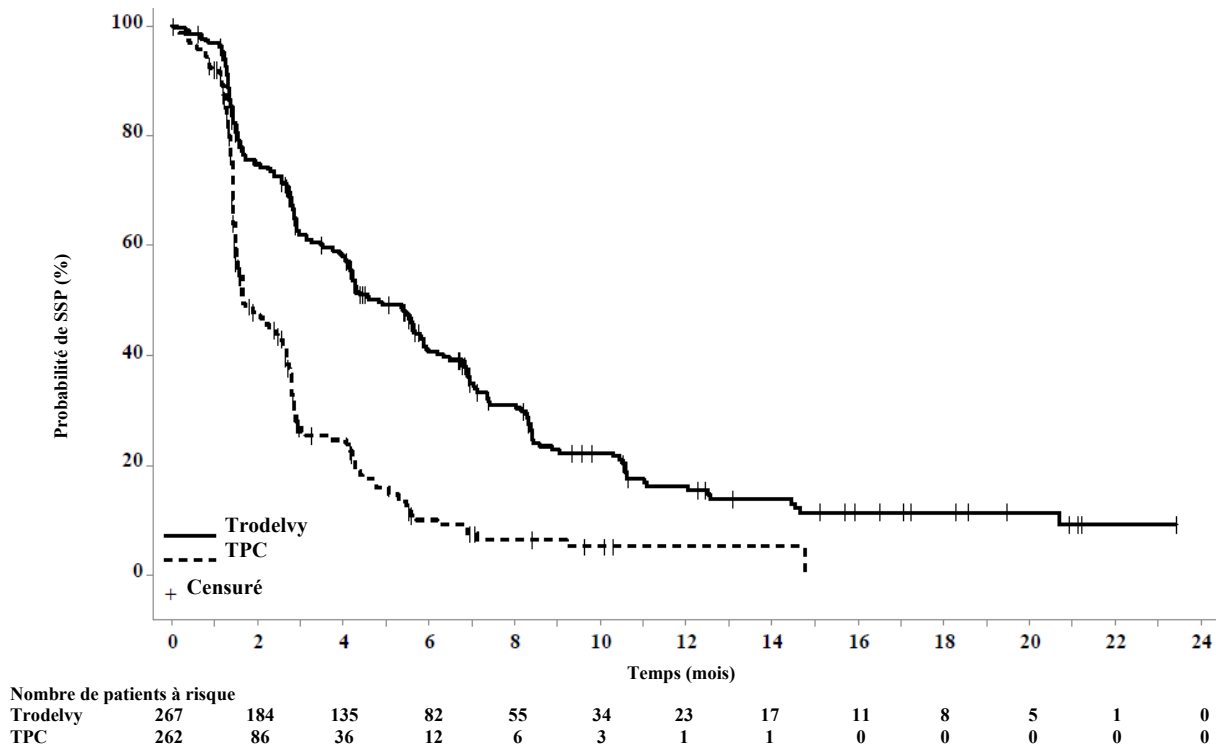
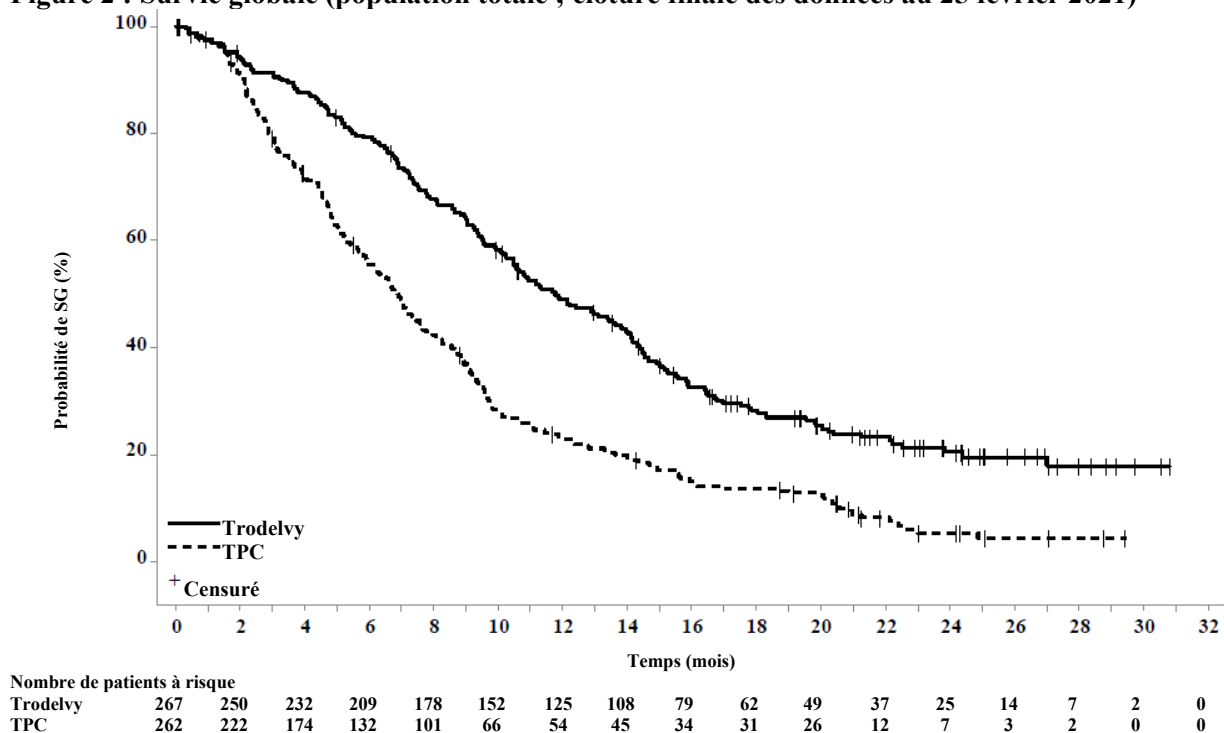


