

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ziihera 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas med pulver indeholder 300 mg zanidatamab.

Efter rekonstitution indeholder ét hætteglas 50 mg/ml zanidatamab.

Zanidatamab er et humaniseret (IgG1) bispecifikt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvid lyofiliseret kage.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ziihera som monoterapi er indiceret til behandling af voksne med ikke-resektabel lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-positiv (IHC3+) galdegangskræft, som tidligere er behandlet med mindst én tidligere linje af systemisk behandling (til biomarkør-baseret patientudvælgelse, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Ziihera skal initieres af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med galdegangskræft. Det skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson med tilgængeligt egnet udstyr til genoplivning.

Udvælgelse af patienter

Patienter, som behandles med Ziihera for galdegangskræft, skal have dokumenteret HER2-positiv tumorstatus, hvilket defineres som en score på 3 + med immunhistokemi vurderet med CE-mærket *in vitro*-diagnostisk medicinsk udstyr med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis CE-mærket *in vitro*-diagnostisk udstyr ikke er tilgængeligt, skal der anvendes en alternativ valideret testmetode.

Dosering

Den anbefalede dosis Ziihera er 20 mg/kg, der administreres som en intravenøs infusion hver 2. uge (hver 14. dag) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Se tabel 4 vedrørende infusionens varighed.

Præmedicinering

Præmedicinering skal administreres 30 til 60 minutter før hver infusion for at forebygge en potentiel infusionsrelateret reaktion. Præmedicinering anbefales at omfatte et kortikosteroid, antihistamin og antipyretikum (se pkt. 4.4).

Dosismodifikationer ved dysfunktion af venstre ventrikel

Venstre ventrikels funktion skal vurderes ved baseline og med regelmæssige mellemrum under behandlingen. Anbefalingerne om dosismodifikationer i tilfælde af fald i venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF) er angivet i tabel 1.

Tabel 1. Dosismodifikationer ved dysfunktion af venstre ventrikel

Dysfunktion af venstre ventrikel (se pkt. 4.4)	Sværhedsgrad	Behandlingsmodifikation
	Absolut fald på ≥ 16 % point i LVEF i forhold til baseline før behandling	• Tilbagehold behandlingen i mindst 4 uger. • Gentag LVEF-vurdering inden for 4 uger. • Genoptag behandlingen inden for 4 til 8 uger, hvis LVEF vender tilbage til de normale grænser, og det absolutte fald er ≤ 15 % point fra baseline. • Hvis LVEF ikke er forbedret til inden for 15 % point fra baseline, seponeres permanent.
	LVEF-værdi under 50 % og absolut fald på ≥ 10 % point under baseline før behandling	

Dosismodifikationer ved infusionsrelaterede reaktioner

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner (IRR) kan kræve reduceret infusionshastighed, dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen som beskrevet i tabel 2.

Tabel 2. Modifikationer af dosis og infusionsvarighed ved infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8)	Sværhedsgrad	Behandlingsmodifikation
	Mild (grad 1)	• Reducér infusionshastigheden med 50 %. • Efterfølgende infusioner skal startes ved denne reducerede hastighed. • Infusionshastigheden for efterfølgende infusioner kan øges gradvist til hastigheden før symptomerne, alt efter hvordan det tåles.
	Moderat (grad 2)	• Stop straks infusionen. • Anvend passende behandling. • Genoptag infusionen ved 50 % af den tidligere infusionshastighed, når symptomerne er aftaget. • Infusionshastigheden for efterfølgende infusioner kan øges gradvist til hastigheden før symptomerne, alt efter hvordan det tåles.
	Svær (grad 3)	• Stop straks infusionen. • Anvend straks passende behandling. • Genoptag infusionen ved næste planlagte dosis ved 50 % af den tidligere infusionshastighed, når symptomerne er væk. • Permanent seponering ved tilbagevendende grad 3-symptomer.

	Livstruende (grad 4)	• Stop straks infusionen. • Anvend straks passende behandling. • Permanent seponering.
--	----------------------	--

Dosismodifikationer ved pneumonitis

Håndtering af pneumonitis kan kræve seponering af behandlingen som beskrevet i tabel 3.

Tabel 3. Dosismodifikationer ved pneumonitis

Pneumonitis (se pkt. 4.4)	Sværhedsgrad	Behandlingsmodifikation
	Bekræftet grad ≥ 2	• Permanent seponering.

