

Trodelvy

▼ M R EF

Gilead

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg
(Benvitt till gulaktigt pulver.)

Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, övriga monoklonala antikroppar, ATC -kod: L01FX17.

Aktiv substans:

Sacituzumabgovitekan

ATC-kod:

L01FX17

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 07/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Trodelvy är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) som tidigare har fått två eller flera systemiska behandlingar, varav minst en av dem mot avancerad sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).

Trodelvy är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-negativ bröstcancer som har fått endokrinbaserad behandling och minst två ytterligare systemiska behandlingar för avancerad sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Trodelvy får endast förskrivas och administreras till patienter av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av cancerbehandling och administreras i en miljö där fullständig utrustning för återupplivning är tillgänglig.

Dosering

Den rekommenderade dosen av sacituzumabgovitekan är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat genom intravenös infusion en gång i veckan, dag 1 och dag 8 i 21-dagars behandlingscykler.

Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Förebyggande behandling

Det rekommenderas att förebyggande behandling mot infusionsrelaterade reaktioner och cytostatikainducerat illamående och kräkningar ges före varje dos av sacituzumabgovitekan (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosändringar vid infusionsrelaterade reaktioner

Infusionshastigheten för sacituzumabgovitekan ska sänkas eller infusionen avbrytas om patienten utvecklar en infusionsrelaterad reaktion. Sacituzumabgovitekan ska sättas ut permanent om livshotande infusionsrelaterade reaktioner uppkommer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosändringar vid biverkningar

I tabell 1 ges en beskrivning av dosändringarna för hantering av biverkningar av sacituzumabgovitekan. Dosen av sacituzumabgovitekan ska inte höjas på nytt efter det att en dosminskning har gjorts på grund av biverkningar.

Tabell 1: Rekommenderade dosändringar vid biverkningar

Biverkning	Händelse	Dosändring
Svår neutropeni		
Neutropeni grad 4 $\geq$ 7 dagar eller färre om kliniskt indicerat ELLER	Första	Administrera en granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) så snart det är kliniskt indicerat

Biverkning	Händelse	Dosändring
Febril neutropeni grad 3-4 ELLER Neutropeni grad 3-4 vid tidpunkten för planerad behandling som medför att dosadministreringen fördröjs 2 eller 3 veckor för återhämtning till $\leq$ grad 1.	Andra	Dosminskning med 25 % – administrera G-CSF så snart det är kliniskt indicerat
	Tredje	Dosminskning med 50 % – administrera G-CSF så snart det är kliniskt indicerat
	Fjärde	Avbryt behandlingen – administrera G-CSF så snart det är kliniskt indicerat
Neutropeni grad 3-4 vid tidpunkten för planerad behandling som medför att dosadministreringen fördröjs mer än 3 veckor för återhämtning till $\leq$ grad 1.	Första	Avbryt behandlingen – administrera G-CSF så snart det är kliniskt indicerat
Svår icke-neutropen toxicitet		
Icke-hematologisk toxicitet grad 4, oavsett duration, ELLER Alla former av illamående, kräkningar eller diarré grad 3-4 på grund av	Första	Dosminskning med 25 %
	Andra	Dosminskning med 50 %
	Tredje	Avbryt behandlingen

Biverkning	Händelse	Dosändring
behandlingen som inte fås under kontroll med antiemetika eller läkemedel mot diarré ELLER Annan icke-hematologisk toxicitet grad 3-4 som kvarstår i > 48 timmar trots optimal medicinsk behandling ELLER Icke-neutropen hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet grad 3-4 vid tidpunkten för planerad behandling som fördröjer dosadministreringen med 2 eller 3 veckor för återhämtning till ≤ grad 1.		
I händelse av icke-neutropen hematologisk eller icke-hematologisk toxicitet av grad 3-4: Illamående grad 3 eller kräkningar grad	Första	Avbryt behandlingen

Biverkning	Händelse	Dosändring
3-4 som inte går tillbaka till $\leq$ grad 1 inom 3 veckor.		

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter ≥ 65 år. Det finns begränsat med data om sacituzumabgovitekan till patienter ≥ 75 år).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen justering av startdosen vid administrering av sacituzumabgovitekan till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq 1,5$ x övre normalvärdesgränsen [ULN] och aspartataminotransferas [ASAT]/alaninaminotransferas [ALAT] < 3 x ULN).

Säkerheten för sacituzumabgovitekan hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts.

Sacituzumabgovitekan har inte studerats hos patienter med något av följande: serumbilirubin $> 1,5$ x ULN och inte heller hos patienter utan levermetastaser med ett ASAT eller ALAT > 3 x ULN eller hos patienter med levermetastaser som har ett ASAT eller ALAT > 5 x ULN. Hos dessa patienter ska användning av sacituzumabgovitekan undvikas.

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen justering av startdosen vid administrering av sacituzumabgovitekan till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Sacituzumabgovitekan har inte studerats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller med njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance $[CrCl] \leq 15$ ml/min).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för sacituzumabgovitekan för barn i åldern 0–18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Sacituzumabgovitekan är endast avsett för intravenös användning. Det ska beredas och spädas av sjukvårdspersonal med erfarenhet av hantering av cancerbehandlingar. Läkemedlet måste administreras genom intravenös infusion, inte genom en intravenös snabbinjektion eller som bolusdos.

Första infusionen: infusionen ska administreras under en period på 3 timmar.

Efterföljande infusioner: infusionen ska administreras under en period på 1 till 2 timmar om tidigare infusioner har tolererats.

Patienter måste hållas under observation avseende tecken eller symtom på infusionsrelaterade reaktioner under varje infusion och i minst 30 minuter efter varje infusion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Neutropeni

Sacituzumabgovitekan kan orsaka svår eller livshotande neutropeni (se avsnitt Biverkningar). Fatale infektioner i samband med neutropeni har observerats i kliniska studier med sacituzumabgovitekan. Sacituzumabgovitekan ska inte administreras om det absoluta antalet neutrofiler understiger $1\,500/\text{mm}^3$ på dag 1 under någon cykel eller om antalet neutrofiler understiger $1\,000/\text{mm}^3$ på dag 8 under någon cykel. Det rekommenderas därför att patienternas blodvärden övervakas under behandlingen enligt klinisk indikation. Sacituzumabgovitekan ska inte administreras vid neutropen feber. Behandling med en granulocytkolonistimulerande faktor och dosändringar kan krävas vid svår neutropeni (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Diarré

Sacituzumabgovitekan kan orsaka svår diarré (se avsnitt Biverkningar).

Diarré observerades i vissa fall ha lett till uttorkning och efterföljande akut njurskada.

Sacituzumabgovitekan ska inte administreras vid diarré av grad 3–4 vid tidpunkten för planerad behandling och behandlingen ska bara fortsätta när biverkningen har gått tillbaka till $\leq$ grad 1 (se avsnitt Dosering och Biverkningar). Vid första tecken på diarré ska behandling med loperamid sättas in om ingen infektiös orsak kan identifieras.

Ytterligare understödjande åtgärder, t.ex. vätske- och elektrolytersättning, kan också sättas in enligt klinisk indikation.

Patienter som uppvisar en överdriven kolinerg reaktion på behandlingen med sacituzumabgovitekan, t.ex. magkramper, diarré, salivering, kan få lämplig behandling, t.ex. atropin, inför efterföljande behandlingar med sacituzumabgovitekan.

Överkänslighet

Sacituzumabgovitekan kan orsaka svår eller livshotande överkänslighet (se avsnitt Biverkningar). I kliniska prövningar med sacituzumabgovitekan har anafylaktiska reaktioner observerats och det är kontraindicerat att använda sacituzumabgovitekan till patienter med känd överkänslighet mot sacituzumabgovitekan (se avsnitt Kontraindikationer).