Figure 2 : Survie globale (population totale ; clôture finale des données au 25 février 2021)



Analyse par sous-groupes

Dans les analyses en sous-groupes, l'amélioration de la SSP et de la SG chez les patients traités par sacituzumab govitecan, comparé au TPC, étaient similaires entre les sous-groupes de patients, quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le statut BRCA, le nombre de chimiothérapies systémiques antérieures au total (2 et > 2, 2-3 et > 3) et pour la maladie métastatique (1 et > 1), les traitements antérieurs par anthracycline ou PD-L1, et la présence de métastases hépatiques.

Métastases cérébrales

Une analyse exploratoire de la SSP et de la SG chez les patients présentant des métastases cérébrales stables précédemment traitées a montré un HR stratifié de 0,65 (n=61 ; IC 95% : 0,35 ; 1,22) et de 0,87 (n = 61 ; IC 95% : 0,47 ; 1,63), respectivement. La SSP médiane était de 2,8 mois vs 1,6 mois ; la SG médiane était de 6,8 mois vs 7,5 mois, chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement.

Expression de Trop-2

Des analyses complémentaires en sous-groupes ont été menées pour évaluer l'efficacité en fonction des niveaux d'expression de Trop-2 au niveau de la tumeur et les résultats étaient cohérents entre les différentes méthodes d'évaluation utilisées. Chez les patients ayant un faible niveau de Trop-2, en utilisant les quartiles de score H membranaire, le bénéfice du sacituzumab govitecan par rapport au TPC a été décrit pour la SSP (HR 0,64 ; IC 95% : 0,37 ; 1,11) et la SG (HR 0,71 ; IC 95% : 0,42 ; 1,21).

Cancer du sein à récepteurs hormonaux (RH) positifs / récepteur de facteur de croissance épidermique (HER2) négatif non résécable ou métastatique (TROPiCS-02)

L'efficacité du sacituzumab govitecan a été évaluée dans l'étude multicentrique randomisée en ouvert TROPiCS-02 (IMMU-132-09), conduite chez 543 patients atteints de cancer du sein RH+, HER2- (IHC 0, IHC 1+, ou IHC 2+/ISH-) localement avancé non résécable ou métastatique dont la maladie a progressé après l'un des traitements suivants, quel que soit le contexte : un inhibiteur de CDK 4/6, une hormonothérapie et un taxane ; les patients ont reçu au moins deux chimiothérapies antérieures pour la maladie métastatique (dont l'une pouvait être néo-adjuvante ou adjuvante en cas de progression ou de récurrence survenue sous 12 mois suivant la fin de la chimiothérapie). Les patients présentant une maladie uniquement osseuse, une maladie inflammatoire de l'intestin chronique active et des antécédents connus d'occlusion intestinale, des antécédents connus d'angor instable, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'une hépatite B ou C active ont été exclus de l'étude.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit le sacituzumab govitecan 10 mg/kg en perfusion intraveineuse aux J1 et J8 d'un cycle de 21 jours (n = 272), soit le TPC (n = 271). Le TPC a été déterminé par l'investigateur avant la randomisation, parmi l'un des traitements suivants en monothérapie : éribuline (n = 130), vinorelbine (n = 63), gemcitabine (n = 56) ou capécitabine (n = 22). La randomisation a été stratifiée en fonction des chimiothérapies antérieures au stade métastatique (2 vs 3-4), de l'existence de métastases viscérales (oui vs non) et d'une hormonothérapie au stade métastatique pendant au moins 6 mois (oui vs non).

Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le critère principal d'efficacité était la SSP, déterminée par le CRI selon les critères RECIST v.1.1. Les autres critères d'efficacité étaient la SG, le TRO par CRI et la DDR par CRI.

L'âge médian de la population de l'étude était de 56 ans (intervalle : 27-86 ans) et 26% des patients avaient 65 ans ou plus. Presque tous les patients étaient de sexe féminin (99%). La majorité des patients étaient de la population Caucasienne (67%) ; 4% étaient de la population Noire, 3% étaient de la population Asiatique et 26% étaient d'origine ethnique inconnue. Le nombre médian de traitements systémiques reçus par les patients était de 7 (intervalle : 3 – 17) tous stades confondus et de 3 chimiothérapies systémiques antérieures (intervalle : 0 – 8) au stade métastatique. Environ 42% des patients ont reçu 2 chimiothérapies antérieures au stade métastatique, tandis que 58% ont

reçu 3 ou 4 chimiothérapies antérieures. La plupart des patients avaient reçu une hormonothérapie au stade métastatique depuis ≥ 6 mois (86%). Les patients avaient un score ECOG de 0 (44%) ou 1 (56%). Quatre-vingt-quinze pour cent des patients avaient des métastases viscérales ; 4,6% avaient des métastases cérébrales stables pré-traitées.

Le sacituzumab govitecan a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP par CRI et de la SG vs TPC. L'amélioration de la SSP par CRI et de la SG était généralement cohérente dans l'ensemble des sous-groupes préspecifiés. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Critères d'efficacité – Analyse finale préspecifiée

	Sacituzumab govitecan n = 272	TPC n = 271
Survie sans progression par CRI¹		
Nombre d'événements (%)	170 (62,5%)	159 (58,7%)
SSP médiane, mois (IC 95%)	5,5 (4,2 ; 7,0)	4,0 (3,1 ; 4,4)
Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,661 (0,529 ; 0,826)	
Valeur de p ²	0,0003	
Taux de SSP à 12 mois, % (IC 95%)	21,3 (15,2 ; 28,1)	7,1 (2,8 ; 13,9)
Survie globale³		
Nombre d'événements (%)	191 (70,2%)	199 (73,4%)
SG médiane, mois (IC 95%)	14,4 (13,0 ; 15,7)	11,2 (10,1 ; 12,7)
HR (IC 95%)	0,789 (0,646 ; 0,964)	
Valeur de p ²	0,0200	
Taux de réponse objective par CRI³		
Nombre de répondeurs (%)	57 (21,0%)	38 (14,0%)
Odds ratio (IC 95%)	1,625 (1,034 ; 2,555)	
Valeur de p	0,0348	

¹ La SSP est, par définition, le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de la première progression radiologique de la maladie ou la date de décès (quelle qu'en soit la cause), selon l'événement survenant en premier (clôture finale des données au 3 janvier 2022).

² Test log-rank stratifié ajusté selon les facteurs de stratification : nombre de chimiothérapies antérieures au stade métastatique (2 vs 3-4), présence de métastases viscérales (oui/non) et hormonothérapie au stade métastatique depuis au moins 6 mois (oui/non).

³ D'après une seconde analyse intermédiaire de la SG (clôture finale des données au 1^{er} juillet 2022).

CRI = Comité de revue indépendant centralisé soumis à l'aveugle ; IC = Intervalle de confiance

Dans une analyse d'efficacité mise à jour avec une durée de suivi médiane de 12,8 mois (clôture finale des données au 1^{er} décembre 2022), les résultats étaient cohérents avec ceux observés dans l'analyse finale préspecifiée. La SSP médiane par CRI était de 5,5 mois vs 4,0 mois chez les patients traités par sacituzumab govitecan et TPC, respectivement (HR de 0,65 ; IC 95 % : 0,53 ; 0,81). La SG médiane était de 14,5 mois vs 11,2 mois, respectivement (HR de 0,79 ; IC 95 % : 0,65 ; 0,95). Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP par CRI et la SG mises à jour sont présentées dans les Figures 3 et 4.

Figure 3 : Survie sans progression par CRI (clôture finale des données au 1^{er} décembre 2022)

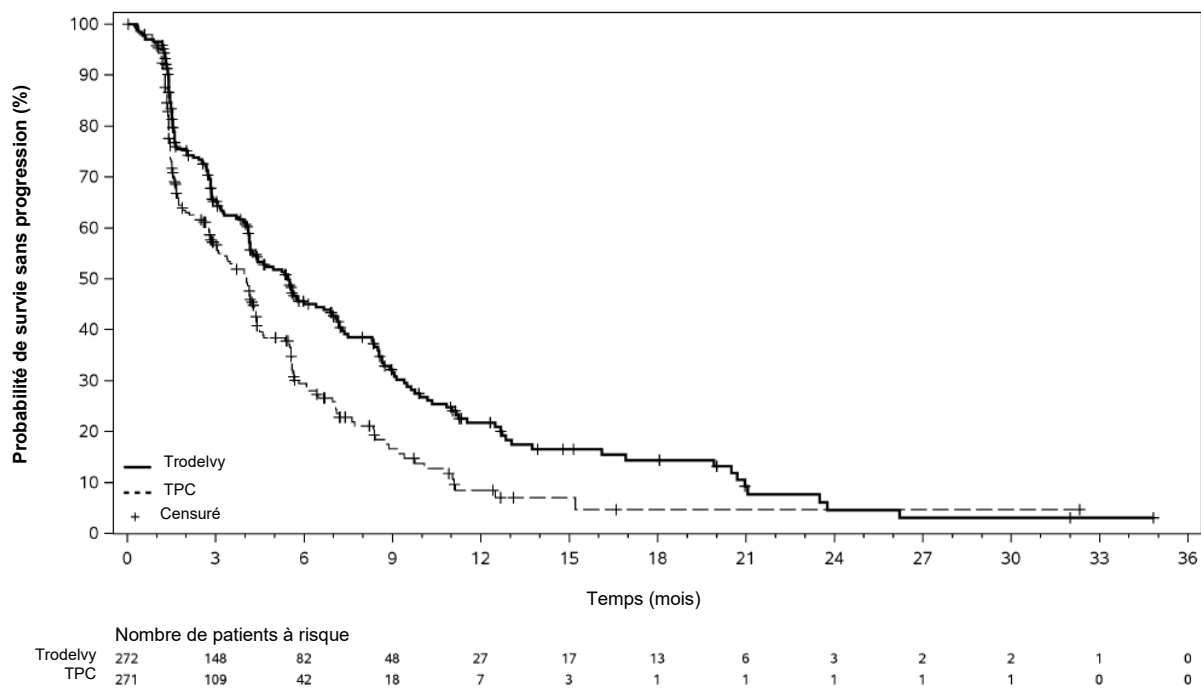
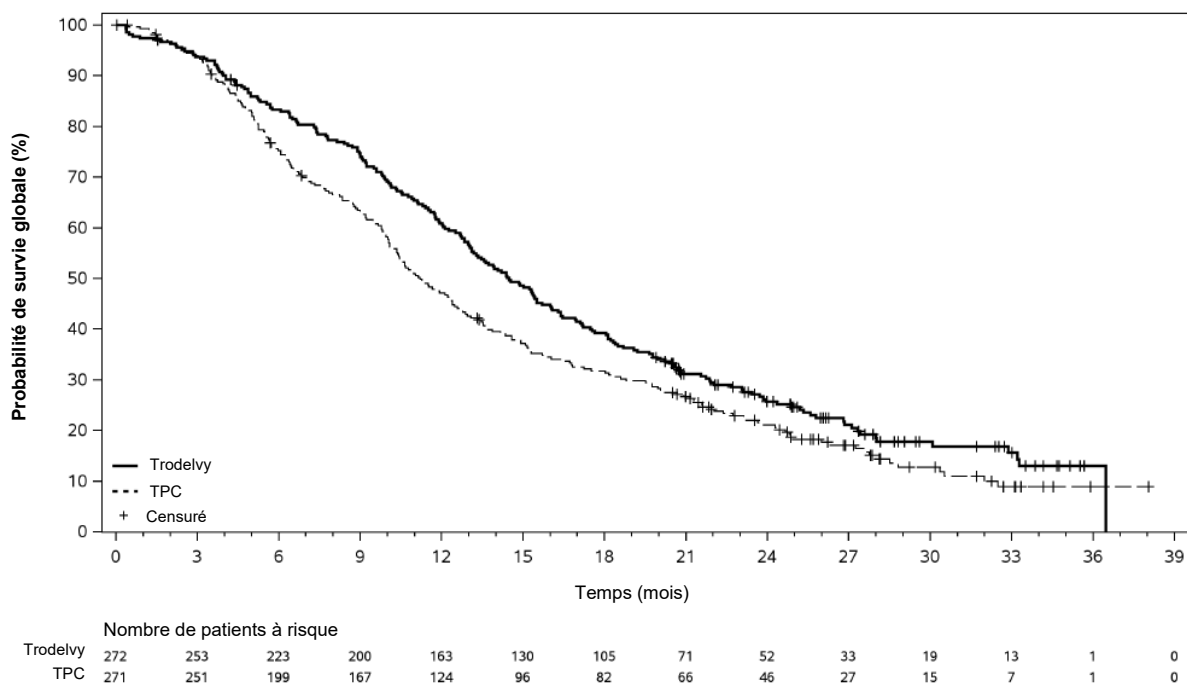