Manglende doser

Hvis en patient undlader en dosis Ziihera, skal den planlagte dosis administreres hurtigst muligt. Administrationsplanen skal justeres, så der opretholdes et 2 ugers interval mellem doserne.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til 89 ml/min estimeret ved anvendelse af CKD-EPI). Zanidatamab er ikke blevet vurderet hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og patienter med nyresygdom i slutstadiet med eller uden dialyse. Da nyreprocesserne kun har lille indvirkning på clearance af zanidatamab, anbefales dosisjustering imidlertid ikke for patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke forventes nogen forskel i eksponering (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse (ULN) og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin mellem 1 og 1,5 gange ULN og enhver ASAT). Zanidatamab er ikke evalueret hos patienter med moderat (total bilirubin $>$ 1,5 til $\leq$ 3 ULN og enhver ASAT) til svært nedsat (total bilirubin $>$ 3 ULN og enhver ASAT) leverfunktion. Da leverprocesserne kun har lille indvirkning på clearance af zanidatamab, anbefales dosisjustering imidlertid ikke for patienter med nedsat leverfunktion, da der ikke forventes nogen forskel i eksponering (se pkt. 5.2).

Ældre population

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Børn under 18 år blev ikke inkluderet i de kliniske studier. Zanidatamabs sikkerhed, virkning og farmakokinetik er endnu ikke klarlagt hos denne population.

Administration

Ziihera administreres ved intravenøs infusion. Det må ikke administreres ved intravenøs stød- eller som hurtig enkelt bolusinjektion.

Den fortyndede infusionsvæske, opløsning skal have en endelig koncentration på 0,4 til 6 mg/ml zanidatamab.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Tabel 4. Anbefalet varighed af infusion

Dosis	Varighed af infusion
Første og anden	120-150 minutter
Tredje og fjerde	90 minutter, hvis de tidligere infusioner var veltolererede
Efterfølgende	60 minutter, hvis de tidligere infusioner var veltolererede

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Embryoføtal toksicitet, graviditet og kontraception

Som følge af virkningsmekanismen kan zanidatamab medføre fosterskader ved administration til en gravid kvinde. I rapporter efter markedsføringen for andre HER2-rettede antistoffer medførte anvendelse under graviditet tilfælde af oligohydramnios, der viste sig som pulmonal hypoplasia, skeletabnormiteter og dødsfald hos nyfødte (se pkt. 4.6).

Patienterne skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får Ziihera. Der skal udføres en graviditetstest, inden behandlingen påbegyndes, for at udelukke graviditet.

Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ziihera og i 4 måneder efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Dysfunktion af venstre ventrikel

Fald i LVEF er rapporteret ved lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet, herunder zanidatamab. LVEF skal vurderes inden påbegyndelse af Ziihera med ekkokardiogram eller MUGA-scanning (multigated acquisition) og med regelmæssige mellemrum under behandlingen for at sikre, at LVEF ligger inden for normalgrænserne. Hvis LVEF falder og ikke er forbedret, eller er faldet yderligere ved den efterfølgende vurdering, skal Ziihera seponeres som anbefalet i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Zanidatamab er ikke undersøgt hos patienter med en LVEF-værdi inden behandling på < 50 %, myokardieinfarkt i anamnesen eller ustabil angina inden for 6 måneder, troponinniveauer i overensstemmelse med myokardieinfarkt eller klinisk signifikant hjertesygdom, såsom behandlingskrævende ventrikulær arytmi, ukontrolleret hypertension eller symptomatisk kongestivt hjertesvigt i anamnesen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Ziihera kan medføre infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (se pkt. 4.8). Præmedicinering skal administreres inden hver dosis for at reducere risikoen for IRR (se pkt. 4.2).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på IRR under administration og som klinisk indiceret efter fuldførelse af infusionen. Passende nødmedicin og udstyr til behandling af IRR skal være tilgængelig til omgående brug, og IRR skal behandles som anbefalet i tabel 2 (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis er rapporteret ved lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet, herunder Ziihera. Pneumonitis er rapporteret hos 0,4 % af 233 patienter behandlet med Ziihera 20 mg/kg intravenøst som enkeltstof i kliniske studier. Patienter skal monitoreres for tegn og symptomer på pneumonitis. I tilfælde af bekræftet grad ≥ 2 pneumonitis skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 0,63 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas, hvilket svarer til 0,105 mg/ml. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier, der vurderer zanidatamabs interaktionspotentiale med andre lægemidler. Zanidatamab er et antistof, der ikke forventes at påvirke cytochrom P450-enzymet. Zanidatamab er ikke kendt for at være målrettet mod mekanismer, der er relateret til proinflammatoriske cytokiner, eller nogen anden mekanisme, der er relateret til proinflammatoriske cytokiner, som kan påvirke farmakokinetikken for samtidige lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

For at udelukke graviditet, skal kvinder i den fertile alder have foretaget en graviditetstest, inden behandling med Ziihera igangsættes.

Som følge af virkningsmekanismen kan zanidatamab medføre embryoføtale skader ved administration under graviditeten. Kvindelige patienter skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ziihera og i 4 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Som følge af virkningsmekanismen kan zanidatamab medføre fosterskader ved administration til en gravid kvinde. Der er ingen data for mennesker eller dyr om brugen af zanidatamab under graviditet. I rapporter efter markedsføringen for andre HER2-rettede antistoffer medførte anvendelse under graviditet tilfælde af oligohydramnios, der viste sig som pulmonal hypoplasi, skeletabnormiteter og dødsfald hos nyfødte. Anvendelse af Ziihera anbefales ikke under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Patienterne bør informeres om de potentielle risici for fosteret.