För patienter som får sacituzumabgovitekan rekommenderas premedicinering inför infusionsbehandlingen, däribland med febernedsättande läkemedel, H1- och H2-blockerare eller kortikosteroider (t.ex. 50 mg hydrokortison eller motsvarande läkemedel för oral eller intravenös användning). Patienterna ska hållas under noggrann observation med avseende på infusionsrelaterade reaktioner under varje infusion med sacituzumabgovitekan och i minst 30 minuter efter varje avslutad infusion. Om en patient uppvisar en infusionsrelaterad reaktion ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen av sacituzumabgovitekan avbrytas. Om livshotande infusionsrelaterade reaktioner uppstår ska sacituzumabgovitekan sättas ut permanent (se avsnitt Dosering).

Illamående och kräkningar

Sacituzumabgovitekan är ett emetiskt läkemedel (se avsnitt Biverkningar). För att förebygga cytostatikainducerat illamående och kräkningar rekommenderas förebyggande behandling med

antiemetika med två eller tre läkemedel (t.ex. dexametason med antingen en 5-hydroxytryptamin-3-[5-HT₃]-receptorantagonist eller en neurokinin-1-[NK-1]-receptorantagonist och även andra indicerade läkemedel).

I händelse av illamående av grad 3 eller kräkningar av grad 3–4 vid tidpunkten för planerad behandling ska sacituzumabgovitekan inte administreras. Behandlingen ska endast återupptas när symtomen har gått tillbaka till $\leq$ grad 1 och då med extra understödjande åtgärder (se avsnitt Dosering). Ytterligare antiemetika och andra understödjande åtgärder kan också användas enligt klinisk indikation. Alla patienter ska få läkemedel att ta med sig hem med tydliga instruktioner om förebyggande och behandling mot illamående och kräkningar.

Användning hos patienter med reducerad UGT1A1-aktivitet

SN-38 (småmolekyldelen av sacituzumabgovitekan) metaboliseras via uridindifosfat-glukuronosyltransferas (UGT1A1). Genetiska varianter av UGT1A1-genen, såsom UGT1A1*28-allelen, leder till minskad UGT1A1-enzymaktivitet. Individer som är homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen löper högre risk för neutropeni, febril neutropeni och anemi och har en högre risk för andra biverkningar efter insatt behandling med sacituzumabgovitekan (se avsnitt Biverkningar). Ungefär 20 % av den svarta populationen, 10 % av den vita populationen och 2 % av den östasiatiska populationen är homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen. Förutom UGT1A1*28 kan det förekomma andra alleler med nedsatt funktion i vissa populationer. Patienter med känd reducerad UGT1A1-aktivitet ska övervakas noga med avseende på biverkningar. När denna är okänd krävs ingen testning av UGT1A1-status eftersom hanteringen av biverkningar

inklusive de rekommenderade dosmodifieringarna är desamma för alla patienter.

Embryofetal toxicitet

Baserat på läkemedlets verkningsmekanism kan sacituzumabgovitekan orsaka teratogena effekter och/eller embryofetal dödlighet vid administrering till gravida kvinnor. Sacituzumabgovitekan innehåller en genotoxisk komponent, SN-38, och riktar in sig mot celler som delar sig snabbt. Gravida kvinnor och fertila kvinnor ska informeras om den potentiella risken för foster. Hos fertila kvinnor ska kvinnans graviditetsstatus verifieras innan sacituzumabgovitekan sätts in (se avsnitt Graviditet).

Natrium

Detta läkemedel kommer att beredas ytterligare för administrering med lösning som innehåller natrium (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering), och det ska beaktas i relation till patientens totala natriumintag per dag från alla källor.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

UGT1A1-hämmare

Samtidig administrering av sacituzumabgovitekan och UGT1A1-hämmare kan öka förekomsten av biverkningar på grund av en potentiellt ökad systemisk exponering för SN-38. Sacituzumabgovitekan ska användas med försiktighet till patienter som får UGT1A1-hämmare (t.ex. propofol, ketokonazol, EGFR-tyrosinkinashämmare).

UGT1A1-inducerare

Exponeringen för SN-38 kan minska hos patienter som samtidigt får UGT1A1-enzyminducerare. Sacituzumabgovitekan ska användas med försiktighet till patienter som får UGT1A1-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, ritonavir, tipranavir).

Baserat på de begränsade data som finns tillgängliga från patienter som fått UGT1A1-hämmare (n = 16) eller UGT1A1-inducerare (n = 5) medan de behandlades med sacituzumabgovitekan var exponeringen för fritt SN-38 hos dessa patienter jämförbar med den hos patienterna som inte fått UGT1A1-hämmare eller -inducerare.

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Manliga patienter med fertil kvinnlig partner måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen med sacituzumabgovitekan samt i 3 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data om användning av sacituzumabgovitekan hos gravida kvinnor tillgängliga. Baserat på läkemedlets verkningsmekanism kan sacituzumabgovitekan emellertid orsaka teratogena effekter och/eller embryofetal dödlighet vid administrering till gravida kvinnor. Sacituzumabgovitekan innehåller en genotoxisk komponent, SN-38, och riktar in sig mot celler som delar sig snabbt.

Sacituzumabgovitekan ska endast användas under graviditet då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med sacituzumabgovitekan.

Hos fertila kvinnor ska kvinnans graviditetsstatus verifieras innan sacituzumabgovitekan sätts in.

Kvinnor som blir gravida måste omedelbart kontakta sin läkare.

Amning

Det är okänt om sacituzumabgovitekan eller metaboliterna av läkemedlet utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med sacituzumabgovitekan samt under en månad efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd hos djur kan sacituzumabgovitekan försämra fertiliteten hos fertila kvinnor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Inga data är tillgängliga om effekten av sacituzumabgovitekan på fertilitet hos människa.

Trafik

Sacituzumabgovitekan har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t.ex. yrsel, trötthet (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats hos patienter som fått behandling med sacituzumabgovitekan är: neutropeni (67,6 %, illamående (62,6 %), diarré (62,5 %), trötthet (61,5 %), alopeci (45,6 %), anemi (40,7 %), förstoppning (36,2 %), kräkningar (33,6 %), minskad aptit (25,7 %), dyspné (22,1 %) och buksmärtor (20,2 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre var neutropeni (50,7 %), leukopeni (10,5 %), diarré (10,3 %), anemi (9,3 %), trötthet (6,8 %), febril neutropeni (6,1 %), hypofosfatemi (4,2 %), dyspné (3,1 %), lymfopeni (2,9 %), buksmärta (2,8 %), illamående (2,8 %) och kräkningar (2,5 %), hypokalemi (2,5 %), pneumoni (2,3 %) och förhöjt aspartataminotransferas (2,2 %).

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna hos patienter som fått behandling med sacituzumabgovitekan är febril neutropeni (4,8 %), diarré (3,9 %), neutropeni (2,6 %) och pneumoni (2 %).

Tabell över biverkningar

Frekvensen biverkningar baseras på poolade data från tre kliniska studier med 688 patienter som hade fått sacituzumabgovitekan 10 mg/kg kroppsvikt för behandling mot metastaserad TNBC och HR+/HER2-bröstcancer. Medianexponeringen för sacituzumabgovitekan i detta dataset var 4,63 månader.