Figure 4 : Survie globale (clôture finale des données au 1^{er} décembre 2022)



Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec le sacituzumab govitecan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation chez l'enfant ou l'adolescent).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique sérique du sacituzumab govitecan et du SN-38 a été évaluée dans l'étude ASCENT sur une population de patients atteints de mTNBC qui avaient reçu du sacituzumab govitecan en monothérapie, à la dose de 10 mg/kg de poids corporel. Les paramètres pharmacocinétiques du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des paramètres PK moyens (CV%) du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre

	Sacituzumab govitecan	SN-38 libre
C _{max} [ng/mL]	242 000 (22%)	91 (65%)
AUC ₀₋₁₆₈ [ng*h/mL]	5 560 000 (24%)	2 730 (41%)

C_{max} : concentration sérique maximale

AUC₀₋₁₆₈ : aire sous la courbe de concentration sérique jusqu'à 168 heures

Distribution

D'après les analyses de pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre du sacituzumab govitecan était de 3,58 L.

Élimination

La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) médiane du sacituzumab govitecan et du SN-38 libre chez les patients atteints de cancer du sein triple négatif métastatique était de 23,4 et 17,6 heures, respectivement. D'après les analyses de pharmacocinétique de population, la clairance du sacituzumab govitecan est de 0,128 L/h.

Métabolisme

Il n'a pas été conduit d'études de métabolisme avec le sacituzumab govitecan.

Le SN-38 (la fraction "petite molécule" du sacituzumab govitecan) est métabolisé par l'UGT1A1.

Populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques chez les patients traités par sacituzumab govitecan (n = 789) n'ont pas identifié d'effet de l'âge, de l'origine ethnique et d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur la pharmacocinétique du sacituzumab govitecan.

Insuffisance rénale

Il est établi que l'élimination rénale ne contribue que de façon minimale à l'excrétion du SN-38, la fraction "petite molécule" du sacituzumab govitecan. Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique du sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal (CrCl < 15 mL/min).

Insuffisance hépatique

L'exposition au sacituzumab govitecan chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et AST > LSN, ou bilirubine > 1,0 à ≤ 1,5 LSN et AST de tout niveau ; n = 257) est similaire à celle observée chez les patients à fonction hépatique normale (bilirubine et AST ≤ LSN ; n = 526).

Les expositions au sacituzumab govitecan et au SN-38 libre chez les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère ne sont pas établies.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le SN-38 s'est révélé clastogène dans un test *in vitro* sur micronoyaux de cellules de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) et n'a pas eu d'effet mutagène dans un test *in vitro* de mutations inverses sur cellules bactériennes (test d'Ames).

Dans une étude de toxicité par administration répétée chez le singe cynomolgus, l'administration intraveineuse de sacituzumab govitecan a entraîné une atrophie de l'endomètre, une hémorragie utérine, une augmentation de l'atrésie folliculaire de l'ovaire, et une atrophie de l'épithélium vaginal aux doses ≥ 60 mg/kg (1,9 fois la dose recommandée chez l'humain, de 10 mg/kg selon une échelle pondérale allométrique).