Kvinder, som får Ziihera under graviditeten eller inden for 4 måneder før undfangelse, skal monitoreres for oligohydramnios. Hvis der opstår oligohydramnios, bør der udføres passende fosterundersøgelser for gestationsalderen i overensstemmelse med lokal standardbehandling.

Amning

Det er ukendt, om zanidatamab udskilles i human mælk, eller hvilken indvirkning det har på det ammede barn eller mælkeproduktionen.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved Ziihera for moderen. Denne overvejelse skal også tage hensyn til udvaskningsperioden på 4 måneder (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med zanidatamab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zanidatamab påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed har været rapporteret ved brug af Ziihera. Patienterne skal derfor rådes til at udvise forsigtighed ved kørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedspopulation for Ziihera afspejler eksponering hos 233 patienter, som fik administreret Ziihera 20 mg/kg intravenøst som enkeltstof i to enkeltarmede studier. Ud af 233 patienter, som fik Ziihera, blev 39 % eksponeret i 6 måneder eller længere, og 17 % blev eksponeret i mere end et år.

I de samlede data blev der observeret alvorlige bivirkninger hos 8,2 % af patienterne. De hyppigste alvorlige bivirkninger var diarré (1,7 %) og træthed (1,3 %).

De mest almindelige bivirkninger, som blev observeret i de samlede data, var diarré (48,5 %), infusionsrelateret reaktion (30,5 %), træthed (26,2 %), anæmi (21,9 %) og udslæt (21,5 %).

Sikkerheden af Ziihera hos voksne patienter med galdegangskræft (N=87) blev evalueret i Studie 203, et åbent multicenterstudie med flere kohorter.

I Studie 203 (N=87) forekom der alvorlige bivirkninger hos 16,1 % af patienterne. Den hyppigste alvorlige bivirkning var diarré (2,3 %), træthed (2,3 %) og forhøjet alaninaminotransferase (2,3 %).

De mest almindelige bivirkninger i Studie 203 (N=87) var diarré (46 %), infusionsrelateret reaktion (33,3 %), abdominalsmerter (26,4 %), anæmi (25,3 %) og træthed (24,1 %).

Bivirkninger i tabelform

Medmindre andet er angivet, er hyppighederne af bivirkninger baseret på bivirkningshyppigheder uanset årsag identificeret hos 233 patienter, der var eksponeret for Ziihera 20 mg/kg, som blev administreret intravenøst som enkeltstof i to enkeltarmede studier.

Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkningerne præsenteres efter faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

Tabel 5. Bivirkninger hos patienter, der fik Ziihera som monoterapi, rapporteret i den samlede sikkerhedspopulation (N=233)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi*
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
Hjerte	Almindelig	Nedsat ejektionsfraktion*
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré*
		Abdominalsmerter ^a
		Kvalme
		Opkastning
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase*
		Forhøjet aspartataminotransferase*
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt ^b
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed ^c

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Meget almindelig	Infusionsrelateret reaktion*
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Pneumonitis

^a Abdominal smerter omfatter abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter

^b Udslæt omfatter akneform dermatitis, udslæt, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt og urticaria.

^c Træthed omfatter asteni, træthed og utilpashed.

* Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger i den samlede sikkerhedspopulation (N=233)

Diarré

Diarré blev rapporteret hos 48,5 % af de patienter, som fik Ziihera. Forekomsten af rapporterede grad 3-bivirkninger hos patienter var 5,2 %, og der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 4 og grad 5. Mediantid til indtræden var 10 dage, og mediantid til resolution var 3 dage. Dosis af Ziihera blev reduceret på grund af diarré hos 1,3 % af patienterne og blev tilbageholdt eller forsinket hos 2,6 % af patienterne. Der var ingen tilfælde, hvor behandlingen blev seponeret på grund af diarré.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) blev rapporteret hos 30,5 % af de patienter, som fik Ziihera. Forekomsten af rapporterede grad 3-bivirkninger hos patienter var 0,4 %, og der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 4 og grad 5. Mediantiden til hændelsens indtræden var 1 dag, og mediantid til resolution var 1 dag. Ziihera-infusionen blev afbrudt hos 25,3 % af patienterne og seponeret hos 0,4 % af patienterne på grund af IRR (se pkt. 4.4).

Anæmi

Anæmi blev rapporteret hos 21,9 % af de patienter, som fik Ziihera. Forekomsten af rapporterede grad 3-bivirkninger hos patienter var 9,9 %, grad 4 var 0,4 %, og der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 5. Mediantid til indtræden var 42 dage, og mediantid til resolution var 14 dage. Ziihera-infusion blev tilbageholdt eller forsinket hos 0,4 % af patienterne, og der blev ikke foretaget andre handlinger med Ziihera på grund af anæmi.

