

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sacituzumab Govitecan ist ein gegen Trop-2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*Antibody-Drug Conjugate, ADC*). Sacituzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (hRS7 IgG1 κ), der Trop-2 erkennt. Das kleine Molekül, SN-38, ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor, der über einen hydrolysierbaren Linker kovalent an den Antikörper gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ca. 7–8 SN-38 Moleküle gebunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Vorbeugende Behandlung

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

Dosisanpassungen bei infusionsbedingten Reaktionen

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

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei

Patienten ab einem Alter von 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Leberfunktionsstörung

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

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

Nierenfunktionsstörung

Wenn Sacituzumab Govitecan Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Sacituzumab Govitecan wurde bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

[Creatinine Clearance, CrCl] ≤ 15 ml/min) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Neutropenie

Sacituzumab Govitecan kann eine schwere oder lebensbedrohliche Neutropenie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl an Tag 1 eines beliebigen Zyklus unter 1 500/mm³ liegt oder wenn die Neutrophilenzahl an Tag 8 eines beliebigen Zyklus unter 1 000/mm³ liegt. Daher wird empfohlen, das Blutbild des Patienten während der Behandlung gemäß klinischer Indikation zu überwachen. Sacituzumab Govitecan sollte im Falle von neutropenischem Fieber nicht angewendet werden. Im Falle einer schweren Neutropenie kann eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Diarrhoe

Sacituzumab Govitecan kann schwere Diarrhoe verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Sacituzumab Govitecan sollte nicht angewendet werden, wenn zum Zeitpunkt der geplanten Behandlung eine Diarrhoe Grad 3–4 vorliegt. Die Behandlung sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn sich die Diarrhoe auf ≤ Grad 1 gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Zu Beginn der Diarrhoe und wenn keine infektiöse Ursache

ermittelt werden kann, sollte eine Behandlung mit Loperamid eingeleitet werden. Je nach klinischer Indikation können weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten) ergriffen werden.

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

Überempfindlichkeit

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

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

Übelkeit und Erbrechen

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

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

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

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

Embryofetale Toxizität

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

UGT1A1-Inhibitoren

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

UGT1A1-Induktoren

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Sacituzumab Govitecan bei Schwangeren vor. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Sacituzumab Govitecan jedoch eine Teratogenität und/oder embryofetale Letalität bewirken, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird. Sacituzumab Govitecan enthält einen genotoxischen Bestandteil, SN-38, und zielt auf sich schnell teilende Zellen ab.

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher waren Neutropenie (49,5 %),

Leukopenie (12,0 %), Diarrhoe (10,7 %), Anämie (10,1 %), febrile Neutropenie (6,6 %), Fatigue (5,2 %), Hypophosphatämie (5,2 %), Übelkeit (4,1 %) und Erbrechen (3,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller Schweregrade	Alle Schweregrade (%) n = 366	Schweregrad ≥ 3 (%) n = 366
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion	Sehr häufig	15,3	1,1
Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig	13,1	0,3
Nasopharyngitis	Häufig	5,2	0,0
Sinusitis	Häufig	4,4	0,0
Bronchitis	Häufig	3,8	0,3
Influenza	Häufig	2,5	0,5
Oraler Herpes	Häufig	2,5	0,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	Sehr häufig	64,2	49,5
Anämie	Sehr häufig	43,2	10,1
Leukopenie	Sehr häufig	19,4	12,0
Lymphopenie	Sehr häufig	10,9	2,5
Febrile Neutropenie	Häufig	6,6	6,6
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit ¹	Sehr häufig	36,6	1,9