Les données non cliniques concernant le nouvel excipient MES ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, d'après les études conventionnelles de toxicité à doses répétées et de génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide 2-(N-morpholino) éthanosulfonique (MES)

Polysorbate 80 (E433)

Tréhalose dihydraté

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement pour préparer la solution diluée pour perfusion. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre incolore de Type I, transparent, de 50 mL, avec bouchon en élastomère butylique, scellé par une bague en aluminium avec opercule détachable contenant 200 mg de sacituzumab govitecan.

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Trodelvy est un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

Reconstitution

- Calculer la dose requise (mg) de Trodelvy, en fonction du poids du patient au début de chaque cycle de traitement (ou plus fréquemment si le poids du patient a varié de plus de 10% depuis la perfusion précédente).
- Laisser le nombre requis de flacons revenir à température ambiante (20°C – 25°C).
- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) dans chaque flacon. Après reconstitution et dilution, la concentration finale est de 10 mg/mL.
- Remuer délicatement les flacons et laisser dissoudre pendant 15 minutes. Ne pas agiter. Le produit doit être examiné visuellement pour rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être exempte de particules visibles, limpide et jaune. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Utiliser immédiatement pour préparer une solution diluée pour perfusion.

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée nécessaire pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient.
- Déterminer le volume final de solution de perfusion pour administrer la dose appropriée, dans une fourchette de concentrations 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL de sacituzumab govitecan.
- Retirer et jeter de la poche de perfusion finale le volume de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) qui correspond au volume nécessaire de la solution reconstituée.
- Retirer la quantité calculée de solution reconstituée du (des) flacon(s), au moyen d'une seringue. Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).
- Pour minimiser la formation de mousse, injecter lentement le volume requis de solution reconstituée dans une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou en éthylène-acétate de vinyle. Ne pas agiter le contenu.
- Si nécessaire, ajuster le volume dans la poche de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%), afin d'obtenir une concentration de 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL. Seule une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) doit être utilisée, car la stabilité du produit reconstitué n'a pas été vérifiée avec d'autres solutions pour perfusion.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après la mise au réfrigérateur, administrer la solution diluée à une température ambiante allant jusqu'à 25°C dans un délai maximum de 8 heures (y compris la durée de la perfusion).

Administration

- Trodelvy doit être administré en perfusion intraveineuse. Protéger la poche de perfusion de la lumière. La poche de perfusion doit être recouverte pendant l'administration, jusqu'à ce que la perfusion soit terminée. Il n'est pas nécessaire de recouvrir les tubulures de perfusion ou d'utiliser des tubulures opaques pendant la perfusion.
- Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion.
- Trodelvy ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion, avec d'autres médicaments.
- Au terme de la perfusion, rincer les tubulures avec 20 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1592/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site web de l'Agence Européenne des Médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'Article 107 quater, paragraphe 7, de la Directive 2001/83/EC et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence Européenne des Médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trodely 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
sacituzumab govitecan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 200 mg de sacituzumab govitecan. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide 2-(*N*-morpholino) éthanosulfonique (MES), polysorbate 80, tréhalose dihydraté

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse, après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1592/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trodelvy 200 mg poudre pour solution à diluer
sacituzumab govitecan
Pour administration IV, après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉS

200 mg

10 mg/mL après reconstitution

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Trodelvy 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion sacituzumab govitecan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Trodelvy et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trodelvy
3. Comment prendre Trodelvy
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trodelvy
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trodelvy et dans quels cas est-il utilisé

Trodelvy est un médicament anticancéreux dont la substance active est le sacituzumab govitecan. Une partie du médicament est un anticorps monoclonal qui se lie spécifiquement à une protéine présente sur la surface des cellules du cancer du sein, appelée Trop-2. L'autre partie active de Trodelvy est le SN-38, une substance qui peut tuer les cellules cancéreuses. Une fois que le médicament s'est lié aux cellules cancéreuses, le SN-38 pénètre ensuite dans les cellules cancéreuses et les détruit, aidant ainsi à combattre votre cancer.

Trodelvy est utilisé pour traiter un type de cancer du sein chez l'adulte, appelé cancer du sein triple négatif (TNBC). Trodelvy doit uniquement être utilisé après que les patients ont essayé au moins deux autres traitements pour leur cancer, dont au moins un pour une forme localement avancée ou métastasée du cancer.

Trodelvy est utilisé pour traiter chez l'adulte un type de cancer appelé cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et à récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 négatifs (HER2-). Trodelvy doit uniquement être utilisé après que les patients ont essayé un traitement comprenant une hormonothérapie anticancéreuse et au moins deux autres traitements pour une forme localement avancée ou métastasée du cancer.

Ce médicament est utilisé quand il n'est pas possible de retirer la tumeur par chirurgie, parce qu'elle s'est étendue à l'extérieur du sein (cancer localement avancé) ou s'est disséminée dans l'organisme (métastasé).