Forhøjet ALAT

Forhøjet ALAT blev rapporteret hos 12,4 % af de patienter, som fik Ziihera. Forekomsten af rapporterede grad 3-bivirkninger hos patienter var 1,7 %, grad 4 var 0,4 %, og der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 5. Mediantid til indtræden var 78 dage, og mediantid til resolution var 16 dage. Ziihera-infusion blev tilbageholdt eller forsinket hos 7 patienter (3 %), og der blev ikke foretaget andre handlinger med Ziihera på grund af forhøjet ALAT.

Forhøjet ASAT

Forhøjet ASAT blev rapporteret hos 11,6 % af de patienter, som fik Ziihera. Forekomsten af rapporterede grad 3-bivirkninger hos patienter var 1,3 %, grad 4 var 0,9 %, og der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 5. Mediantid til indtræden var 87 dage, og mediantid til resolution var 15 dage. Dosis af Ziihera blev tilbageholdt eller forsinket hos 6 patienter (2,6 %), og der blev ikke foretaget andre handlinger med Ziihera på grund af forhøjet ASAT.

Dysfunktion af venstre ventrikel

Fald i LVEF er rapporteret ved lægemidler, der blokerer HER2-aktivitet, herunder Ziihera. Der blev observeret tolv hændelser med nedsat LVEF hos 10 patienter (4,3 %), og den ene af disse hændelser blev betragtet som alvorlig. Forekomsten af rapporterede grad 3-hændelser hos patienter var 1,3 %, og der blev ikke observeret nogen hændelser af grad 4 og grad 5. Mediantid til indtræden var 171 dage, og mediantid til resolution var 27 dage. Dosis af Ziihera blev reduceret hos 1 patient (0,4 %), blev tilbageholdt eller forsinket hos 5 patienter (2,1 %), og blev seponeret hos 2 patienter (0,9 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den maksimalt tolererede dosis zanidatamab er ikke fastlagt. I kliniske studier har den maksimale testede dosis været 30 mg/kg. I tilfælde af overdosering skal patienterne monitoreres nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal indledes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, Human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-hæmmere, ATC-kode: L01FD07

Virkningsmekanisme

Zanidatamab er et dobbelt HER2-rettet bispecifikt antistof, der samtidig binder de ekstracellulære domæner 2 og 4 på separate HER2-monomerer (binding i trans). Binding af zanidatamab med HER2 resulterer i internalisering, hvilket fører til en reduktion af receptoren på celleoverfladen. Zanidatamab inducerer komplementafhængig cytotoxicitet (CDC), antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (ADCC) og antistofafhængig cellulær fagocytose (ADCP). Disse mekanismer medfører hæmning af tumurvækst og tumorcelledød.

Immunogenicitet

Den observerede forekomst af antistoffer mod lægemidlet er meget afhængig af analysens sensitivitet og specificitet. Forskelle i analysemetoder udelukker betydningsfulde sammenligninger mellem forekomsten af antistoffer mod lægemidlet (ADA) i studierne beskrevet nedenfor og forekomsten af ADA i andre studier.

ADA blev sjældent registreret. Zanidatamab er kategoriseret som et lavrisikomolekyle med hensyn til fremkaldelse af et immunrespons på grundlag af vurdering af immunogenicitetsrisikofaktorerne og den lave forekomst af ADA'er observeret til dato på tværs af de kliniske studier (1,6 % [3 ud af 183 evaluerbare deltagere] og 1,2 % [1 ud af 85 evaluerbare deltagere] i henholdsvis Studie 101 og Studie 203). Der blev ikke set tegn på ADA-påvirkning af farmakokinetik, virkning eller sikkerhed, men data er stadig begrænsede.

Hjerteelektrofysiologi

Forholdet mellem tidsmatchede zanidatamab-koncentrationer i serum og Δ QTcF-målinger blev evalueret på baggrund af data indhentet under behandling med zanidatamab fra deltagere i Studie 101. Datasættet for C-QT-analysen omfattede målinger af QTcF fra 179 ud af de 192 deltagere, som deltog i Studie 101. Zanidatamab havde ingen indvirkning på QTc-intervallet, og der var intet forhold mellem zanidatamab-eksponering og ændringen i QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ziiheras virkning blev evalueret i Kohorte 1 (N=62) i ZWI-ZW25-203 (Studie 203), et åbent enkeltarmet multicenterstudie, der inkluderede patienter med lokalt fremskreden ikke-resektabel eller metastatisk galdegangskræft, som havde fået mindst ét tidligere gemcitabin-holdigt systemisk kemoterapiregime mod fremskreden sygdom, og som havde oplevet sygdomsprogression efter eller udviklet intolerance mod den seneste tidligere behandling, og hvis tumor var testet HER2-positiv (IHC 3+).