Biverkningsfrekvenserna är baserade på biverkningsfrekvenser av alla orsaker där en del av en biverkningshändelse kan ha andra orsaker än sacituzumabgovitekan, såsom sjukdomen, andra läkemedel eller orelaterade orsaker. Allvarlighetsgraden av biverkningarna har bedömts utifrån Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) med följande definitioner: grad 1 = lindrig, grad 2 = måttlig, grad 3 = svår, grad 4 = livshotande och grad 5 = dödsfall.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$,

< 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Lista över biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Urinvägsinfektion Infektion i övre luftvägarna
	Vanliga	Sepsis Lunginflammation Influensa Bronkit Nasofaryngit Sinusit Oral herpes
Blodet och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Neutropeni ¹ Anemi ² Leukopeni ³ Lymfopeni ⁴
	Vanliga	Febril neutropeni Trombocytopeni ⁵
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Överkänslighet ⁶
Metabolism och nutrition		

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mycket vanliga	Minskad aptit Hypokalemi Hypomagnesemi
	Vanliga	Uttorkning Hyperglykemi Hypofosfatemi Hypokalcemi Hyponatremi
Psykiska störningar		
	Mycket vanliga	Sömnlöshet
	Vanliga	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Huvudvärk Yrsel
	Vanliga	Dysgeusi
Blodkärl		
	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Dyspné ⁷ Hosta
	Vanliga	Epistaxis Produktiv hosta Rinorré Nästäppa Övre luftvägshosta
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Diarré

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
		Kräkningar Illamående Förstoppning Buksmärta
	Vanliga	Neutropen kolit ⁸ Kolit Stomatit Buksmärta i övre magtrakten Dyspepsi Gastroesofageal refluxsjukdom Uppspänd buk
	Mindre vanliga	Enterit
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga	Alopeci Utslag Klåda
	Vanliga	Makulopapulärt utslag Hyperpigmentering av huden Akneiform dermatit Torr hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Ryggsmärta Artralgi
	Vanliga	Muskuloskeletala bröstsmärtor

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
		Muskelryckningar
Njurar och urinvägar		
	Vanliga	Hematuri Proteinuri Dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Trötthet ⁹
	Vanliga	Smärta Frossa
Undersökningar		
	Vanliga	Minskad kroppsvikt Ökad mängd alkaliskt fosfatas i blodet Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid Ökad blodlaktasdehydrogenas
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
	Mindre vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

1: Inkluderar följande föredragna termer: neutropeni, minskat antal neutrofiler.

2: Inkluderar följande föredragna termer: anemi, minskat hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar.

3: Inkluderar följande föredragna termer: leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

- 4: Inkluderar följande föredragna termer: lymfopeni, minskat antal lymfocyter.
- 5: Inkluderar följande föredragna termer: trombocytopeni, minskat antal blodplättar.
- 6: Överkänslighetshändelser som rapporterades fram till slutet av dagen efter det att behandlingen hade administrerats. Här inkluderas händelser som kodats till följande föredragna termer: dyspné, hypotoni, rodnad, erytem, obehagskänsla i bröstet, allergisk rinit, väsande andning, ödem, urtikaria, anafylaktisk reaktion, munsår, hudflagning, svullen tunga, trångghetskänsla i halsen.
- 7: Inkluderar följande föredragna termer: dyspné, ansträngningsdyspné
- 8: Inkluderar följande föredragna termer av neutropen kolit och händelser rapporterade som tyflit
- 9: Inkluderar följande föredragna termer: trötthet, asteni

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Mediantiden till uppkomst av neutropeni (inklusive febril neutropeni) efter det att den första behandlingscykeln hade inletts var 16 dagar. Mediandurationen för neutropeni var 8 dagar.

Neutropeni uppkom hos 67,6 % (465/688) av patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan, däribland neutropeni av grad 3–4 hos 50,7 % av patienterna. Neutropeni var orsaken till dosminskning hos 12,4 % av patienterna. Neutropen kolit observerades hos 1 % (7/688) av patienterna.

Febril neutropeni uppkom hos 6,1 % (42/688) av patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan. Febril neutropeni var orsaken till dosminskning hos 2,9 % av patienterna.

Användning hos patienter med reducerad UGT1A1-aktivitet

Förekomsten av neutropeni av grad 3–4 var 60,6 % (43/71) hos patienterna som var homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen, 52,9 % (144/272) hos patienterna som var heterozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen och 49,1 % (140/285) hos patienterna som var homozygota med avseende på allelen av vildtyp. Förekomsten av febril neutropeni av grad 3–4 var 14,1 % (10/71) hos patienterna som var homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen, 5,9 % (16/272) hos patienterna som var heterozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen och 4,6 % (13/285) hos patienterna som var homozygota med avseende på allelen av vildtyp. Förekomsten av anemi av grad 3–4 var 15,5 % (11/71) hos patienterna som var homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen, 7,4 % (20/272) hos patienterna som var heterozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen och 8,1 % (23/285) hos patienterna som var homozygota med avseende på allelen av vildtyp.

Jämfört med patienter som var homozygota med avseende på allelen av vildtyp, observerades tidigare mediandebut av neutropeni och anemi hos patienter homozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen och hos patienter heterozygota med avseende på UGT1A1*28-allelen.

Diarré

Mediantiden till uppkomst av diarré efter det att den första behandlingscykeln hade inletts var 13 dagar. Mediandurationen för diarré var 8 dagar.

Diarré uppkom hos 62,5 % (430/688) av patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan. Händelser av grad 3 uppkom hos 10,3 % (71/688) av patienterna. Tre av 688 patienter (< 1 %) avbröt behandlingen på grund av diarré.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner som rapporterades fram till slutet av dagen efter dosadministreringen uppkom hos 33,0 % (227/688) av patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan. Överkänslighet av grad 3 och högre uppkom hos 1,7 % (12/688) av patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan. Förekomsten av överkänslighetsreaktioner som ledde till permanent utsättning av sacituzumabgovitekan var 0,1 % (1/688).

Immunogenitet

I kliniska studier med patienter som fick behandling med sacituzumabgovitekan utvecklade 9 (1,1 %) av 785 patienter antikroppar mot sacituzumabgovitekan; 6 av dessa patienter (0,8 % av alla patienter som fick behandling med sacituzumabgovitekan) hade neutraliserande antikroppar mot sacituzumabgovitekan.

Särskilda populationer

Det förekom ingen skillnad i frekvensen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar hos patienter 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter med mTNBC.

Utsättningsfrekvensen på grund av biverkningar hos patienter i

åldern 65 år eller äldre var högre (14 %) jämfört med yngre patienter (3 %) med HR+/HER2-metastaserad bröstcancer. Det fanns en högre incidens av allvarliga biverkningar hos patienter 75 år eller äldre (67 %) jämfört med patienter i åldern 65 år eller äldre (43 %) och patienter yngre än 65 år (24 %) med HR+/HER2-metastaserad bröstcancer

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I kliniska studier har doser på upp till 18 mg/kg (cirka 1,8 gånger så mycket som den högsta rekommenderade dosen på 10 mg/kg kroppsvikt) lett till ökad förekomst av svår neutropeni.

Vid överdosering ska patienterna övervakas noga med avseende på tecken och symtom på biverkningar, särskilt svår neutropeni, och lämplig behandling ska inledas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Sacituzumabgovitekan binds till Trop-2-uttryckande cancerceller och internaliseras med efterföljande frisättning av SN-38 från en

hydrolyserbar linker. SN -38 interagerar med topoisomeras I och förhindrar återligering vid brott av topoisomeras I-inducerade enkelsträngar. Den DNA-skada som orsakas leder till apoptos och celldöd.

Klinisk effekt och säkerhet

Icke-resektabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer (ASCENT)

Effekten och säkerheten för sacituzumabgovitekan har utvärderats i ASCENT (IMMU-132-05), en internationell öppen, randomiserad fas 3-multicenterstudie som utfördes på 529 patienter med icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad, trippel-negativ bröstcancer (mTNBC) som hade fått recidiv efter minst två tidigare cytostatikabehandlingar (ingen övre gräns) mot bröstcancer.

Tidigare adjuvant eller neoadjuvant behandling för mer begränsad sjukdom kvalificerades som en av de erforderliga föregående regimen om utvecklingen av icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom uppkom inom en 12-månadersperiod efter slutförd cytostatikabehandling. Alla patienter hade tidigare fått behandling med taxan, antingen i det neoadjuvanta, adjuvanta eller avancerade stadiet, såvida de inte hade någon kontraindikation eller hade uppvisat intolerans för taxaner. Hämmare av poly-ADP-ribosopolymeras (PARP) tilläts som en av de två tidigare cytostatikabehandlingarna för patienter med en dokumenterad BRCA1/BRCA2-mutation i könscellerna.

Patienterna randomiserades (1:1) till att få sacituzumabgovitekan 10 mg/kg som intravenös infusion på dag 1 och dag 8 i en 21-dagars behandlingscykel eller en läkarvald behandling (TPC, Treatment of Physician's Choice), vilken doserades baserat på

kroppsytan och i enlighet med godkänd produktinformation. Den läkarvalda behandlingen bestämdes före randomiseringen av prövaren utifrån en av följande monoterapier: eribulin (n = 139), capecitabin (n = 33), gemcitabin (n = 38) eller vinorelbin (utom om patienten hade neuropati av $\geq$ grad 2, n = 52). Patienter med stabila hjärnmetastaser (förbehandlade, vars sjukdom ej progredierade, utan läkemedel mot krampanfall och som stått på en stabil kortikosteroiddos under minst 2 veckor) fick delta. Magnetisk resonanstomografi (MRT) för att bekräfta hjärnmetastaser fordrades endast för patienter med kända eller misstänkta hjärnmetastaser. Patienter med känd Gilberts sjukdom, endast metastaser i skelettet, känd historik av instabil angina, myokardinfarkt eller hjärtsvikt, aktiv kronisk inflammatorisk tarmsjukdom eller gastrointestinal perforation, hiv-infektion (humant immunbristvirus), aktiv hepatit B- eller C-infektion, som fått levande vaccin högst 30 dagar tidigare eller som hade fått irinotekan tidigare uteslöts.

Patienterna fick behandling tills sjukdomen progredierade eller toxiciteten blev oacceptabel. Det primära effektmåttet hos patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen var progressionsfri överlevnad (PFS) fastställt med hjälp av RECIST-kriterierna (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 av en blindad, oberoende, centraliserad granskningsgrupp (blinded, independent, centralised review; BICR) med experter inom radiologi. I de sekundära effektmåtten ingick PFS fastställt av en blindad, oberoende, centraliserad granskningsgrupp för den totala populationen, inklusive alla patienter med och utan hjärnmetastaser, total överlevnad (OS), total responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR).

Den primära analysen omfattade 235 patienter utan hjärnmetastaser i gruppen med sacituzumabgovitekan och 233 patienter utan hjärnmetastaser i gruppen med läkarvald behandling. Analysen av den totala populationen omfattade 267 patienter i gruppen med sacituzumabgovitekan och 262 patienter i TPC-gruppen.

De demografiska uppgifterna och baslinjeegenskaperna bland den totala populationen (n = 529) var: medianålder 54 år (intervall: 27–82 år) och 81 % < 65 år; 99,6 % kvinnor; 79 % vita; 12 % svarta; medianantalet tidigare systemiska behandlingar var 4; 69 % hade tidigare fått 2–3 cytostatikabehandlingar; 31 % hade tidigare fått > 3 cytostatikabehandlingar; 42 % hade levermetastaser; 12 % hade nuvarande eller historik av hjärnmetastaser, 8 % hade en positiv BRCA1/BRCA2-mutationsstatus; BRCA-status var tillgängligt för 339 patienter. Alla patienter hade prestationsstatus 0 (43 %) eller 1 (57 %) enligt ECOG-skalan när de gick med i studien. Mediantiden från diagnostiserat steg 4 till studieinträdet var 16,2 månader (intervall: -0,4–202,9 månader). De vanligaste tidigare cytostatikabehandlingarna var cyklofosamid (83 %), antracyclin (83 %) inklusive doxorubicin (53 %), paklitaxel (78 %), karboplatin (65 %), capecitabin (67 %), gemcitabin (36 %), docetaxel (35 %) och eribulin (33 %). Totalt sett hade 29 % av patienterna tidigare fått PD-1/PD-L1-behandling. Tretton procent av patienterna i gruppen med sacituzumabgovitekan i den totala populationen hade endast fått en tidigare systemisk behandling mot den metastaserade cancer.

Effektresultaten i populationen utan hjärnmetastaser visade på en statistiskt signifikant förbättring med sacituzumabgovitekan jämfört med läkarvald behandling vad gällde PFS och OS med

riskkvoterna (HR) 0,41 (n = 468; 95 % KI: 0,32; 0,52; p-värde: < 0,0001) respektive 0,48 (n = 468; 95 % KI: 0,38; 0,59; p-värde: < 0,0001). Medianvärdet för PFS var 5,6 månader jämfört med 1,7 månader och medianvärdet för OS var 12,1 månader *jämfört med* 6,7 månader hos patienterna som fått behandling med sacituzumabgovitekan respektive läkarvald behandling. Effekresultaten i den totala populationen överensstämde med de i populationen utan hjärnmetastaser i den förspecifierade slutliga analysen (brytdatum 11 mars 2020) och sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Effektmått (total population) – förspecifierad slutlig analys

	Förspecifierad slutlig analys (brytdatum 11 mars 2020)	
	Sacituzumabgoviteka n n = 267	Läkarvald behandling n = 262
Progressionsfri överlevnad ¹		
Antal händelser (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medianvärde för PFS i månader (95 % KI)	4,8 (4,1; 5,8)	1,7 (1,5; 2,5)
Riskkvot (95 % KI)	0,43 (0,35; 0,54)	
p-värde ²	< 0,0001	
Total överlevnad		
Antal dödsfall (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medianvärde för OS i månader (95 % KI)	11,8 (10,5; 13,8)	6,9 (5,9; 7,7)
Riskkvot (95 % KI)	0,51 (0,41; 0,62)	
p-värde ²	< 0,0001	

	Förspecificerad slutlig analys (brytdatum 11 mars 2020)	
	Sacituzumabgoviteka n n = 267	Läkarvald behandling n = 262
Total responsfrekvens (ORR)		
Antal responders (%)	83 (31)	11 (4)
Oddsquot (95 % KI)	10,99 (5,66; 21,36)	
p-värde ³	< 0,0001	
Fullständigt behandlingsrespons, n (%)	10 (4)	2 (1)
Partiellt behandlingssvar, n (%)	73 (27)	9 (3)
Responsduration (DOR)		
Medianvärde för DOR i månader (95 % KI)	6,3 (5,5; 9,0)	3,6 (2,8; Ej bedömningsbart)

1 PFS definieras som tiden från randomiseringsdatumet till datumet då sjukdomsprogressionen för första gången är radiologiskt påvisbar eller dödsfall av någon orsak, beroende på vad som inträffar först.

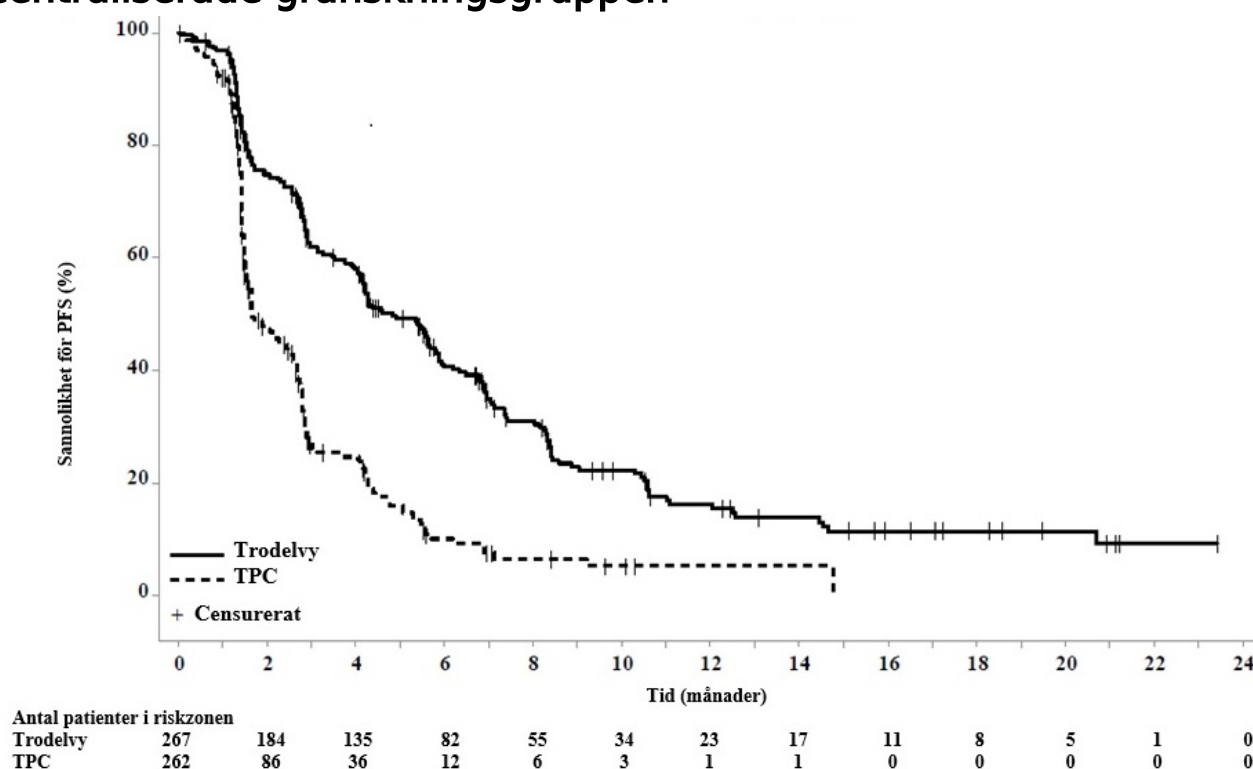
2 Stratifierat log-rank-test som justerats för stratifieringsfaktorerna "antal tidigare cytostatikabehandlingar", "förekomst av kända hjärnmetastaser vid studieinträde" och "område".

3 Baserat på Cochran-Mantel-Haenszel-testet.

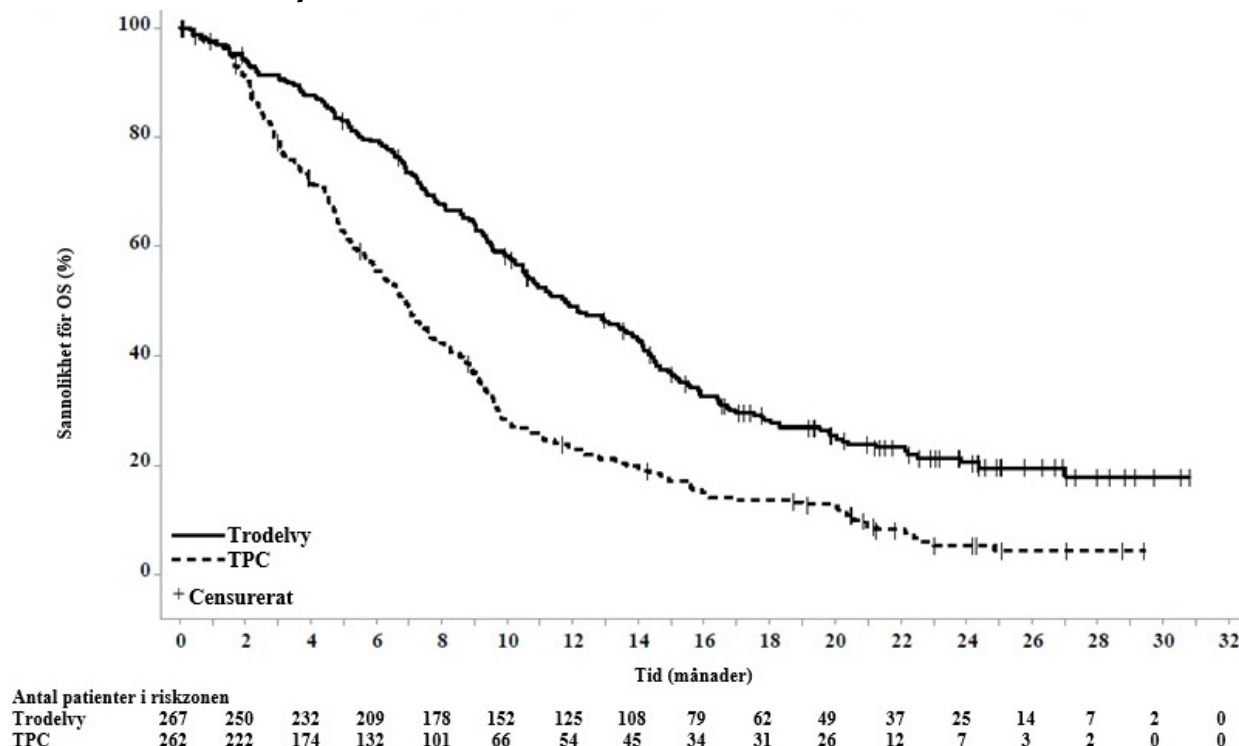
KI = konfidensintervall

I en uppdaterad effektanalys (slutlig databaslåsning 25 februari 2021) var resultaten förenliga med den förspecifierade slutliga analysen. Median-PFS enligt BICR var 4,8 månader jämfört med 1,7 månader för patienter som behandlades med sacituzumabgovitekan respektive läkarvald behandling (riskkvot 0,41; 95 % CI: 0,33, 0,52). Median-OS var 11,8 månader respektive 6,9 månader (riskkvot 0,51; 95 % CI: 0,42, 0,63). Kaplan-Meier-kurvor för uppdaterad PFS enligt BICR och OS presenteras i figur 1 och 2.

Figur 1: Progressionsfri överlevnad (total population; slutlig databaslåsning 25 februari 2021) enligt den blindade, oberoende, centraliserade granskningsgruppen



Figur 2: Total överlevnad (total population; slutlig databaslåsning 25 februari 2021)



Subgruppsanalys

I subgruppsanalyser var förbättringarna av PFS och OS konsekventa hos patienterna som fick behandling med sacituzumabgovitekan jämfört med de som fick läkarvald behandling i alla patientgrupper oavsett ålder, etnicitet, BRCA-status, tidigare antal systemiska behandlingar totalt (2 och > 2, 2-3 och > 3) och metastaserande cancer (1 och > 1), tidigare behandling med antracyklin eller PD-L1 och levermetastaser.

Hjärnmetastaser

En explorativ analys av PFS och OS hos patienter med tidigare behandlade, stabila hjärnmetastaser visade en stratifierad riskkvot på 0,65 (n = 61; 95 % KI: 0,35; 1,22) respektive 0,87 (n = 61; 95 % KI: 0,47; 1,63). Medianvärdet för PFS var 2,8 månader jämfört med 1,6 månader och medianvärdet för OS var 6,8 månader jämfört med 7,5 månader hos patienterna som behandlats med sacituzumabgovitekan respektive de som fått läkarvald behandling.

Trop-2-uttryck

Ytterligare subgruppsanalyser utfördes för att utvärdera effekten beroende på grad av Trop-2 uttryck och resultaten var konsekventa över de olika poängmetoder som användes. Hos patienter med låga Trop-2-nivåer enligt kvartiler av membranets H-poäng var nyttan med sacituzumabgovitekan större än nyttan med läkarvald behandling, både vad gällde PFS (riskkvot 0,64; 95 % KI: 0,37; 1,11) och OS (riskkvot 0,71; 95 % KI: 0,42; 1,21).

Icke-resektabel eller metastaserad HR-positiv (hormonreceptorpositiv) och HER2-negativ (human epidermal growth factor receptor 2-negativ) bröstcancer (TROPiCS-02)

Effekten av sacituzumabgovitekan utvärderades i en multicenter, öppen, randomiserad studie TROPiCS-02 (IMMU-132-09) som utfördes på 543 patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+, IHC 2+/ISH-) bröstcancer vars sjukdom har fortskridit efter följande i något sammanhang: CDK 4/6 hämmare, endokrin behandling och taxan; patienterna fick minst två tidigare kemoterapier i metastaserat sammanhang (av vilka en kan vara i neoadjuvant eller adjuvant i sammanhang om progression eller återfall inträffade inom 12 månader efter avslutad kemoterapi). Patienter med endast bensjukdom, aktiv kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och känd tarmobstruktion i anamnesen, kända anamneser av instabil angina, hjärtinfarkt eller hjärtsvikt eller aktiv hepatit B- eller C-infektion uteslöts ur studien.

Patienterna randomiserades (1:1) att få sacituzumabgovitekan 10 mg/kg som en intravenös infusion dag 1 och 8 i en 21-dagars cykel (n = 272) eller TPC (n = 271). TPC var läkarvald före

randomiseringen från en av följande monoterapier: eribulin (n = 130), vinorelbin (n = 63) gemesitabin (n=56) eller capecitabin (n = 22). Randomiseringen stratifierades på basen av tidigare kemoterapiregimer för metastaserad sjukdom (2 mot 3-4) viskeral metastas (ja mot nej) och endokrin behandling i det metastaserade sammanhanget under minst 6 månader (ja mot nej)

Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Det primära effektmåttet var PFS enligt BICR per RECIST v1.1. Ytterligare effektmått var OS, ORR enligt BICR och DOR enligt BICR.

Studiepopulationens medianålder var 56 år (intervall 27-86 år) och 26 % av patienterna var 65 år eller äldre. Nästan alla patienter var kvinnor (99 %). Majoriteten av patienterna var vita (67 %), 4 % var svarta, 3 % var asiatiska och 26 % var av okänd ras. Patienterna fick i genomsnitt 7 (intervall 3 till 17) tidigare behandlingar i alla sammanhang och 3 (intervall: 0 till 8) tidigare kemoterapiregimer i det metastaserade sammanhanget. Cirka 42 % av patienterna hade 2 tidigare kemoterapiregimer för metastaserad sjukdom jämfört med 58 % av patienterna som hade 3 till 4 tidigare kemoterapiregimer. De flesta patienter fick endokrin behandling i det metastaserade sammanhanget i ≥ 6 månader (86 %). Patienterna hade en ECOG prestationsstatus på 0 (44 %) eller 1 (56 %). Nittiofem procent av patienterna hade viskerala metastaser; 4,6 % av patienterna hade stabila förbehandlade hjärnmetastaser.

Sacituzumabgovitekan visade på en statistiskt signifikant förbättring av PFS enligt BICR och OS jämfört med TPC. Förbättringen av PFS enligt BICR och OS var generellt konsekvent

över förspecifierade undergrupper. Effekresultaten sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4 Effektmått – förspecifierad slutlig analys

	Sacituzumabgoviteka n n = 272	TPC n = 271
Progressionsfri överlevnad enligt BICR ¹		
Antal händelser (%)	170 (62,5 %)	159 (58,7 %)
Median PFS i månader (95 % KI)	5,5 (4,2, 7,0)	4,0 (3,1, 4,4)
Riskförhållande (95 % KI)	0,661 (0,529, 0,826)	
p-värde ²	0,0003	
PFS värde vid 12 månader, % (95 % KI)	21,3 (15,2, 28,1)	7,1 (2,8, 13,9)
Total överlevnad ³		
Antal händelser (%)	191 (70,2 %)	199 (73,4 %)
Median OS i månader (95 % KI)	14,4 (13,0, 15,7)	11,2 (10,1, 12,7)
Riskförhållande (95 % KI)	0,789 (0,646, 0,964)	
p-värde ²	0,0200	
Objektiv svarsfrekvens enligt BICR ³		
Antal svarande (%)	57 (21,0 %)	38 (14,0 %)
Oddsquot (95 % KI)	1,625 (1,034, 2,555)	
p-värde	0,0348	

¹ PFS definieras som tiden från datumet för randomiseringen till datumet för den första radiologiska sjukdomsprogressionen eller dödsfall på grund av någon orsak, beroende på vilket som inträffar först (brytdatum 3 januari 2022).

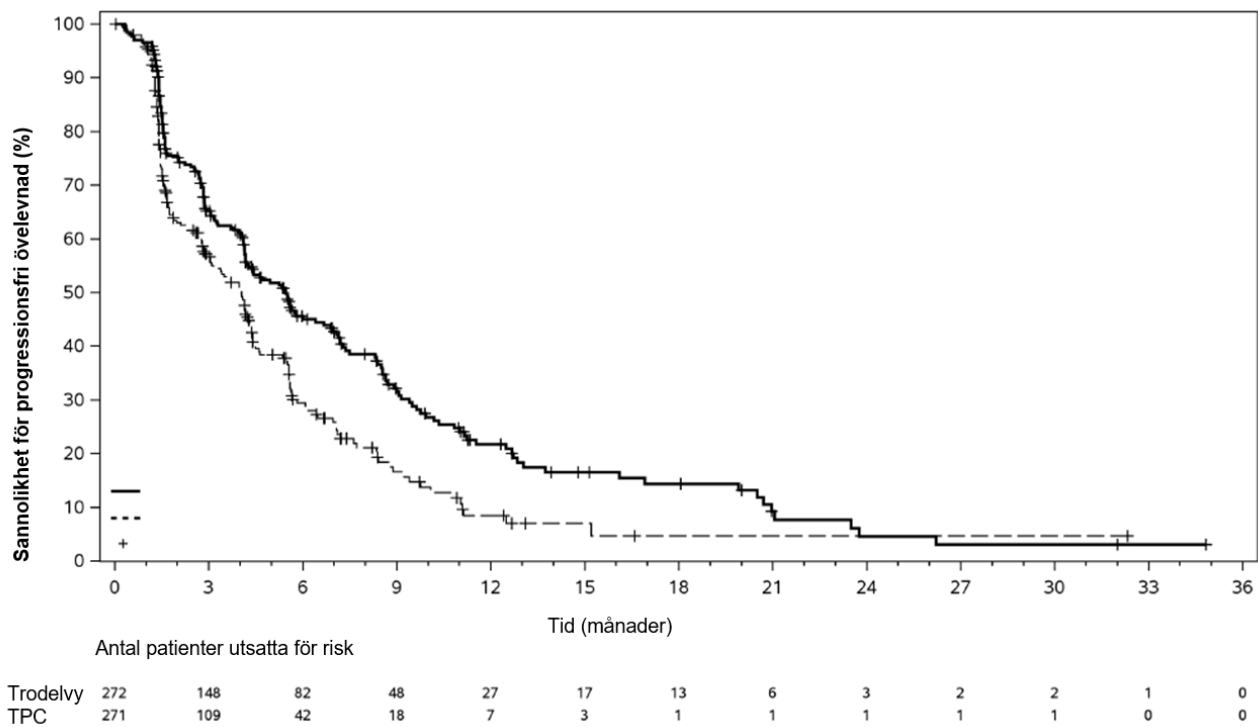
² Stratifierat log-rank test justerat för stratifieringsfaktorer: tidigare kemoterapiregimer för metastaserad sjukdom (2 mot 3-4), viskeral metastas (ja mot nej) och endokrin behandling i det metastaserade sammanhanget under minst 6 månader (ja mot nej).

³ Baserat på andra interim OS-analys (brytdatum 1 juli 2022).

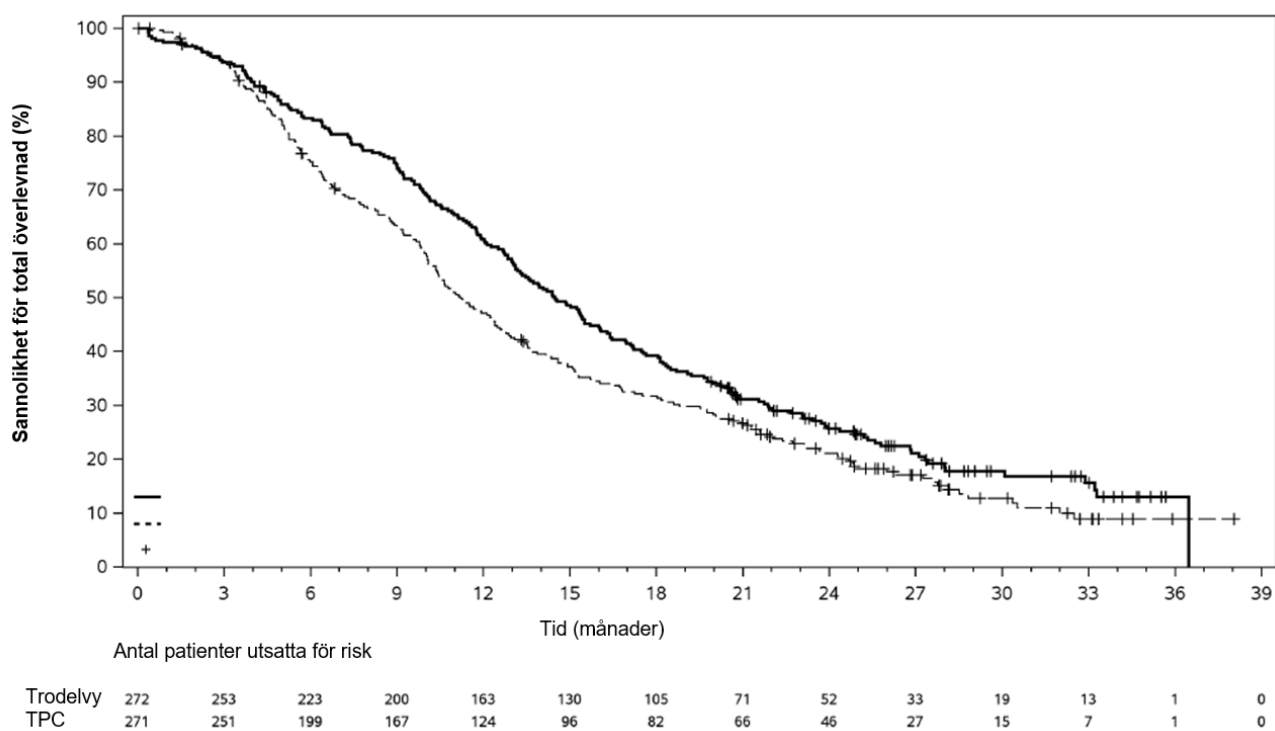
BICR = Blindad oberoende central granskning, (Blinded Independent Central Review); CI = konfidensintervall

I en uppdaterad effektanalys med en median uppföljningstid på 12,8 månader (brytdatum 1 december 2022) överensstämde resultaten med den fördefinierade slutliga analysen. Median PFS enligt BICR var 5,5 månader mot 4,0 månader hos patienter behandlade mot sacituzumabgovitekan respektive TPC (riskförhållande på 0,65; 95% KI: 0,53, 0,81). Median OS var 14,5 månader mot 11,2 månader (riskförhållande på 0,79; 95 % KI: 0,65, 0,95). Kaplan-Meier-kurvor för uppdaterade PFS enligt BICR och OS presenteras i figur 3 och 4.

Figur 3: Progressionsfri överlevnad enligt BICR (brytdatum 1 december 2022)



Figur 4: Total överlevnad (brytdatum 1 december 2022)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sacituzumabgovitekan för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling mot bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Serumfarmakokinetiken för sacituzumabgovitekan och SN-38 har utvärderats i ASCENT-studien hos en population med patienter med mTNBC som fick sacituzumabgovitekan som enda medel i en dos på 10 mg/kg kroppsvikt. De farmakokinetiska parametrarna för sacituzumabgovitekan och fritt SN-38 presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Sammanfattning av medelvärden av PK-parametrar (CV %) för sacituzumabgovitekan och fritt SN-38

	Sacituzumabgovitekan n	Fritt SN-38
$C_{\max}$ [ng/ml]	242 000 (22 %)	91 (65 %)
AUC_{0-168} [ng*h/ml]	5 560 000 (24 %)	2 730 (41 %)

$C_{\max}$: maximal serumkoncentration

AUC_{0-168} : arean under serumkoncentrationskurvan under 168 timmar

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var distributionsvolymen av sacituzumabgovitekan vid steady state 3,58 l.

Eliminering

Medianvärdet för halveringstiden ($t_{1/2}$) i elimineringsfasen för sacituzumabgovitekan och fritt SN-38 hos patienter med metastaserad trippelnegativ bröstcancer var 23,4 respektive 17,6 timmar. Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser är clearance för sacituzumabgovitekan 0,128 l/timme.

Metabolism

Inga metabolismstudier har utförts med sacituzumabgovitekan. SN-38 (småmolekyldelen av sacituzumabgovitekan) metaboliseras via UGT1A1.

Särskilda populationer

Vid farmakokinetiska analyser av patienter som hade behandlats med sacituzumabgovitekan (n = 789) identifierades ingen effekt av ålder, ras eller lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för sacituzumabgovitekan.

Nedsatt njurfunktion

Renal eliminering är känd för att bidra minimalt till utsöndringen av SN-38, småmolekyldelen av sacituzumabgovitekan. Det finns inga data om farmakokinetiken för sacituzumabgovitekan hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet ($\text{CrCl} \leq 15 \text{ ml/min}$).

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för sacituzumabgovitekan hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $>$ ULN, eller bilirubin $> 1,0$ till $\leq 1,5$ ULN och ASAT oberoende av nivå; n = 257) liknar den hos patienter med normal leverfunktion (bilirubin och ASAT $\leq$ ULN; n = 526).

Exponeringar för sacituzumabgovitekan och fritt SN-38 hos patienter med måttligt till allvarligt nedsatt leverfunktion är okänd.

Prekliniska uppgifter

I ett mikrokärntest av däggdjursceller *in vitro* på äggstocksceller från kinesisk hamster var SN-38 klastogent. I en *in vitro*-analys av bakteriell omvänd mutation (Ames) var SN-38 inte mutagent.

I en toxicitetsstudie med upprepade doser hos krabbnakaker resulterade intravenös administrering av sacituzumabgovitekan i endometriatrofi, livmoderblödning, ökad follikulär atresi i äggstockarna och atrofi av vaginala epitelceller vid doser ≥ 60 mg/kg (1,9 gånger så mycket som den rekommenderade dosen för människor på 10 mg/kg baserat på allometrisk skalning av kroppsvikt).

Icke-kliniska data för det nya hjälpämnet MES visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En injektionsflaska med pulver innehåller 200 mg sacituzumabgovitekan.

Efter beredning innehåller en ml lösning 10 mg sacituzumabgovitekan.

Sacituzumabgovitekan är ett antikropp-läkemedelskonjugat som riktar mot Trop-2. Sacituzumab är en humaniserad monoklonal antikropp (hRS7 IgG1κ) som känner igen Trop-2. Småmolekylära SN-38, är en topoisomeras I-hämmare som är kovalent bunden till antikroppen med en hydrolyserbar linker. Ungefär 7–8 SN-38-molekyler är bundna till varje antikroppsmolekyl.

Förteckning över hjälpämnen

2-(*N*-morfolino)etansulfonsyra (MES)

Polysorbat 80 (E433)

Trehalosdihydrat

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Sacituzumabgovitekan

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av sacituzumabgovitekan kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att sacituzumabgovitekan är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Sacituzumabgovitecan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of sacituzumab govitecan is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) at the time of registration was below the action limit 0.01 µg/L.

Sacituzumab govitecan contains a monoclonal antibody, which can be categorized as a protein and is therefore exempted from the ERA-guideline. The environmentally relevant portion is the small molecule SN-38 connected by a linker, which is a small percentage of the compound and the calculated PEC_{sw} for SN-38 is approximately 2-fold below the EMA action limit of 0.01 µg/L. No further investigations on the environmental fate and effects detailed in Phase II Tier A of the EMA guidance document are required (EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2).

An estimation of the PEC_{sw} and evaluation of the octanol water coefficient for SN-38 – the cytotoxic payload of sacituzumab govitecan - is considered the most appropriate approach to judge the environmental risk of the antibody drug conjugate. Information on the partition coefficient for SN-38 (predicted and experimentally determined with the shake flask method) was retrieved from relevant databases and the literature. The log K_{ow} has been reported in the literature to be 2.65 (Fang et al, 2018, Wu et al,

2019). Since all values are below the trigger value (log Kow >4.5) no further screening for persistence, bioaccumulation and toxicity is warranted.

It can be concluded that it is unlikely that the use of sacituzumab govitecan results in significant risk to the environment.

Conclusion: Use of amino acids/peptides/proteins has been considered to result in insignificant environmental impact and the small molecule portion exposure was below the EMA action limit to trigger an ERA.

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (0,238 \cdot 10^9 \cdot (100 - 0)) / (365 \cdot 10000000 \cdot 200 \cdot 10 \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0,238(100 - 0) \text{ PEC} = 0.0000326 \mu\text{g/L}$$

Where: A = 0,238 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, internal data (data from IQVIA not available)). *Reduction of A may be justified based on metabolism data.* R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available. *(If R ≠ 0 this should be justified under the degradation section).* P = number of inhabitants in Sweden = 10 * 10⁶ V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I). D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I).

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Not available.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Not available.

Degradation

The sacituzumab govitecan antibody (Ab) is the major component of the medicinal product and unlikely to result in a significant risk to the environment since proteins of biological origin are abundant in the biosphere and are, if present in a soluble form in the environment, rapidly inactivated and degraded in the wastewater treatment facility. In the body SN-38, the topoisomerase inhibitor and the active metabolite of the chemotherapeutic agent irinotecan, will be hydrolysed by endogenous esterases from the linker (CLA2) and CLA2 remains covalently bound to the Ab. Thus, it is unlikely that SN-38 bound to the linker (SN-38-CLA2) will enter the environment at any meaningful concentration. An environmental risk assessment for SN-38-CLA2 is not appropriate. In addition, assessment of an environmental risk for CLA2 alone was not considered relevant. The toxicity data obtained with sacituzumab govitecan reflect the known toxicity profile of SN-38, no additional toxicity was observed indicating any toxicity of the linker CLA2 itself.

In addition, the calculated PEC_{sw} for SN-38 is approximately 2-fold below the action limit of 0.01 µg/L. No further investigations on the environmental fate and effects detailed in Phase II Tier A of the EMA guidance document are required.

Biotic degradation

Not available.

Abiotic degradation

Not available.

References

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00.
- Trodelvy Environmental Risk Assessment non-GMO
- Trodelvy Summary of Product Characteristics.
- Fang YP, Chuang CH, Wu YJ, Lin HC and YC Lu. SN38-loaded <100 nm targeted liposomes for improving poor solubility and minimizing burst release and toxicity: in vitro and in vivo study. Int J Nanomedicine. 2018;13:2789–2802.
- Wu C, Zhang Y, Yang D, Zhang J, Ma J, et al. Novel SN38 derivative-based liposome as anticancer prodrug: an in vitro and in vivo study. Int J Nanomedicine. 2019;14:75–85.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Efter beredning

Den beredda lösningen ska omedelbart användas för att bereda spädd infusionsvätska, lösning. Om inte infusionspåsen som innehåller spädd lösning ska användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) i upp till 24 timmar i skydd mot ljus.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Trodelvy är ett cytotoxiskt läkemedel. Gällande särskilda förfaranden för hantering och kassering måste följas.

Beredning

- Beräkna erforderlig dos (mg) av Trodelvy baserat på patientens kroppsvikt i början av varje behandlingscykel (eller oftare om patientens kroppsvikt förändrats med mer än 10 % sedan föregående administrering).
- Låt erforderligt antal injektionsflaskor värmas upp till rumstemperatur (20 °C-25 °C).
- Ta en steril spruta och spruta långsamt in 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning i varje injektionsflaska. Detta resulterar i en koncentration på 10 mg/ml.
- Snurra försiktigt injektionsflaskorna i upp till 15 minuter så att innehållet löses upp. Får ej skakas. Inspektera produkten visuellt med avseende på fasta partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen ska vara fri från synliga partiklar, klar och gul. Använd inte den beredda lösningen om den är grumlig eller missfärgad.

- Används omedelbart för att bereda en spädd infusionsvätska, lösning.

Spädning

- Beräkna den erforderliga volymen beredd lösning som behövs för att få rätt dos i överensstämmelse med patientens kroppsvikt.
- Bestäm den slutliga volymen av infusionslösning för administrering av rätt dos sacituzumabgovitekan i koncentrationsintervallet 1,1 mg/ml–3,4 mg/ml.
- Dra upp och kassera en volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska ur den slutgiltiga infusionspåsen som motsvarar den volym som ska tillsättas av den beredda lösningen.
- Dra upp beräknad mängd beredd lösning ur injektionsflaskan/-flaskorna med en spruta. Kassera den eventuellt oanvända delen som finns kvar i injektionsflaskan/-flaskorna.
- För att minimera skumbildningen ska den erforderliga volymen beredd lösning långsamt injiceras i en infusionspåse av polyvinylklorid, polyolefin (polypropen och/eller polyeten) eller etenvinylacetat. Innehållet får ej skakas.
- Justera volymen i infusionspåsen efter behov med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, för att få en koncentration på 1,1 mg/ml–3,4 mg/ml. Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning ska användas eftersom inte stabiliteten för den beredda produkten har fastställts med andra infusionsbaserade lösningar.

- Infusionspåsen som innehåller spädd lösning kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i upp till 24 timmar i skydd mot ljus, om den inte ska användas omedelbart. Får ej frysas. Efter förvaring i kylskåp ska den spädda lösningen administreras vid rumstemperatur upp till 25 °C inom 8 timmar, inklusive infusionstiden.

Administrering

- Administrera Trodelvy som en intravenös infusion. Skydda infusionspåsen mot ljus. Infusionspåsen ska täckas över medan patienten administreras läkemedlet tills hela dosen har givits. Det är inte nödvändigt att täcka över infusionsslangen eller att använda ljuskyddade slangar under infusionen.
- Infusionspump kan användas.
- Blanda inte Trodelvy med andra läkemedel och administrera inte Trodelvy som infusion med andra läkemedel.
- Efter avslutad infusion ska den intravenösa slangen spolas igenom med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Benvitt till gulaktigt pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg Benvitt till gulaktigt pulver.

1 styck injektionsflaska (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning),
EF