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des questions sur le mode d'action de Trodelvy ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trodelvy

Ne **prenez jamais Trodelvy** si vous êtes **allergique** au **sacituzumab govitecan** ou à l'un des autres **composants** de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Réactions à la perfusion

Trodelvy est administré par perfusion dans une veine. Certaines personnes peuvent développer des réactions liées à la perfusion qui peuvent être sévères ou engager le pronostic vital. **Consultez d'urgence un médecin** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants de **réaction à la perfusion** :

- démangeaisons
- apparition soudaine de bosses rouge pâle ou de plaques (papules) gonflées sur la peau
- fièvre
- frissons intenses soudains accompagnés d'une sensation de froid
- transpiration excessive
- difficultés respiratoires et sifflement respiratoire
- douleur dans la poitrine, palpitations cardiaques

Votre médecin pourra vous administrer des médicaments avant Trodelvy pour aider à atténuer les symptômes. Pendant chaque perfusion et dans les 30 minutes qui suivent, vous serez surveillé(e) attentivement pour détecter tout signe ou symptôme de réactions à la perfusion. Votre médecin arrêtera la perfusion, ou en réduira la vitesse, si vous développez une réaction à la perfusion grave.

Neutropénie

Ce médicament peut entraîner une neutropénie, une anomalie caractérisée par un trop faible nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang, ce qui augmente le risque d'infections. Ces infections peuvent être sévères, engager le pronostic vital et entraîner le décès. **Consultez d'urgence un médecin** si vous présentez les signes et symptômes suivants de **neutropénie ou d'infections** :

- fièvre (température de 38,5°C ou plus)
- frissons ou sueurs
- mal de gorge, plaies dans la bouche, ou douleur dentaire
- douleur à l'estomac
- douleur dans la région anale
- douleur ou brûlure en urinant ou besoin plus fréquent d'uriner
- diarrhée ou lésions autour de l'anus
- toux ou essoufflement

Votre médecin demandera des prises de sang pour surveiller les taux de neutrophiles dans votre sang. Vous ne recevrez pas Trodelvy si les taux de neutrophiles sont inférieurs à un certain niveau à J1 ou J8 d'un cycle de traitement.

Votre médecin ajustera la dose du médicament si vous présentez une neutropénie sévère.

Diarrhée

Consultez d'urgence un médecin si vous souffrez de **diarrhée sévère** pendant l'administration de Trodelvy.

Votre traitement par Trodelvy sera reporté jusqu'à ce que votre diarrhée se soit améliorée. Vous recevrez du lopéramide pour traiter votre diarrhée, tant que vous n'avez pas d'infection. Si nécessaire, vous serez également réhydraté.

Votre médecin peut aussi vous administrer un médicament, comme l'atropine, pour soulager les crampes d'estomac, la diarrhée et la salivation excessive avant votre prochaine perfusion de Trodelvy. Votre diarrhée peut entraîner une déshydratation et une atteinte rénale aigue. Si vous constatez des urines foncées ou une baisse de volume de vos urines, parlez-en à votre médecin.

Nausées et vomissements

Ce médicament peut provoquer des nausées et des vomissements. **Consultez d'urgence un médecin** si vous souffrez de **nausées et vomissements sévères** pendant le traitement par Trodelvy.

Votre médecin vous donnera certains médicaments avant votre traitement anticancéreux, ainsi qu'entre les séances de perfusion, pour atténuer les nausées et les vomissements. Vous **ne recevrez pas** Trodelvy si vous avez des **nausées et vomissements sévères**. Trodelvy ne sera réadministré que lorsque les symptômes auront été contrôlés.

Patients porteurs de la mutation UGT1A1*28

Certains patients sont plus susceptibles de présenter certains effets indésirables du médicament en raison de leurs caractéristiques génétiques. Si vous présentez une mutation UGT1A1*28, votre corps dégrade le médicament plus lentement. Cela signifie que vous êtes plus susceptible de développer certains effets indésirables (comme une neutropénie, avec ou sans fièvre, et un faible taux de globules rouges dans le sang [anémie]) que les personnes non porteuses de ce gène. Les personnes porteuses du gène UGT1A1*28 seront suivies attentivement par leur médecin.

Avant de recevoir Trodelvy, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous :

- avez des problèmes de foie
- avez des problèmes de reins
- êtes une femme en âge de procréer (voir « Grossesse », « Contraception masculine et féminine » et « Allaitement »)
- prenez des médicaments pour traiter d'autres maladies (voir « Autres médicaments et Trodelvy »)
- avez présenté des problèmes après une quelconque perfusion dans le passé.

Pendant votre traitement par Trodelvy, votre médecin vous surveillera attentivement pour détecter d'éventuels effets indésirables. Si vous présentez des effets indésirables graves, votre médecin pourra vous donner d'autres médicaments pour traiter ces effets, ces médicaments pourraient entraîner le besoin de modifier la dose de Trodelvy que vous recevez ou même d'arrêter le traitement par Trodelvy.

Voir à la rubrique 4 la liste de tous les effets indésirables possibles liés à Trodelvy.

Enfants et adolescents

Trodelvy ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il n'existe pas d'informations sur la manière dont il agit dans ces populations.

Autres médicaments et Trodelvy

Prévenez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou seriez amené(e) à prendre **tout autre médicament**.

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Trodelvy et augmenter le taux de substance active de Trodelvy dans votre sang, ce qui augmente le risque de développer des effets indésirables. Ces médicaments sont :

- **propofol**, administré comme anesthésique en chirurgie.
- **kétoconazole**, utilisé pour traiter les infections fongiques.
- **inhibiteurs de tyrosine kinase** utilisés pour traiter le cancer (médicaments finissant par « nib »).

Certains médicaments peuvent diminuer le taux de substance active de Trodelvy dans votre sang, ce qui diminue ses effets :

- **carbamazépine** ou **phénytoïne** utilisés pour traiter l'épilepsie.
- **rifampicine** utilisée pour traiter la tuberculose.
- **ritonavir** ou **tipranavir** utilisés pour traiter le VIH.