Patienterne fik Ziihera hver 2. uge i en dosis på 20 mg/kg intravenøst. Det blev administreret indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. De vigtigste virkningsmål var bekræftet objektiv responsrate (cORR) og varighed af respons (DoR) bestemt ved en uafhængig central vurdering (ICR) ifølge RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

Medianalderen var 64 år (interval: 38 til 79 år), 47 % af patienterne var 65 år eller ældre, 55 % var kvinder, 61 % var asiatiske, 31 % var hvide. Alle patienter havde et baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funktionsniveau på 0 (32 %) eller 1 (68 %).

53 procent af patienterne havde galdeblærekræft, 27 % havde intrahepatisk kolangiokarcinom, og 19 % havde ekstrahepatisk kolangiokarcinom. 40 procent af patienterne havde modtaget mere end én tidligere behandlingslinje for metastatisk eller lokalt fremskreden sygdom. De mest almindeligt modtagne tidligere behandlinger, bortset fra gemcitabin, omfattede: cisplatin (76 %), oxaliplatin (16 %), 5-fluoruracil (39 %) og PD-1- eller PD-L1-hæmmer (26 %). Median samlet overlevelse (OS) i IHC3+-populationen var 18,1 måneder (95 % CI: 12,2; 22,9). Medianvarigheden af opfølgning på studiet i IHC3+-populationen var 34,0 måneder.

Virkningsresultaterne er sammenfattet i tabel 6.

Tabel 6. Virkningsresultater i Studie 203

Virkningsparameter*	N=62
Bekræftet objektiv responsrate (cORR)	
n	32
% (95 % CI)	51,6 (38,6; 64,5)
Komplet respons, n (%)	3 (4,8)
Delvist respons, n (%)	29 (46,8)
Varighed af respons (DoR)	N=32
Median †, måneder (95 % CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Vurderet ved uafhængig central vurdering

†Baseret på Kaplan-Meier-estimat

LPLV = Sidste patient sidste besøg 11. juli 2024

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Zihera i alle undergrupper af den pædiatriske population ved galdegangskræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget markedsføringstilladelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Zanidatamabs farmakokinetik udviste ikke-lineær kinetik med hurtigere clearance (CL) ved lave doser, der varierede fra 5 til 30 mg/kg. Efter første dosis var den geometriske middelværdi for zanidatamab C_{max} dosisproportional med stigende doser, mens total systemisk eksponering ($AUC_{0-\infty}$) var større end dosisproportional med stigende doser. Den geometriske middelværdi for akkumuleringsindekserne, baseret på C_{trough} ved *steady state*, var ca. 2,7 for dosisniveauet på 20 mg/kg zanidatamab én gang hver 2. uge. Den observerede zanidatamab-eksponering og farmakokinetiske parametre efter første administration i den første cyklus og *steady state*, baseret på det tilgængelige prøveskema, er beskrevet i tabel 7.

Farmakokinetikken for zanidatamab efter intravenøs infusion til deltagere med kræftformer, der udtrykker HER2, blev evalueret i en populationsfarmakokinetisk modelanalyse af 279 deltagere. Ud fra den populationsfarmakokinetiske analyse blev det forudsagt, at deltagere med galdegangskræft havde en typisk CL på 0,0115 l/t, en typisk V_c på 3,51 l, en typisk V_p på 3,95 l og en estimeret $t_{1/2}$ på ca. 21 dage. På baggrund af den estimerede $t_{1/2}$, ville det tage ca. 3,5 måneder (dvs. 5 gange halveringstid) at nå *steady state* efter flere dosisadministrationer af zanidatamab.

Tabel 7. Studie 203: Farmakokinetiske parametre (geometrisk middelværdi [procentdel af variationskoefficient]) for zanidatamab efter den første administration af zanidatamab ved 20 mg/kg Q2W i cyklus 1 og steady state for patienter med galdegangskræft

Cyklus	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dage*µg/ml)
Cyklus 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2.280 (22,7)
Cyklus 4 eller senere (steady state) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3.980 (22,5)

Forkortelser: AUC_{0-tau} = areal under kurven i dosisintervallet, C_{max} = maksimal koncentration, C_{trough} = dalkoncentration, Q2W = én gang hver 2. uge

Bemærk: Cyklus 1 og cyklus 4 kaldes henholdsvis "første dosis" og "steady state", disse termer kan bruges synonymt.

Absorption

Ziihera administreres som en intravenøs infusion.

Fordeling

Efter intravenøs dosering gennemgår zanidatamab bifasisk elimination fra kredsløbet. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev det forudsagt, at deltagere med HER2-amplificeret galdegangskræft havde en typisk V_c på 3,51 l og en typisk V_p på 3,95 l.

Elimination

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev det forudsagt, at deltagere med galdegangskræft havde en typisk CL på 0,0115 l/t og en estimeret t_{1/2} på ca. 21 dage for zanidatamab administreret som 20 mg/kg hver 2. uge ved *steady state*.