Fortsetzung Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller Schweregrade	Alle Schweregrade (%) n = 366	Schweregrad ≥ 3 (%) n = 366
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	Sehr häufig	28,1	1,4
Hypokaliämie	Sehr häufig	16,7	2,5
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	15,0	0,3
Hyperglykämie	Sehr häufig	11,7	1,6
Hypophosphatämie	Häufig	8,7	5,2
Hypokalzämie	Häufig	7,1	0,8
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	Sehr häufig	11,7	0,0
Angst	Häufig	6,3	0,3
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Sehr häufig	19,4	0,8
Schwindelgefühl	Sehr häufig	13,7	0,0
Geschmacksstörung	Häufig	9,0	0,0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Husten	Sehr häufig	22,7	0,0
Rhinorrhoe	Häufig	6,6	0,0
Nasenverstopfung	Häufig	6,0	0,0
Epistaxis	Häufig	5,2	0,0
Belastungsdyspnoe	Häufig	4,1	0,0
Husten mit Auswurf	Häufig	3,8	0,0
Hustensyndrom der oberen Atemwege (upper airway cough syndrome)	Häufig	2,7	0,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	64,5	10,7
Übelkeit	Sehr häufig	64,2	4,1
Erbrechen	Sehr häufig	38,0	3,0
Obstipation	Sehr häufig	36,3	0,5
Abdominalschmerz	Sehr häufig	20,8	2,2
Stomatitis	Häufig	9,6	0,8
Schmerzen im Oberbauch	Häufig	6,8	0,3
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig	5,7	0,0
Abdominale Distension	Häufig	5,5	0,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Alopezie	Sehr häufig	44,3	0,0
Ausschlag	Sehr häufig	15,8	1,1
Pruritus	Sehr häufig	12,0	0,0
Trockene Haut	Häufig	9,0	0,0
Makulo-papulöser Ausschlag	Häufig	6,8	0,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	18,3	0,8
Arthralgie	Sehr häufig	13,7	0,3
Muskuloskeletale Brustschmerzen	Häufig	6,3	0,0
Muskelspasmen	Häufig	5,2	0,0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Dysurie	Häufig	4,4	0,3
Hämaturie	Häufig	2,7	0,3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	Sehr häufig	52,5	5,2
Schmerz	Häufig	7,1	0,8
Schüttelfrost	Häufig	5,5	0,0

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit aller Schweregrade	Alle Schweregrade (%) n = 366	Schweregrad ≥ 3 (%) n = 366
Untersuchungen			
Gewichtsabnahme	Sehr häufig	10,1	0,0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	8,5	1,4
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert	Häufig	4,1	0,5

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

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

Neutropenie trat bei 64,2% (235/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf, einschließlich Neutropenie Grad 3–4 bei 49,5% der Patienten. Neutropenie war bei 6,3% (23/366) der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion. Febrile Neutropenie trat bei 6,6% (24/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Febrile Neutropenie war bei 1,9% (7/366) der Patienten der Grund für eine Dosisreduktion.

Anwendung bei Patienten mit reduzierter UGT1A1-Aktivität

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

Diarrhoe

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

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

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, die bis zum Ende des auf die Dosisgabe folgenden Tages gemeldet wurden, traten bei 36,6% (134/366) der mit Sacituzumab Govitecan

behandelten Patienten auf. Überempfindlichkeit Grad 3 und höher trat bei 1,9% (7/366) der mit Sacituzumab Govitecan behandelten Patienten auf. Die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu einem dauerhaften Absetzen von Sacituzumab Govitecan führten, betrug 0,3% (1/366).

Immunogenität

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Sacituzumab Govitecan bindet an Trop-2-exprimierende Krebszellen und wird in die

Zellen internalisiert, woraufhin SN-38 aus einem hydrolysierbaren Linker freigesetzt wird. SN-38 interagiert mit Topoisomerase I und verhindert den Wiederverschluss von durch Topoisomerase I induzierten Einzelstrangbrüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA führt zur Apoptose und zum Zelltod.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg als intravenöse Infusion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus oder eine Behandlung nach Wahl des Arztes (*Treatment of Physician's Choice*, TPC), die entsprechend der Körperoberfläche und gemäß der zugelassenen Produktinformation dosiert wurde, zu erhalten. Die TPC wurde vom Prüfarzt vor der Randomisierung aus einem der folgenden Monotherapie-Regimen bestimmt: Eribulin (n = 139), Capecitabin (n = 33), Gemcitabin (n = 38) oder Vinorelbin (außer in Fällen, in denen der Patient eine Neuropathie ≥ Grad 2 aufwies, n = 52). Patienten mit stabilen Hirnmetastasen (vorbehandelt, nicht fortschreitend, ohne Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krampfanfällen und unter stabiler Kortikosteroid-Dosis seit mindestens 2 Wochen) waren für die Aufnahme

in die Studie geeignet. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung der Hirnmetastasen war nur bei Patienten mit bekannten oder Verdacht auf Hirnmetastasen erforderlich. Patienten mit bekanntem Morbus Gilbert-Meulengracht, nur die Knochen betreffender Erkrankung, mit bekannter instabiler Angina, Myokardinfarkt oder kongestivem Herzversagen in der Vorgeschichte, aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder Perforation des Gastrointestinaltrakts (GI), Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV), aktiver Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion oder Patienten, die innerhalb von 30 Tagen zuvor mit einem Lebendimpfstoff geimpft wurden oder die vorher Irinotecan erhalten hatten, waren von der Studie ausgeschlossen.