Grossesse

Trodelvy **ne doit pas être utilisé** pendant la grossesse car il peut nuire au bébé. Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Trodelvy et pendant les 6 mois après la dernière dose de Trodelvy.

Les hommes qui ont des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois après la dernière dose de Trodelvy.

Allaitement

Ne pas allaiter pendant le traitement par Trodelvy et pendant 1 mois après la dernière dose. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel et pourrait nuire au bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trodelvy peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines, par exemple sensation vertigineuse, fatigue. Il convient donc d'être prudent(e) si vous conduisez ou si vous utilisez des outils ou des machines après avoir reçu Trodelvy.

3. Comment prendre Trodelvy

Trodelvy vous sera administré uniquement par votre médecin ou par un(e) infirmier/ère habitué(e) à utiliser des traitements anticancéreux.

Il est important que votre médecin ou l'infirmier/ère spécialisé(e) dans vos soins ait confirmé que vous pouvez prendre ce médicament, en effectuant une analyse de sang avant le traitement.

Médicaments administrés avant le traitement par Trodelvy

Certains médicaments vous seront administrés avant de recevoir Trodelvy, pour atténuer les réactions à la perfusion et de possibles nausées et vomissements. Votre médecin décidera des médicaments dont vous pouvez avoir besoin, et de leur dose.

Quelle dose de Trodelvy allez-vous recevoir

Le traitement pour votre cancer est renouvelé en cycles de 21 jours (3 semaines). La dose recommandée de Trodelvy est de **10 mg par kg de poids corporel** au début de chaque cycle (à J1 de chaque cycle), puis de nouveau une semaine plus tard (à J8 de chaque cycle).

Comment prendre votre médicament

Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera le médicament via une perfusion intraveineuse (goutte à goutte dans une veine).

Première perfusion : la première perfusion durera 3 heures.

Deuxième perfusion et suivantes : les autres perfusions dureront 1 à 2 heures, si la première s'est déroulée sans incident.

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions à la perfusion, pendant chaque perfusion et pendant les 30 minutes qui suivent.

Réactions à la perfusion

Votre médecin réduira la vitesse de perfusion de votre médicament si vous faites une réaction liée à la perfusion. Si cette réaction devait engager le pronostic vital, la perfusion sera arrêtée. Voir rubrique 2.

Dose de médicament en cas d'apparition de certains effets indésirables

Votre médecin peut modifier la dose ou arrêter la perfusion si vous présentez certains effets indésirables. Voir rubrique 4.

Si vous avez reçu plus de Trodelvy que vous n'auriez dû

Comme la perfusion vous est administrée par votre médecin ou par une équipe expérimentée, un surdosage est peu probable. Si, par inadvertance, vous recevez plus de médicament que vous n'auriez dû, votre médecin vous surveillera et vous donnera un traitement supplémentaire si nécessaire.

Si vous oubliez une dose de Trodelvy

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous, appelez votre médecin ou votre centre de traitement pour prendre un autre rendez-vous dans les meilleurs délais. N'attendez pas jusqu'à la visite suivante programmée. Pour que le traitement soit complètement efficace, il est très important de ne pas manquer une dose.

Si vous arrêtez le traitement par Trodelvy

Vous ne devez pas arrêter le traitement avant le terme prévu sans en parler d'abord avec votre médecin.

Le traitement du cancer du sein par Trodelvy exige normalement un certain nombre de perfusions. Le nombre de perfusions que vous devrez recevoir dépendra de votre réponse au traitement. Par conséquent, vous devez continuer de recevoir Trodelvy même si vos symptômes s'améliorent, et ce jusqu'à ce que votre médecin décide que Trodelvy peut être arrêté. Si le traitement est arrêté trop tôt, vos symptômes risquent de réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Consultez d'urgence un médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves et très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) suivants.

- **Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs)** qui peut provoquer les signes et symptômes suivants :
 - fièvre (température corporelle de 38,5°C ou plus) : on parle de neutropénie fébrile
 - frissons ou sueurs
 - mal de gorge, plaies dans la bouche, ou douleur dentaire
 - douleur à l'estomac
 - douleur dans la région anale ou lésions autour de l'anus
 - douleur ou brûlure en urinant ou besoin fréquent d'uriner
 - diarrhée
 - toux ou essoufflement
- **Diarrhée** (même sans autres signes)
- **Réactions d'hypersensibilité (y compris réactions à la perfusion)** qui peuvent provoquer les signes et symptômes suivants :
 - gonflement des lèvres, de la langue, des yeux, de la gorge ou du visage

- gonflements ou éruption cutanée en relief, avec rougeurs et démangeaisons
- apparition soudaine de bosses rouge pâle ou de plaques (papules) gonflées sur la peau
- fièvre
- crise soudaine de frissons intenses accompagnés d'une sensation de froid
- transpiration excessive
- sifflement respiratoire, serrement dans la poitrine ou la gorge, souffle court, sensations vertigineuses, sensation d'évanouissement, essoufflement
- douleur dans la poitrine, palpitations cardiaques

- **Nausées, vomissements**

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables sont mentionnés ci-dessous. Si l'un d'entre eux devient sévère ou grave, informez immédiatement votre médecin.