Specifikke populationer

På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for zanidatamab baseret på alder (24 til 88 år), køn, race (hvid, sort, asiatisk), og legemsvægt (35,4 kg til 128 kg).

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for zanidatamab baseret på let og moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til 89 ml/min estimeret ved brug af CKD-EPI). Farmakokinetikken for zanidatamab hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet med eller uden hæmodialyse er ukendt. Men da IgG-monoklonale antistoffer ikke primært elimineres via nyrerne, forventes en ændring i nyrefunktionen ikke at påvirke zanidatamab-eksponeringen.

Nedsat leverfunktion

På baggrund af en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for zanidatamab baseret på let nedsat leverfunktion (total bilirubin ≤ øvre normalgrænse (ULN) og ASAT > ULN eller total bilirubin mellem 1 og 1,5 gange ULN og enhver ASAT). Farmakokinetikken for zanidatamab hos patienter med moderat (total bilirubin > 1,5 til ≤ 3 ULN og enhver ASAT) eller svært nedsat leverfunktion (total bilirubin > 3 ULN og enhver ASAT) er ukendt. Men da IgG-monoklonale antistoffer ikke primært elimineres via leveren, forventes en ændring i leverfunktionen ikke at påvirke zanidatamab-eksponeringen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke udført studier, der vurderer det karcinogene potentiale af zanidatamab.

Genotoksicitet

Der er ikke udført studier, der vurderer det mutagene potentiale af zanidatamab.

Toksicitet efter gentagne doser

Zanidatamab blev generelt tolereret godt i et 13-ugers studie af toksicitet efter gentagne doser hos cynomolgus-aber, som blev doseret én gang ugentligt (intravenøst) ved dosisniveauer, der giver eksponeringsmarginer op til mindst 10 gange eksponeringen hos mennesker. Der blev observeret ikke-alvorlig, forbigående, ikke-dosisafhængig behandlingsrelateret blød eller vandig fæces ved klinisk relevant eksponering. Hos nogle, men ikke alle dyr, korrelerede blød eller vandig fæces med ikke-alvorlige ændringer i blodureanitrogen og albuminniveauer i blodet. Fra dag 22 blev BUN generelt øget (op til 45 %), og albuminniveauerne havde en tendens til at være nedsatte (op til 12 %) i hele doseringsfasen. Disse værdier var imidlertid ikke dosisrelaterede og forblev inden for historiske kontrolintervaller.

Udviklings- og reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med zanidatamab. Det er imidlertid observeret, at antistoffer, der binder sig til HER2, medfører alvorlig embryoføtal toksicitet.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med zanidatamab. I et 13-ugers studie af toksicitet efter gentagne doser hos cynomolgus-aber, som blev doseret én gang dagligt (intravenøst) ved dosisniveauer, der resulterede i eksponeringsmarginer op til mindst 10 gange eksponeringen hos mennesker, havde zanidatamab ingen indvirkning på reproduktionsorganerne hos hanner og hunner ved evaluering via organvægt og histopatologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 20 (E432)

Dinatriumsuccinat

Succinsyre (E363)

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for rekonstitueret opløsning er blevet påvist i op til 6 timer ved stuetemperatur (18 °C til 24 °C) og op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar og bør ikke overstige 4 timer ved stuetemperatur (18 °C til 24 °C) eller i køleskab (2 °C til 8 °C).

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for den fortyndede opløsning er blevet påvist i op til 24 timer ved stuetemperatur (18 °C til 24 °C) og ved 2 °C til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser under anvendelse brugerens ansvar og bør ikke overstige 12 timer

ved stuetemperatur (18 °C til 24 °C) eller 24 timer i køleskab ved 2 °C til 8 °C. Disse opbevaringstider begynder fra rekonstitutionstidspunktet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml type I-hætteglas af glas med en klorbutylprop og engangslåg.

Hver pakning indeholder enten 1 hætteglas eller 2 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ziihera skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker og efterfølgende fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose til infusion.

Der skal anvendes aseptisk teknik til rekonstitution og fortynding af Ziihera.

Rekonstitution

- Beregn den anbefalede dosis Ziihera på baggrund af patientens vægt for at fastslå antallet af hætteglas, der er brug for.
- Tag hætteglasset/hætteglassene ud af køleskabet, og lad dem opnå stuetemperatur.
- Rekonstituer hvert hætteglas med 5,7 ml sterilt vand til injektionsvæsker, så der opnås en koncentration på 50 mg/ml i et ekstraherbart volumen på 6 ml.
- Sving forsigtigt hætteglasset, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke omrystes. Rekonstitutionen bør ikke tage længere end 10 minutter.
- Lad det rekonstituerede hætteglas sætte sig, så boblerne kan sprede sig.
- Inspicér den rekonstituerede opløsning visuelt for partikler og misfarvning. Det rekonstituerede produkt skal være en farveløs til lysegul, klar til let opaliserende opløsning, der i det væsentlige er fri for partikler. Kassér det rekonstituerede hætteglas, hvis der observeres misfarvning eller partikler.

Fortynding

- Træk det nødvendige volumen ud til den beregnede dosis fra hvert hætteglas.
- Tilsæt langsomt det nødvendige dosisvolumen til en infusionspose af passende størrelse indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose til infusion. Den endelige koncentration af den fortyndede opløsning skal være mellem 0,4 mg/ml og 6 mg/ml.
- Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende posen op og ned. Må ikke omrystes.
- Infusionsvæsken skal være en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler. Hvis der observeres partikler eller misfarvning, skal opløsningen kasseres.
- Der er påvist forlidelighed med materialer til intravenøs administration og den fortyndede Ziihera-opløsning i følgende materialer:
 - Intravenøs pose: polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO), ethylvinylacetat (EVA), polypropylen (PP) og ethylenpropylencopolymer.
 - Infusionsæt: polyvinylchlorid/di (2-ethylhexyl) phthalat (PVC/DEHP), polyurethan (PUR), polyethylen-foret (PE-foret) acrylonitril-butadien-styren (ABS).

- Inline-filtre: polyethersulfon-opløsningsfilter (PES), polyvinylidenfluorid-luftfilter (PVDF).
- Overførselsanordninger med lukket system: acrylonitril-butadien-styren (ABS), acrylcopolymer, polycarbonat (PC), polyisopren (PI), polyesterpolypropylen (PP), polytetrafluorethylen (PTFE), silikone og rustfrit stål (SS).

Administration

- Ziihera administreres som en intravenøs infusion med et 0,2 eller 0,22 mikron filter.
- Ziihera må ikke administreres samtidig med andre intravenøse lægemidler gennem samme intravenøse slange.

Bortskaffelse

Ziihera hætteglas er kun til engangsbrug.

Eventuelle rester af den rekonstituerede opløsning, der ikke bliver brugt, skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1931/001
EU/1/25/1931/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT
UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

WuXi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu
Wuxi, 214092, Kina

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSÆDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte zanidatamabs virkning og sikkerhed til behandling af voksne med ikke-resektabel lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-positiv galdegangskræft, som tidligere er behandlet med mindst én tidligere linje af systemisk behandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af det igangværende åbne, randomiserede kliniske fase III-studie JZP598-302 af zanidatamab plus standardbehandling versus standardbehandling alene til fremskreden HER2-positiv galdegangskræft.	30. september 2029

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ziihera 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
zanidatamab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 300 mg zanidatamab.

Efter rekonstitution indeholder ét hætteglas med 6 ml opløsning 50 mg/ml zanidatamab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: polysorbat 20 (E432), dinatriumsuccinat, succinsyre (E363), saccharose og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas

2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1931/001
EU/1/25/1931/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ziihera 300 mg pulver til koncentrat
zanidatamab

2. ADMINISTRATIONSMETODE

I.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ziihera 300 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning zanidatamab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Ziihera
3. Sådan vil du få Ziihera
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Sådan virker Ziihera

Ziihera er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof zanidatamab. Zanidatamab er et bispecifikt antistof, der binder sig til et specifikt protein eller antigener på kræftceller. Det genkender og binder sig til et protein, der kaldes human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 findes i store mængder på overfladen af nogle kræftceller, hvor det stimulerer deres vækst. Når zanidatamab binder sig til HER2 på kræftceller, gør det væksten af kræftcellerne langsommere eller stopper væksten og kan slå kræftcellerne ihjel.

Hvad Ziihera anvendes til

Ziihera anvendes til voksne med galdegangskræft, en kræftform i de strukturer, der lagrer og transporterer galde. Det anvendes, når kræften:

- har høje niveauer af HER2-proteinet på sin overflade (også kendt som "HER2-positiv")
- ikke kan fjernes ved en operation (ikke-resektabel) og har spredt sig til nærliggende væv (lokalt fremskreden) eller til andre dele af kroppen (metastaser) og
- er vendt tilbage eller forværret efter tidligere kemoterapibehandling.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Ziihera

Du må ikke få Ziihera

- hvis du er allergisk over for zanidatamab eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Hvis du er i tvivl, om du er allergisk, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken, inden du får Ziihera.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Ziihera eller under behandlingen, hvis du får nogen af følgende symptomer før eller under behandlingen med Ziihera:

- åndenød
- hoste
- træthed
- hævede ankler eller ben
- uregelmæssigt hjerteslag (puls)
- pludselig vægtøgning
- svimmelhed eller
- bevidstløshed.

Dette kan være symptomer på fald i venstre ventrikels ejektionsfraktion, en tilstand hvor dit hjerte ikke kan pumpe blodet godt nok rundt. Lægen vil kontrollere din hjertefunktion, før du starter behandlingen med Ziihera. Se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger" for flere oplysninger om tegn på hjerteproblemer, som du skal være opmærksom på.