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

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

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

Sacituzumab-Govitecan-Gruppe zuvor nur 1 systemische Therapie im Zusammenhang mit Metastasen erhalten.

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

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

Die Ergebnisse einer aktualisierten Wirksamkeitsanalyse (finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021) waren mit der vorab festgelegten Endanalyse konsistent. Das mediane PFS nach BICR unter Sacituzumab Govitecan betrug 4,8 Monate gegenüber 1,7 Monaten unter TPC (HR von 0,41; 95%-KI: 0,33, 0,52). Das mediane OS unter Sacituzumab Govitecan betrug 11,8 Mona-

te gegenüber 6,9 Monaten unter TPC (HR von 0,51; 95%-KI: 0,42, 0,63). Die Kaplan-Meier-Kurven für das aktualisierte PFS nach BICR und OS finden sich in Abbildungen 1 und 2.

Subgruppenanalyse

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

Hirnmetastasen

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

Tabelle 3: Wirksamkeitseindpunkte (Gesamtpopulation) – vorab festgelegte Endanalyse

	Vorab festgelegte Endanalyse (Datenschnitt 11. März 2020)	
	Sacituzumab Govitecan n = 267	Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) n = 262
Progressionsfreies Überleben (PFS)¹		
Anzahl Ereignisse (%)	190 (71,2)	171 (65,3)
Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	4,8 (4,1, 5,8)	1,7 (1,5, 2,5)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,43 (0,35, 0,54)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Todesfälle (%)	179 (67,0)	206 (78,6)
Medianes OS in Monaten (95%-KI)	11,8 (10,5, 13,8)	6,9 (5,9, 7,7)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,51 (0,41, 0,62)	
p-Wert ²	< 0,0001	
Gesamtansprechrate (ORR)		
Anzahl Responder (%)	83 (31)	11 (4)
Odds Ratio (95%-KI)	10,99 (5,66, 21,36)	
p-Wert ³	< 0,0001	
Vollständige Remission, n (%)	10 (4)	2 (1)
Partielle Remission, n (%)	73 (27)	9 (3)
Dauer des Ansprechens (DOR)		
Mediane DOR in Monaten (95%-KI)	6,3 (5,5, 9,0)	3,6 (2,8, n. a.)

1 PFS wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Datum des Todes beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.
 2 Stratifizierter Long-Rank-Test, angepasst für Stratifizierungsfaktoren: Anzahl vorheriger Chemotherapien, Vorhandensein bekannter Hirnmetastasen bei Studieneintritt und Region
 3 Basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test
 KI = Konfidenzintervall
 n. a. = not applicable

Trop-2-Expression

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumpharmakokinetik von Sacituzumab Govitecan und SN-38 wurde in der Studie IMMU-132-05 an einer Population von mTNBC-Patienten untersucht, die Sacituzumab Govitecan als Monotherapie bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Sacituzumab Govitecan und freiem SN-38 sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Verteilung

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

Elimination

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

Biotransformation

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

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

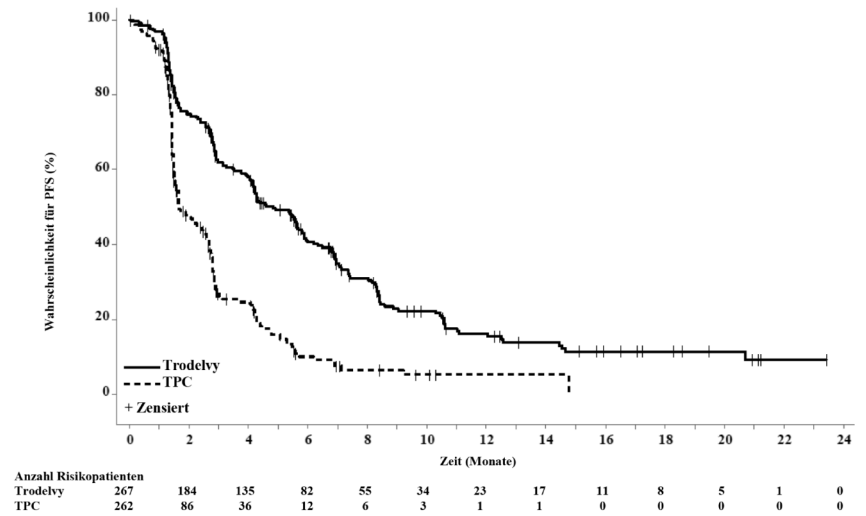


Abbildung 2: Gesamtüberleben (Gesamtpopulation; finaler Datenschnitt vom 25. Februar 2021)