Très fréquents (*peuvent affecter plus de 1 personne sur 10*)

- sensation de brûlure en urinant et besoin fréquent et urgent d'uriner
- toux, mal de gorge, nez qui coule, maux de tête et éternuements
- manque de globules rouges (anémie)
- diminution du nombre de globules blancs (lymphocytes ou leucocytes)
- perte d'appétit
- faible taux de potassium ou de magnésium dans le sang
- troubles du sommeil
- sensations vertigineuses
- essoufflement
- constipation ; douleur à l'estomac
- perte de cheveux ; éruption cutanée ; démangeaisons sur tout le corps
- douleurs dans le dos, douleurs aux articulations
- fatigue

Fréquents (*peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- frissons, fièvre, sensation générale de malaise, pâleur ou décoloration de la peau, essoufflement dû à un passage massif de bactéries dans la circulation sanguine (sepsis)
- infection des poumons (pneumonie)
- nez bouché, douleur du visage, sifflement respiratoire
- toux quinteuse qui peut produire des sécrétions claires, jaune-gris ou verdâtres
- symptômes pseudo-grippaux, herpès dans la bouche
- diminution du nombre de plaquettes, pouvant entraîner des saignements et des hématomes (thrombopénie)
- augmentation du taux de glucose dans le sang
- diminution de l'eau corporelle
- diminution du taux de phosphates, de calcium ou de sodium dans le sang
- anxiété
- modification du goût
- hypotension artérielle
- saignement de nez ; toux réflexe déclenchée par l'écoulement de mucus dans la gorge
- inflammation de l'intestin grêle et du côlon (colite)
- inflammation et plaies dans la bouche ; douleur dans la région supérieure de l'estomac ; reflux ; ballonnements
- assombrissement de la peau ; problèmes de peau acnéiformes ; sécheresse de la peau
- douleurs musculaires dans la poitrine, spasmes musculaires
- présence de sang dans les urines ; excès de protéines dans les urines
- frissons
- perte de poids

- augmentation d'une enzyme appelée phosphatase alcaline ou lactate-déshydrogénase et tests sanguins liés à la coagulation anormaux.

Peu fréquents (*peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

- inflammation de l'intestin grêle (entérite)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trodelvy

Trodelvy sera conservé par des professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique où vous recevez le traitement. Les détails de conservation sont les suivants :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et le carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C). Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Une fois reconstitué et dilué, si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution reconstituée est trouble ou a une coloration anormale.

Trodelvy est un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trodelvy :

- La substance active est le sacituzumab govitecan. Un flacon de poudre contient 200 mg de sacituzumab govitecan. Après reconstitution, 1 mL de solution contient 10 mg de sacituzumab govitecan.
- Les autres composants sont l'acide 2-(N-morpholino) éthanosulfonique (MES), le polysorbate 80 et le tréhalose dihydraté.

Comment se présente Trodelvy et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'une poudre blanchâtre à jaunâtre pour solution à diluer pour perfusion, dans un flacon en verre. Chaque boîte contient 1 flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Trodelvy est un médicament cytotoxique. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

Reconstitution

- Calculer la dose requise (mg) de Trodelvy, en fonction du poids du patient au début de chaque cycle de traitement (ou plus fréquemment si le poids du patient a varié de plus de 10 % depuis la perfusion précédente).
- Laisser le nombre requis de flacons revenir à température ambiante (20°C – 25°C).
- À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) dans chaque flacon. La concentration finale est de 10 mg/mL.
- Remuer délicatement les flacons et laisser dissoudre pendant 15 minutes. Ne pas agiter. Le produit doit être examiné visuellement pour rechercher la présence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration. La solution doit être exempte de particules visibles, limpide et jaune. Ne pas utiliser la solution reconstituée si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Utiliser immédiatement pour préparer une solution diluée pour perfusion.

Dilution

- Calculer le volume de solution reconstituée nécessaire pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient.
- Déterminer le volume final de solution de perfusion pour administrer la dose appropriée, dans une fourchette de concentrations 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL de sacituzumab govitecan.
- Retirer et jeter de la poche de perfusion finale le volume de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) qui correspond au volume nécessaire de la solution reconstituée.

- Retirer la quantité calculée de solution reconstituée du (des) flacon(s), au moyen d'une seringue. Jeter toute portion inutilisée restant dans le(s) flacon(s).
- Pour minimiser la formation de mousse, injecter lentement le volume requis de solution reconstituée dans une poche de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou en éthylène-acétate de vinyle. Ne pas agiter le contenu.
- Si nécessaire, ajuster le volume dans la poche de perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), afin d'obtenir une concentration de 1,1 mg/mL à 3,4 mg/mL. Seule une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) doit être utilisée, car la stabilité du produit reconstitué n'a pas été vérifiée avec d'autres solutions pour perfusion.
- Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la poche de perfusion contenant la solution diluée peut être conservée au réfrigérateur (2°C – 8°C) pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Après la mise au réfrigérateur, administrer la solution diluée à une température ambiante allant jusqu'à 25°C dans un délai maximum de 8 heures (y compris la durée de la perfusion).

Administration

- Trodelvy doit être administré en perfusion intraveineuse. Protéger la poche de perfusion de la lumière.
- La poche de perfusion doit être recouverte pendant l'administration, jusqu'à ce que la perfusion soit terminée. Il n'est pas nécessaire de recouvrir les tubulures de perfusion ou d'utiliser des tubulures opaques pendant la perfusion.
- Il est possible d'utiliser une pompe à perfusion.
- Trodelvy ne doit pas être mélangé, ou administré en perfusion, avec d'autres médicaments.
- Au terme de la perfusion, rincer les tubulures avec 20 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE
SUR LE MARCHE, PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.