Reaktioner på infusionen

Ziihera gives via et drop i en vene (intravenøs infusion). Der kan forekomme reaktioner på infusionen. Lægen eller sygeplejersken vil efter behov overvåge dig for bivirkninger under og efter din infusion. Hvis du får en alvorlig reaktion, kan lægen stoppe behandlingen med Ziihera. Se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger" for flere oplysninger om infusionsreaktioner, som du skal være opmærksom på under og efter infusionen.

Børn og unge

Ziihera anbefales ikke til børn og unge. Det er ikke testet i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ziihera

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet og amning

Inden du starter behandlingen, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Ziihera kan skade det ufødte barn. Din læge vil rådgive dig om den risiko, du udsætter dit barn for, hvis du tager Ziihera, mens du er gravid eller ammer. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention under behandlingen og i 4 måneder efter ophør af behandlingen med Ziihera. Tal med lægen om den bedste prævention for dig. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid under behandlingen med Ziihera eller i de første 4 måneder efter behandlingens ophør.

Det vides ikke, om Ziihera overføres til modermælken. Spørg din læge, om du kan amme under behandlingen med Ziihera og i 4 måneder efter behandlingen, da det kan være skadeligt for barnet. Din læge vil overveje fordelene ved amning for dit barn og fordelene for dig ved at tage dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig træt, når du har fået Ziihera. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, bruge værktøj eller betjene maskiner.

Ziihera indeholder natrium

Ziihera indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Ziihera indeholder polysorbat 20

Ziihera indeholder 0,63 mg polysorbat 20 i hvert hætteglas, hvilket svarer til 0,105 mg/ml.

Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har kendte allergier.

3. Sådan vil du få Ziihera

Du vil få Ziihera af en læge eller sygeplejerske på et hospital eller på en klinik.

- Du får det via et drop i en vene (intravenøs infusion) én gang hver 2. uge.
- Mængden af lægemiddel, du får, afhænger af din vægt og vil blive beregnet af lægen.
- Infusionens varighed kan være forskellig fra den første dosis og til senere doser, afhængigt af hvor godt du tåler at få infusionerne.
- Antallet af infusioner, du vil få, afhænger af:
 - hvordan din sygdom reagerer på behandlingen
 - hvor godt du tåler behandlingen.
- Før hver infusion kan lægen eller sygeplejersken give dig noget medicin, der hjælper med at forebygge reaktioner på infusionen. Dette kan omfatte antihistaminer (medicin, der reducerer allergiske reaktioner), kortikosteroider (medicin, der behandler smerter og inflammation) og antipyretika (medicin, der nedsætter feber), og du vil få dette 30-60 minutter, før du begynder at få infusionen.

Hvis du går glip af en aftale

Hvis du glemmer eller går glip af din aftale om at få Ziihera, skal du hurtigst muligt lave en ny aftale med lægen eller sygeplejersken.

Hvis du holder op med at få Ziihera

Du må ikke stoppe behandlingen med dette lægemiddel uden først at tale med lægen. Det er vigtigt, at du får alle de infusioner, som dit behandlingsteam har anbefalet.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl det til lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i indlægssedlen.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl det straks til en læge eller sygeplejerske, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Reaktioner på infusionen. Reaktionerne kan enten være milde eller mere alvorlige. Symptomerne kan omfatte kvalme, feber, kulderystelser, træthed, hovedpine, appetitløshed, smerter i led og muskler samt hedeure.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Nedsat ejektionsfraktion. Dette lægemiddel kan forårsage hjerteproblemer, der nedsætter dit hjertes evne til at pumpe blodet rundt. Symptomer på dette omfatter åndenød, hoste, træthed, hævede ankler eller ben, uregelmæssigt hjerteslag (puls), pludselig vægtøgning, svimmelhed eller bevidstløshed.

Andre bivirkninger

Hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger kan variere alt efter din dosis. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever noget af følgende:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- diarré
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- træthed
- nedsat appetit
- udslæt
- lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi), som kan ses i blodprøver
- unormal leverfunktion, som kan ses i blodprøver

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- symptomer i brystet såsom tør hoste eller åndenød (pneumonitis)

Hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger efter behandling med Ziihera, skal du straks tale med lægen og fortælle, at du er i behandling med Ziihera.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Ziihera bliver opbevaret af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken, hvor du får din behandling. Nedenstående oplysninger er rettet til sundhedspersoner.

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Ziihera efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Den fortyndede opløsning skal anvendes straks efter klargøring.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ziihera indeholder

- Aktivt stof: zanidatamab.
- Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 300 mg zanidatamab. Efter rekonstitution indeholder ét hætteglas med 6 ml opløsning 50 mg/ml zanidatamab.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E432), dinatriumsuccinat, succinsyre (E363), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Ziihera er et hvidt lyofiliseret pulver, der leveres i et hætteglas af glas med prop og engangslåg.

Én karton indeholder 1 eller 2 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.