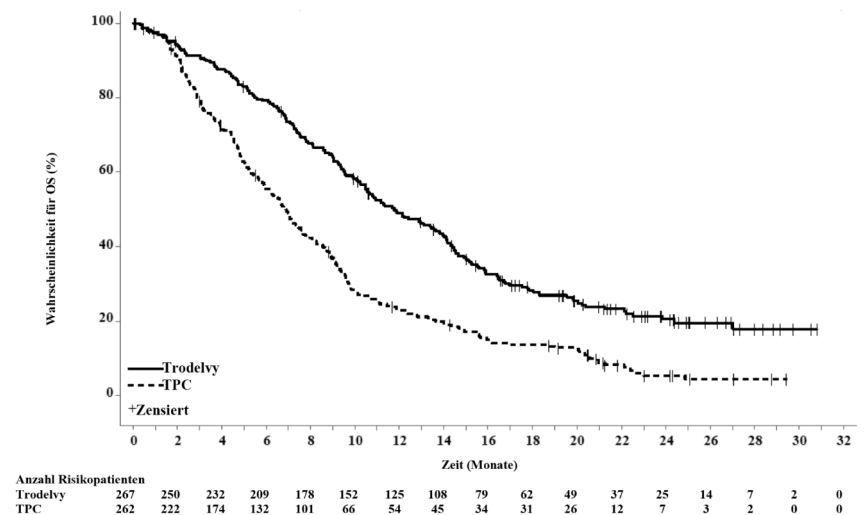


Tabelle 4: Zusammenfassung der mittleren PK-Parameter (CV%) von Sacituzumab Govitecan und freiem SN-38

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

C_{max}: maximale Plasmakonzentration

AUC₀₋₁₆₈: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über einen Zeitraum von 168 Stunden

Leberfunktionsstörung

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Atresie der Ovarialfollikel und Atrophie der vaginalen Epithelzellen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

2-(N-Morpholino)-Ethansulfonsäure (MES)
Polysorbat 80 (E 433)
Trehalose-Dihydrat

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich zur Herstellung der verdünnten Infusionslösung verwendet werden. Der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, kann bis zu 24 Stunden lang vor Licht geschützt im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden, falls er nicht sofort verwendet wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C–8 °C) aufbewahren. Nicht einfrieren.

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Rekonstitution

- Die erforderliche Dosis (mg) von Trodelvy basierend auf dem Körpergewicht des Patienten zu Beginn jedes Behandlungszyklus (oder häufiger, wenn sich das Körpergewicht des Patienten seit der vorherigen Anwendung um mehr als 10 % geändert hat) berechnen.

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

Verdünnung

- Das Volumen der rekonstituierten Lösung berechnen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis gemäß dem Körpergewicht des Patienten zu erhalten.
- Das endgültige Volumen der Infusionslösung bestimmen, das erforderlich ist, um die richtige Dosis in einem Sacituzumab-Govitecan-Konzentrationsbereich von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu verabreichen.
- Das Volumen an 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml), das dem Volumen der erforderlichen rekonstituierten Lösung entspricht, aus dem endgültigen Infusionsbeutel entnehmen und entsorgen.
- Die berechnete Menge der rekonstituierten Lösung mit einer Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen. Etwaige in der/den Durchstechflasche(n) verbleibende Mengen entsorgen.
- Um möglichst wenig Schaumbildung zu verursachen, das erforderliche Volumen an rekonstituierter Lösung langsam in einen Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid, Polypropylen oder Ethylen-Propylen-Copolymer injizieren. Den Inhalt nicht schütteln.
- Falls erforderlich, das Volumen im Infusionsbeutel nach Bedarf mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) anpassen, um eine Konzentration von 1,1 mg/ml bis 3,4 mg/ml zu erhalten (das Gesamtvolumen sollte 500 ml nicht überschreiten). Es sollte ausschließlich 0,9%ige Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml) verwendet werden, da die Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels mit anderen Infusionslösungen nicht ermittelt wurde.
- Für Patienten mit einem Körpergewicht über 170 kg die Trodelvy-Gesamtdosis zu gleichen Teilen auf zwei 500-ml-Infusionsbeutel aufteilen und nacheinander die erste Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden und nachfolgende Infusionen über einen Zeitraum von 1–2 Stunden infundieren.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Infusionsbeutel, der die verdünnte Lösung enthält, bis zu 24 Stunden lang vor Licht geschützt gekühlt bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren. Nach Herausnah-

me aus der Kühlung die verdünnte Lösung innerhalb von 8 Stunden (einschließlich Infusionszeit) bei Raumtemperatur bis 25 °C verabreichen.

Verabreichung

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

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1592/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt