

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ziihera 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως περιέχει 300 mg ζανιδατάμπη.

Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο περιέχει 50 mg/ml ζανιδατάμπη.

Η ζανιδατάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο (IgG1) διειδικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Λευκή λυοφιλοποιημένη πάστα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ziihera ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2 θετικό (IHC3+) καρκίνο της χοληφόρου οδού (BTC) που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με τουλάχιστον μία γραμμή συστηματικής θεραπείας (για επιλογή ασθενών με βάση βιοδείκτες, βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη χορήγησης του Ziihera πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με καρκίνο της χοληφόρου οδού. Πρέπει να χορηγείται από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας, με διαθέσιμο κατάλληλο εξοπλισμό ανάνηψης.

Επιλογή ασθενών

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ziihera για BTC θα πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κατάσταση HER2 θετικού όγκου που ορίζεται ως βαθμολογία 3+ με ανοσοϊστοχημεία (IHC) που αξιολογείται με *in vitro* διαγνωστικό (IVD) ιατροτεχνολογικό προϊόν με σήμανση CE αντίστοιχου προβλεπόμενου σκοπού. Εάν δεν είναι διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμή.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Ziihera είναι 20 mg/kg, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες (κάθε 14 ημέρες) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Για τη διάρκεια της έγχυσης, βλ. τον Πίνακα 4.

Προκαταρτικές αγωγές

Η προκαταρτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται 30 έως 60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση για να αποτραπεί πιθανή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η προκαταρτική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά και αντιπυρετικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογικές τροποποιήσεις για δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας θα πρέπει να αξιολογηθεί κατά την έναρξη και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι συστάσεις για δοσολογικές τροποποιήσεις σε περίπτωση μείωσης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) υποδεικνύονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δοσολογικές τροποποιήσεις για δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (βλ. παράγραφο 4.4)	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
	Απόλυτη μείωση $\geq 16\%$ μονάδων του LVEF από την αρχική τιμή πριν από τη θεραπεία	• Διακόψτε τη χορήγηση της θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 4 εβδομάδων. • Επαναλάβετε τη θεραπεία εντός 4 έως 8 εβδομάδων, εφόσον το LVEF επιστρέψει στα φυσιολογικά όρια και η απόλυτη μείωση είναι $\leq 15\%$ μονάδες από την αρχική τιμή. • Εάν το LVEF δεν ανακάμψει εντός 15% μονάδων από την αρχική τιμή, διακόψτε οριστικά.
	Τιμή LVEF κάτω από 50% και απόλυτη μείωση $\geq 10\%$ μονάδων κάτω από την αρχική τιμή πριν από τη θεραπεία	

Δοσολογικές τροποποιήσεις για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Η διαχείριση των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) μπορεί να απαιτεί μειωμένο ρυθμό έγχυσης, διακοπή της δόσης ή διακοπή της θεραπείας, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Τροποποιήσεις δόσης και διάρκειας έγχυσης για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
	Ήπια (Βαθμού 1)	• Μειώστε τον ρυθμό έγχυσης κατά 50%. • Οι επόμενες εγχύσεις θα πρέπει να ξεκινούν με αυτόν τον μειωμένο ρυθμό. • Ο ρυθμός έγχυσης για τις επόμενες εγχύσεις μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στον ρυθμό που χρησιμοποιούταν πριν από τα συμπτώματα, αναλόγως της ανοχής.
	Μέτρια (Βαθμού 2)	• Διακόψτε την έγχυση αμέσως. • Αντιμετωπίστε με κατάλληλη θεραπεία. • Συνεχίστε την έγχυση στο 50% του προηγούμενου ρυθμού έγχυσης μόλις υποχωρήσουν τα συμπτώματα. • Ο ρυθμός έγχυσης για τις επόμενες εγχύσεις μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στον ρυθμό που χρησιμοποιούταν πριν από τα συμπτώματα, αναλόγως της ανοχής.
	Σοβαρή (Βαθμού 3)	• Διακόψτε την έγχυση αμέσως.

		• Αντιμετωπίστε άμεσα με κατάλληλη θεραπεία. • Συνεχίστε την έγχυση με την επόμενη προγραμματισμένη δόση στο 50% του προηγούμενου ρυθμού έγχυσης μόλις υποχωρήσουν τα συμπτώματα. • Διακόψτε οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστούν υποτροπιάζοντα συμπτώματα Βαθμού 3.
	Απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4)	• Διακόψτε την έγχυση αμέσως. • Αντιμετωπίστε άμεσα με κατάλληλη θεραπεία. • Διακόψτε μόνιμα.

Τροποποιήσεις δόσης για πνευμονίτιδα

Η διαχείριση της πνευμονίτιδας μπορεί να απαιτεί τη διακοπή της θεραπείας όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Τροποποίηση δόσης για πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)	Σοβαρότητα	Τροποποίηση θεραπείας
	Επιβεβαιωμένος Βαθμός ≥ 2	• Μόνιμη διακοπή.

Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση του Zihera, η προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Το χρονοδιάγραμμα της χορήγησης θα πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να διατηρηθεί ένα διάστημα 2 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 89 ml/min που υπολογίζεται με την εξίσωση CKD-EPI). Η ζανιδατάμπη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται ή όχι σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, λόγω ήσσονος συμμετοχής των νεφρικών διεργασιών στην κάθαρση της ζανιδατάμπης, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς δεν αναμένεται διαφορά στην έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $\leq$ ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) και AST $>$ ULN ή ολική χολερυθρίνη 1 με 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η ζανιδατάμπη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως ≤ 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) έως σοβαρή (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, λόγω ήσσονος συμμετοχής των ηπατικών διεργασιών στην κάθαρση της ζανιδατάμπης, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, καθώς δεν αναμένεται διαφορά στην έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά κάτω των 18 ετών δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Ziihera χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Δεν πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια ώθηση (push) ή ως ταχεία εφάπαξ ένεση bolus.

Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να έχει τελική συγκέντρωση 0,4 έως 6 mg/ml ζανιδατάμπης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Πίνακας 4. Συνιστώμενες διάρκειες έγχυσης

Δόση	Διάρκεια έγχυσης
Πρώτη και δεύτερη	120-150 λεπτά
Τρίτη και τέταρτη	90 λεπτά, εάν οι προηγούμενες εγχύσεις ήταν καλά ανεκτές
Επακόλουθες	60 λεπτά, εάν οι προηγούμενες εγχύσεις ήταν καλά ανεκτές

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Εμβρυοτοξικότητα, κύηση και αντισύλληψη

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η ζανιδατάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία άλλων στοχευμένων στο HER2 αντισωμάτων, η χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης είχε ως αποτέλεσμα περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που εκδηλώθηκαν ως πνευμονική υποπλασία, σκελετικές διαμαρτίες και νεογνικό θάνατο (βλ. παράγραφο 4.6).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν το Ziihera. Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει τεστ εγκυμοσύνης για να αποκλειστεί η κύηση.

Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν το Ziihera και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχουν αναφερθεί μειώσεις του LVEF με φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της ζανιδατάμπης. Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Ziihera με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA) και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι είναι εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF μειώνεται και δεν βελτιώνεται ή εάν έχει μειωθεί περαιτέρω στην επόμενη αξιολόγηση, η χορήγηση του Ziihera θα πρέπει να διακοπεί όπως συνιστάται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ζανιδατάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με τιμή LVEF πριν από τη θεραπεία < 50%, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης εντός 6 μηνών, επίπεδα τροπονίνης σύμφωνα με έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο, όπως κοιλιακή αρρυθμία που απαιτεί θεραπεία, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή οποιοδήποτε ιστορικό συμπτωματικής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το Ziihera μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να χορηγείται προκαταρκτική αγωγή πριν από κάθε δόση, για να ελαττωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης IRRs (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα IRRs κατά τη χορήγηση και όπως ενδείκνυται κλινικά μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Κατάλληλα φάρμακα και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης για τη θεραπεία των IRRs θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση και η διαχείριση των IRRs θα πρέπει να γίνεται όπως συνιστάται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα

Πνευμονίτιδα έχει αναφερθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένου του Ziihera. Πνευμονίτιδα έχει αναφερθεί στο 0,4% των 233 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ziihera 20 mg/kg ενδοφλεβίως ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Σε περίπτωση πνευμονίτιδας επιβεβαιωμένου βαθμού ≥ 2 , η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβάτη 20

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,63 mg πολυσορβάτη 20 σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 0,105 mg/ml. Η πολυσορβάτη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αποκλειστικές κλινικές μελέτες που να αξιολογούν το δυναμικό αλληλεπίδρασης της ζανιδατάμπης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η ζανιδατάμπη είναι ένα αντίσωμα που δεν αναμένεται να επηρεάσει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επίσης, η ζανιδατάμπη δεν είναι γνωστό ότι στοχεύει μηχανισμούς που σχετίζονται με φλεγμονογόνες κυτταροκίνες ή οποιονδήποτε μηχανισμό που σχετίζεται με φλεγμονογόνες κυτταροκίνες και μπορεί να επηρεάσει τη ΦΚ των συγχωρηγούμενων φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Για τον αποκλεισμό κύησης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη του Ziihera.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η ζανιδατάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται κατά την κύηση. Οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ziihera και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η ζανιδατάμπη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους ή ζώα σχετικά με τη χρήση της ζανιδατάμπης κατά την κύηση. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία άλλων στοχευμένων στο HER2

αντισωμάτων, η χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης είχε ως αποτέλεσμα περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που εκδηλώθηκαν ως πνευμονική υποπλασία, σκελετικές διαμαρτίες και νεογνικό θάνατο. Το Zihera δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Οι γυναίκες που έλαβαν Zihera κατά τη διάρκεια της κύησης ή εντός 4 μηνών πριν από τη σύλληψη θα πρέπει να παρακολουθούνται για ολιγοϋδράμνιο. Εάν εμφανιστεί ολιγοϋδράμνιο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εμβρυϊκός έλεγχος που είναι κατάλληλος για την ηλικία κύησης και σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο φροντίδας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ζανιδατάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή ποια είναι η επίδρασή του στα θηλάζοντα παιδιά ή στην παραγωγή γάλακτος.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το Zihera για την γυναίκα. Αυτή η απόφαση θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη την περίοδο έκπλυσης των 4 μηνών (βλ. παράγραφο 5.2).

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη ζανιδατάμπη.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ζανιδατάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση με τη χρήση του Zihera. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Ο συγκεντρωθείς πληθυσμός ασφάλειας του Zihera αντικατοπτρίζει την έκθεση σε 233 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Zihera 20 mg/kg ενδοφλεβίως ως μονοθεραπεία σε δύο μονού σκέλους. Μεταξύ 233 ασθενών που έλαβαν Zihera, το 39% εκτέθηκε για 6 μήνες ή περισσότερο και το 17% εκτέθηκε για περισσότερο από ένα χρόνο.

Από τα συγκεντρωτικά δεδομένα, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 8,2% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (1,7%) και κόπωση (1,3%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στα συγκεντρωτικά δεδομένα ήταν διάρροια (48,5%), αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (30,5%), κόπωση (26,2%), αναιμία (21,9%) και εξάνθημα (21,5%).

Η ασφάλεια του Zihera σε ενήλικες ασθενείς με BTC (N=87) αξιολογήθηκε στη Μελέτη 203, μια πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης πολλαπλών κοορτών.

Στη Μελέτη 203 (N=87), σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 16,1% των ασθενών. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (2,3%), κόπωση (2,3%), και αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (2,3%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη Μελέτη 203 (N=87) ήταν διάρροια (46%), αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (33,3%), κοιλιακό άλγος (26,4%), αναιμία (25,3%) και κόπωση (24,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται στις συχνότητες ανεπιθύμητων συμβάντων όλων των αιτιών που εντοπίστηκαν σε 233 ασθενείς που

εκτέθηκαν στο Zihera σε δόση 20 mg/kg ενδοφλεβίως ως μονοθεραπεία σε δύο δοκιμές ενός σκέλους.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε ομάδα συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν Zihera ως μονοθεραπεία, οι οποίες αναφέρθηκαν στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό ασφάλειας (N=233)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία*
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης*
Γαστρεντερικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Διάρροια*
		Κοιλιακό άλγος ^a
		Ναυτία
		Έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης*
		Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα ^b
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση ^c
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση*
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Πνευμονίτιδα

^a Το κοιλιακό άλγος περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλιακής χώρας

^b Το εξάνθημα περιλαμβάνει δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κνησμόδες και κνίδωση.

^c Η κόπωση περιλαμβάνει εξασθένιση, κόπωση και αίσθημα κακουχίας.

*Δείτε την «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στον συγκεντρωθέντα πληθυσμό ασφάλειας (N=233)

Διάρροια

Η διάρροια αναφέρθηκε στο 48,5% των ασθενών που έλαβαν Zihera. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 σε ασθενείς ήταν 5,2% και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 10 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 3 ημέρες. Η δόση του Zihera μειώθηκε λόγω διάρροιας στο 1,3% των ασθενών και διακόπηκε προσωρινά ή καθυστέρησε στο 2,6% των ασθενών. Δεν υπήρξε οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω διάρροιας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs) αναφέρθηκαν στο 30,5% των ασθενών που έλαβαν Ziihera. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 σε ασθενείς ήταν 0,4% και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 1 ημέρα και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 1 ημέρα. Η έγχυση του Ziihera διακόπηκε προσωρινά στο 25,3% των ασθενών και μόνιμα στο 0,4% των ασθενών λόγω IRRs (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναιμία

Αναιμία αναφέρθηκε στο 21,9% των ασθενών που έλαβαν Ziihera. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 ήταν 9,9%, Βαθμού 4 ήταν 0,4% και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 42 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 14 ημέρες. Η έγχυση του Ziihera διακόπηκε προσωρινά ή καθυστέρησε στο 0,4% των ασθενών και δεν έγιναν άλλες ενέργειες με το Ziihera λόγω αναιμίας.

Αυξημένη ALT

Αυξημένη ALT αναφέρθηκε στο 12,4% των ασθενών που έλαβαν Ziihera. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 σε ασθενείς ήταν 1,7%, Βαθμού 4 ήταν 0,4% και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 78 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 16 ημέρες. Η έγχυση του Ziihera διακόπηκε προσωρινά ή καθυστέρησε σε 7 ασθενείς (3%) και δεν έγιναν άλλες ενέργειες με το Ziihera λόγω αυξημένης ALT.

Αυξημένη AST

Αυξημένη AST αναφέρθηκε στο 11,6% των ασθενών που έλαβαν Ziihera. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 σε ασθενείς ήταν 1,3%, Βαθμού 4 ήταν 0,9% και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 87 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 15 ημέρες. Η δόση του Ziihera διακόπηκε προσωρινά ή καθυστέρησε σε 6 ασθενείς (2,6%) και δεν έγιναν άλλες ενέργειες με το Ziihera λόγω αυξημένης AST.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχουν αναφερθεί μειώσεις του LVEF με φαρμακευτικά προϊόντα που αποκλείουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένου του Ziihera. Παρατηρήθηκαν 12 συμβάντα μειωμένου LVEF σε 10 ασθενείς (4,3%) και ένα από αυτά τα συμβάντα θεωρήθηκε σοβαρό. Η συχνότητα αναφερόμενων συμβάντων Βαθμού 3 σε ασθενείς ήταν 1,3%, και δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 4 ή Βαθμού 5. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 171 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος για την ύφεση ήταν 27 ημέρες. Η δόση μειώθηκε σε 1 ασθενή (0,4%), διακόπηκε προσωρινά ή καθυστέρησε σε 5 ασθενείς (2,1%), και διακόπηκε οριστικά σε 2 ασθενείς (0,9%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση ζανιδατάμπης δεν έχει καθοριστεί. Σε κλινικές μελέτες, η μέγιστη δοκιμασμένη δόση ήταν 30 mg/kg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία εφόσον χρειαστεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς HER2 (υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), Κωδικός ATC: L01FD07

Μηχανισμός δράσης

Η ζανιδατάμπη είναι ένα διειδικό αντίσωμα στόχευσης του HER2 που δεσμεύει ταυτόχρονα τις εξωκυτταρικές θέσεις 2 και 4 σε ξεχωριστά μονομερή HER2 (δέσμευση σε trans). Η δέσμευση της ζανιδατάμπης με το HER2 οδηγεί σε εσωτερίκευση με αποτέλεσμα μείωση του υποδοχέα στην επιφάνεια των κυττάρων του όγκου. Η ζανιδατάμπη προκαλεί κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC), κυτταρική κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα (ADCC) και κυτταρική φαγοκυττάρωση εξαρτώμενη από αντίσωμα (ADCP). Αυτοί οι μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και τον κυτταρικό του θάνατο.

Ανοσογονικότητα

Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και την ειδικότητα της ανάλυσης. Οι διαφορές στις μεθόδους ανάλυσης αποκλείουν τη δυνατότητα για ουσιαστικές συγκρίσεις της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ADA) στις μελέτες που περιγράφονται παρακάτω με τη συχνότητα εμφάνισης ADA σε άλλες μελέτες.

ADA ανιχνεύθηκαν σπάνια. Η ζανιδατάμπη κατηγοριοποιείται ως μόριο χαμηλού κινδύνου για την πρόκληση ανοσολογικής απόκρισης με βάση την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου ανοσογονικότητας και της χαμηλής επίπτωσης των ADA που παρατηρήθηκε μέχρι σήμερα σε όλες τις κλινικές μελέτες [1,6% (3 από 183 αξιολογήσιμους συμμετέχοντες) και 1,2% (1 από 85 αξιολογήσιμους συμμετέχοντες) στη Μελέτη 101 και τη Μελέτη 203 αντιστοίχως]. Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία για την επίδραση των ADA στη φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια, ωστόσο τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η σχέση μεταξύ των χρονικά ταιριασμένων συγκεντρώσεων της ζανιδατάμπης στον ορό και των μετρήσεων ΔQTcF αξιολογήθηκε με βάση δεδομένα που ελήφθησαν κατά τη θεραπεία με ζανιδατάμπη από συμμετέχοντες στη Μελέτη 101. Το σύνολο δεδομένων ανάλυσης C-QT περιλάμβανε μετρήσεις του QTcF από 179 από τους 192 συμμετέχοντες που εγγράφηκαν στη Μελέτη 101. Η ζανιδατάμπη δεν έχει καμία επίδραση στο διάστημα QTc και δεν υπήρξε σχέση μεταξύ της έκθεσης στη ζανιδατάμπη και της μεταβολής στο διάστημα QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Ziihera αξιολογήθηκε στην Κοόρτη 1 (N=62) της ZWI-ZW25-203 (Μελέτη 203), μια πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης μονού σκέλους σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη εγχειρήσιμο ή μεταστατικό καρκίνο της χοληφόρου οδού που έλαβαν τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα συστηματικής χημειοθεραπείας με γεμισιταβίνη για προχωρημένη νόσο και παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά ή ανέπτυξαν δυσανεξία στην πιο πρόσφατη προηγούμενη θεραπεία, και των οποίων ο όγκος κατόπιν ελέγχου βρέθηκε θετικός για HER2 (IHC 3+).

Οι ασθενείς λάμβαναν Ziihera κάθε 2 εβδομάδες σε δόση 20 mg/kg ενδοφλεβίως. Χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι κύριοι δείκτες μέτρησης της έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (cORR) και η διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) όπως προσδιορίστηκε από μια ανεξάρτητη κεντρική ανασκόπηση (ICR) σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Απόκρισης σε Στερεούς Όγκους (RECIST) v1.1.

Η μέση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 38 έως 79 ετών), το 47% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Το 55% ήταν γυναίκες. Το 61% ήταν Ασιάτες, το 31% ήταν Λευκοί. Όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (32%) ή 1 (68%) κατά την έναρξη.

Το πενήντα τρία τις εκατό των ασθενών είχε καρκίνο της χοληδόχου κύστης, το 27% είχε καρκίνωμα ενδοηπατικών χοληφόρων και το 19% είχε εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Το σαράντα τις εκατό των ασθενών είχαν λάβει περισσότερες από μία προηγούμενες γραμμές θεραπείας για μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο. Οι προηγούμενες θεραπείες που είχαν ληφθεί συχνότερα, εκτός από τη γεμισιταβίνη, περιελάμβαναν: σισπλατίνη (76%), οξαλιπλατίνη (16%), 5-φθορουρακίλη (39%) και αναστολέα PD-1 ή PD-L1 (26%). Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) στον πληθυσμό IHC3+ ήταν 18,1 μήνες (95% CI: 12,2, 22,9). Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης της μελέτης στον πληθυσμό IHC3+ ήταν 34,0 μήνες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη Μελέτη 203

Παράμετρος αποτελεσματικότητας*	N=62
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (cORR)	
n	32
% (95% CI)	51,6 (38,6, 64,5)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	3 (4,8)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	29 (46,8)
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR)	N=32
Διάμεση †, μήνες (95% CI)	14,9 (7,4, 24,0)

* Αξιολογήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική επισκόπηση

† Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

LPLV = Τελευταία επίσκεψη ασθενούς 11 Ιουλίου 2024

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ziihera σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον καρκίνο της χοληφόρου οδού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Άδεια κυκλοφορίας υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης επέδειξε μη γραμμική κινητική με πιο γρήγορη κάθαρση (CL) σε χαμηλές δόσεις που κυμαίνονταν από 5 έως 30 mg/kg. Μετά την πρώτη δόση, η γεωμετρική μέση τιμή C_{max} της ζανιδατάμπης με τις αυξημένες δόσεις ήταν δοσοανάλογη, ενώ η συνολική συστηματική έκθεση ($AUC_{0-\infty}$) με τις αυξανόμενες δόσεις ήταν μεγαλύτερη από τη δοσοανάλογη. Οι δείκτες γεωμετρικής μέσης συσσώρευσης με βάση την C_{trough} σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 2,7 για το επίπεδο δόσης ζανιδατάμπης των 20 mg/kg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Η παρατηρούμενη έκθεση στη ζανιδατάμπη και οι παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά την πρώτη χορήγηση στον πρώτο κύκλο και σε σταθερή κατάσταση, με βάση το διαθέσιμο δειγματοληπτικό σχήμα, περιγράφονται στον Πίνακα 7.

Η φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης μετά από ενδοφλέβια έγχυση σε συμμετέχοντες με καρκίνους που εκφράζουν το HER2 αξιολογήθηκε σε μια ανάλυση πληθυσμιακού φαρμακοκινητικού μοντέλου με 279 συμμετέχοντες. Από την PopPK ανάλυση, προβλέφθηκε ότι οι συμμετέχοντες με BTC είχαν τυπική CL 0,0115 L/h, τυπικό V_c 3,51 L, τυπικό V_p 3,95 L και εκτιμώμενο $t_{1/2}$ περίπου 21 ημερών. Με βάση την εκτιμώμενη $t_{1/2}$, θα χρειαστούν περίπου 3,5 μήνες (δηλαδή, 5 ημιζωές) για να επιτευχθεί

σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ζανιδατάμπης.

Πίνακας 7. Μελέτη 203: Παράμετροι φαρμακοκινητικής [γεωμετρικός μέσος όρος (ποσοστιαίος συντελεστής διακύμανσης)] της ζανιδατάμπης μετά την πρώτη χορήγηση της ζανιδατάμπης σε δόση 20 mg/kg Q2W στον κύκλο 1 και σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με BTC

Κύκλος	C _{max} (μg/ml)	C _{trough} (μg/ml)	AUC _{0-tau} (ημέρες*μg/ml)
Κύκλος 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2.280 (22,7)
Κύκλος 4 ή μετέπειτα (σταθερή κατάσταση) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3.980 (22,5)

Συντομογραφίες: AUC_{0-tau} = περιοχή κάτω από την καμπύλη κατά τη διάρκεια του διαστήματος χορήγησης δόσης, C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, C_{trough} = κατώτερη συγκέντρωση, Q2W = μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
Σημείωση: Ο Κύκλος 1 και ο Κύκλος 4 αναφέρονται ως «πρώτη δόση» και «σταθερή κατάσταση», αντίστοιχα. Αυτοί οι όροι είναι εναλλάξιμοι.

Απορρόφηση

Το Zihera χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ζανιδατάμπη υφίσταται διφασική αποβολή από την κυκλοφορία. Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, είχε προβλεφθεί ότι οι συμμετέχοντες με BTC ενισχυμένου HER2 είχαν τυπικό V_c 3,51 L και τυπικό V_p 3,95 L.

Αποβολή

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, προβλέφθηκε ότι οι συμμετέχοντες με BTC είχαν τυπική CL 0,0115 L/h και υπολογισμένο t_{1/2} περίπου 21 ημερών για ζανιδατάμπη που χορηγείται σε δόση 20 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε σταθερή κατάσταση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης με βάση την ηλικία (24 έως 88 έτη), το φύλο, τη φυλή (Λευκοί, Μαύροι, Ασιάτες), και το σωματικό βάρος (35,4 kg έως 128 kg).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης με βάση την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 89 ml/min που εκτιμάται με την εξίσωση CKD-EPI). Η φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται ή όχι σε αιμοκάθαρση δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG δεν απομακρύνονται κυρίως μέσω των νεφρικών οδών, η μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στη ζανιδατάμπη.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης με βάση την ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη ≤ ανώτερο όριο φυσιολογικού εύρους (ULN) και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη μεταξύ 1 και 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Η φαρμακοκινητική της ζανιδατάμπης σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως ≤ 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) δεν είναι γνωστή. Ωστόσο, καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG δεν απομακρύνονται κυρίως μέσω των ηπατικών οδών, η μεταβολή της ηπατικής λειτουργίας δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στη ζανιδατάμπη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ικανότητα καρκινογένεσης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της καρκινογόνου δράσης της ζανιδατάμπης.

Γονοτοξικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της μεταλλαξιογόνου δράσης της ζανιδατάμπης.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η ζανιδατάμπη ήταν γενικά καλά ανεκτό σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 13 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, χορηγούμενο μία φορά την εβδομάδα (ενδοφλέβια) σε επίπεδα δόσης που είχαν ως αποτέλεσμα περιθώρια έκθεσης έως και τουλάχιστον 10πλάσια από την έκθεση σε ανθρώπους ασθενείς. Μη σοβαρή, παροδική, μη δοσοεξαρτώμενη σχετιζόμενη με τη θεραπεία επίπτωση μαλακών ή υδαρών κοπράνων παρατηρήθηκε σε κλινικά σχετική έκθεση. Σε ορισμένα ζώα, αλλά όχι σε όλα, τα μαλακά ή υδαρή κόπρανα συσχετίστηκαν με μη σοβαρές μεταβολές στα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος και λευκωματίνης στο αίμα. Από την 22η ημέρα, το BUN ήταν γενικά αυξημένο (έως 45%) και τα επίπεδα λευκωματίνης είχαν τάση μείωσης (έως 12%) σε όλη τη δοσολογική φάση. Ωστόσο, αυτές οι τιμές δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες και παρέμειναν εντός των ορίων ιστορικού ελέγχου.

Αναπτυξιακή και αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας με τη ζανιδατάμπη. Ωστόσο, τα αντισώματα που συνδέονται με το HER2 έχει παρατηρηθεί ότι προκαλούν σοβαρή τοξικότητα στο έμβρυο. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με τη ζανιδατάμπη. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 13 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus, χορηγούμενων μία φορά την εβδομάδα (ενδοφλέβια) σε επίπεδα δόσης που είχαν ως αποτέλεσμα περιθώρια έκθεσης έως και 10 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση σε ανθρώπους ασθενείς, η ζανιδατάμπη δεν είχε καμία επίδραση στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα όταν αξιολογήθηκαν με βάση το βάρος οργάνων και την ιστοπαθολογία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πολυσορβάτη 20 (E432)

Ηλεκτρικό δινάτριο

Ηλεκτρικό οξύ (E363)

Σακχαρόζη

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια.

Ανασυσταμένο διάλυμα

Καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το ανασυσταμένο διάλυμα για έως και 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (18 °C έως 24 °C) και έως 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (18 °C έως 24 °C) ή στο ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Αραιωμένο διάλυμα

Καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για το αραιωμένο διάλυμα για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (18 °C έως 24 °C) και τους 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιακή άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (18 °C έως 24 °C) ή τις 24 ώρες στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C. Αυτοί οι χρόνοι αποθήκευσης ξεκινούν από τη στιγμή της ανασύστασης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αρραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο 20 ml τύπου I με πώμα εισχώρησης χλωροβουτυλίου και αποσπώμενο πώμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 1 φιαλίδιο ή 2 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Ziihera πρέπει να ανασυσταθεί με στείρο ύδωρ για ενέσιμα και, στη συνέχεια, να αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή γλυκόζη για έγχυση 5%.

Για την ανασύσταση και αρραίωση του Ziihera πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Ανασύσταση

- Υπολογίστε τη συνιστώμενη δόση Ziihera με βάση το βάρος του ασθενούς για να προσδιορίσετε πόσα φιαλίδια χρειάζονται.
- Αφαιρέστε το(τα) φιαλίδιο(α) από το ψυγείο και αφήστε τα να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- Πραγματοποιήστε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με 5,7 ml στείρου ύδατος για ενέσιμα για να λάβετε συγκέντρωση 50 mg/ml σε εξαγωγίμο όγκο 6 ml.
- Περιδινήστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι να διαλυθεί πλήρως. Μην ανακινείτε. Η ανασύσταση δεν πρέπει να διαρκέσει περισσότερο από 10 λεπτά.
- Αφήστε το ανασυσταμένο φιαλίδιο να κατακαθίσει για να διαλυθούν οι φυσαλίδες.
- Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταμένο διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το ανασυσταμένο προϊόν θα πρέπει να είναι ένα άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο, διανέγες έως ελαφρώς ιριδίζον διάλυμα που είναι ουσιαστικά απαλλαγμένο από σωματίδια. Απορρίψτε το ανασυσταμένο φιαλίδιο εάν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή σωματίδια.

Αραίωση

- Αναρροφήστε τον απαραίτητο όγκο για την υπολογισμένη δόση από κάθε φιαλίδιο.

- Προσθέστε αργά τον απαραίτητο όγκο δόσης σε σάκο έγχυσης κατάλληλου μεγέθους που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή γλυκόζη 5% για έγχυση. Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,4 mg/ml και 6 mg/ml.
- Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή. Μην ανακινείτε.
- Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα χωρίς ορατά σωματίδια. Εάν εντοπιστούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.
- Η συμβατότητα με υλικά ενδοφλέβιας χορήγησης και το αραιωμένο διάλυμα Ziihera έχει καταδειχθεί για τα ακόλουθα υλικά:
 - Ενδοφλέβιος σάκος: χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC), πολυολεφίνη (PO), οξικό βινύλιο αιθυλεστέρα (EVA), πολυπροπυλένιο (PP) και συμπολυμερές αιθυλενίου-προπυλενίου.
 - Σετ έγχυσης: χλωριούχο πολυβινύλιο/ φθαλικό δις (2-αιθυλεξυλ) εστέρα (PVC/DEHP), πολυουρεθάνη (PUR), ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρόλιο (ABS) με επένδυση πολυαιθυλενίου (επένδυση PE).
 - Εσωτερικά φίλτρα: φίλτρο διαλύματος πολυαιθεροσουλφόνης (PES), φίλτρο αέρα φθοριούχου πολυβινυλιδένιου (PVDF).
 - Συσκευές μεταφοράς κλειστού συστήματος: ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρόλιο (ABS), ακρυλικό συμπολυμερές, πολυανθρακικό (PC), πολυισοπρένιο (PI), πολυεστερικό πολυπροπυλένιο (PP), πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE), σιλικόνη και ανοξείδωτος χάλυβας (SS).

Χορήγηση

- Χορηγήστε το Ziihera ως ενδοφλέβια έγχυση με φίλτρο 0,2 ή 0,22 micron.
- Μην συγχωρηγείτε το Ziihera και άλλα ενδοφλέβια φαρμακευτικά προϊόντα ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Απόρριψη

Τα φιαλίδια του Ziihera προορίζονται για μονοδοσική χρήση μόνο.

Απορρίψτε οποιοδήποτε μέρος του ανασυσταμένου διαλύματος που παραμένει αχρησιμοποίητο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση

οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή PSUR και η ενημέρωση ενός ΣΔΚ συμπίπτουν, μπορούν να υποβληθούν ταυτόχρονα.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ζανιδατάμπης για τη θεραπεία ενηλίκων με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2 θετικό καρκίνο της χοληφόρου οδού που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με τουλάχιστον μία γραμμή συστηματικής θεραπείας, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της συνεχιζόμενης, τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισήμανσης κλινικής μελέτης φάσης III JZP598-302 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ζανιδατάμπης σε συνδυασμό με την καθιερωμένη θεραπεία έναντι της καθιερωμένης θεραπείας μόνο για προχωρημένο HER2 θετικό καρκίνο της χοληφόρου οδού.	30 Σεπτεμβρίου 2029

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ziihera 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ζανιδατάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 300 mg ζανιδατάμπη.

Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο με διάλυμα 6 ml περιέχει 50 mg/ml ζανιδατάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: πολυσорβάτη 20 (E432), ηλεκτρικό δινάτριο, ηλεκτρικό οξύ (E363), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα. Δείτε το φυλλάδιο για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

1 φιαλίδιο
2 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ziihera 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
ζανιδατάμπη

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ziihera 300 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ζανιδατάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ziihera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ziihera
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Ziihera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ziihera
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ziihera και ποια είναι η χρήση του

Πώς δρα το Ziihera

Το Ziihera είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ζανιδατάμπη. Η ζανιδατάμπη είναι ένα «διειδικό» αντίσωμα που προσκολλάται σε μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη ή σε αντιγόνα στα καρκινικά κύτταρα. Αναγνωρίζει και προσκολλάται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται «υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα» (HER2). Το HER2 βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων όπου διεγείρει την ανάπτυξή τους. Όταν η ζανιδατάμπη προσκολλάται στο HER2 στα καρκινικά κύτταρα, επιβραδύνει ή σταματάει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και μπορεί να τα εξολοθρεύσει.

Ποια είναι η χρήση του Ziihera

Το Ziihera χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο της χοληφόρου οδού, έναν καρκίνο των δομών που αποθηκεύουν και μεταφέρουν τη χολή. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος:

- έχει υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης HER2 στην επιφάνειά του (επίσης γνωστός ως «HER2»),
- δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση (ανεγχείρητος) και έχει εξαπλωθεί σε παρακείμενους ιστούς (τοπικά προχωρημένος) ή σε άλλα μέρη του σώματος (έχει κάνει μετάσταση), και
- επανήλθε ή επιδεινώθηκε μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ziihera

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Ziihera

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ζζανιδατάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Σε περίπτωση που δεν είστε σίγουροι εάν είστε αλλεργικοί, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Ziihera.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Ziihera, ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ziihera:

- αίσθημα δύσπνοιας,
- βήχα,
- αίσθημα κούρασης,
- πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών,
- ακανόνιστο καρδιακό παλμό,
- ξαφνική αύξηση σωματικού βάρους,
- αίσθημα ζάλης ή
- απώλεια συνείδησης.

Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μειωμένου κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, μια κατάσταση όπου η καρδιά σας δεν μπορεί να αντλήσει αρκετά καλά το αίμα. Ο γιατρός σας θα ελέγξει τη λειτουργία της καρδιάς σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ziihera. Δείτε την παράγραφο 4 «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα σημεία καρδιακών προβλημάτων που πρέπει να προσέχετε.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Το Ziihera χορηγείται με ενστάλαξη σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Μπορεί να προκύψουν αντιδράσεις στην έγχυση. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση, όπως απαιτείται. Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σοβαρή αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με Ziihera. Δείτε την παράγραφο 4 «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις αντιδράσεις στην έγχυση που πρέπει να προσέχετε κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ziihera δεν συνιστάται σε παιδιά ή εφήβους. Δεν έχει δοκιμαστεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και το Ziihera

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Το Ziihera μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τους κινδύνους λήψης του Ziihera για το μωρό σας ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε. Εάν εσείς μπορείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Ziihera. Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας ποια είναι η καλύτερη μέθοδος αντισύλληψης για εσάς. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ziihera ή κατά τη διάρκεια 4 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Δεν είναι γνωστό εάν το Ziihera περνά στο μητρικό γάλα. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ziihera ή για 4 μήνες μετά τη θεραπεία, καθώς μπορεί να είναι επιβλαβές για το παιδί. Ο γιατρός σας θα εξετάσει τα οφέλη του θηλασμού για το παιδί σας και τα οφέλη για εσάς από τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε κούραση μετά τη λήψη του Ziihera. Σε αυτή την περίπτωση, μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Ziihera περιέχει νάτριο

Το Ziihera περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Το Ziihera περιέχει πολυσορβάτη 20

Το Ziihera περιέχει 0,63 mg πολυσορβάτη 20 σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 0,105 mg/ml.

Οι πολυσορβάτες μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Ziihera

Το Ziihera θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο σε νοσοκομείο ή κλινική.

- Χορηγείται με ενστάλαξη στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) μία φορά κάθε δύο εβδομάδες.
- Η ποσότητα του φαρμάκου που σας χορηγείται εξαρτάται από το βάρος σας και θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας.
- Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να διαφέρει για την πρώτη δόση και τις μεταγενέστερες δόσεις, ανάλογα με το πόσο καλά ανέχεστε τη λήψη των εγχύσεων.
- Ο αριθμός των εγχύσεων που θα σας χορηγηθούν εξαρτάται από:
 - πώς η ασθένειά σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία,
 - πόσο καλά ανέχεστε τη θεραπεία.
- Πριν από κάθε έγχυση, ο γιατρός/ο νοσοκόμος σας μπορεί να σας χορηγήσει ορισμένα φάρμακα που θα βοηθήσουν στην πρόληψη των αντιδράσεων στην έγχυση. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αντιισταμινικά (φάρμακα για τη μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων), κορτικοστεροειδή (φάρμακα που θεραπεύουν τον πόνο και τη φλεγμονή) και αντιπυρετικά (φάρμακα για τη μείωση του πυρετού) και θα σας χορηγηθούν 30-60 λεπτά πριν σας χορηγηθεί η έγχυση.

Εάν χάσετε ένα ραντεβού

Εάν ξεχάσετε ή χάσετε το ραντεβού σας για να λάβετε το Ziihera, κλείστε ένα άλλο ραντεβού με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε Ziihera

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Είναι σημαντικό να σας χορηγηθούν όλες οι εγχύσεις που συνιστά η ομάδα θεραπείας σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων όσων δεν αναφέρονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε αμέσως έναν γιατρό ή νοσοκόμο εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις στην έγχυση. Οι αντιδράσεις μπορεί να είναι ήπιες ή πιο σοβαρές. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα ναυτία (αδιαθεσίας), πυρετό, ρίγη, αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλο, απώλεια όρεξης, πόνους στις αρθρώσεις και τους μύες, και εξάνθειες.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα που μειώνουν την ικανότητα της καρδιάς σας να αντλεί αίμα. Τα συμπτώματα αυτού περιλαμβάνουν αίσθημα δύσπνοιας, βήχα, αίσθημα κόπωσης, πρήξιμο των αστραγάλων ή των ποδιών, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ξαφνική αύξηση σωματικού βάρους, αίσθημα ζάλης ή απώλεια συνείδησης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη δόση που λαμβάνετε. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εκδηλώσετε κάποιο από τα εξής:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- αίσθημα ναυτίας (αδιαθεσίας)
- έμετος
- αίσθηση κούρασης (κόπωσης)
- μειωμένη όρεξη
- εξάνθημα
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), όπως φαίνεται σε εξετάσεις αίματος
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, όπως φαίνεται σε εξετάσεις αίματος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Συμπτώματα στο στήθος, όπως ξηρός βήχας ή δύσπνοια (πνευμονίτιδα)

Εάν εμφανίσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη θεραπεία με το Ziihera, θα πρέπει να μιλήσετε αμέσως με τον γιατρό σας και να του πείτε ότι λαμβάνετε θεραπεία με Ziihera.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ziihera

Το Ziihera θα αποθηκευτεί από τους επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή στην κλινική όπου λαμβάνετε θεραπεία. Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

- Να μη χρησιμοποιείτε το Ziibera μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του κουτιού και του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την παρασκευή.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης. Ο φαρμακοποιός σας θα απορρίψει όλα τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ziibera

- Η δραστική ουσία είναι η ζανιδατάμπη.
- Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 300 mg ζανιδατάμπη. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο με διάλυμα 6 ml περιέχει 50 mg/ml ζανιδατάμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι πολυσορβάτη 20 (E432), ηλεκτρικό δινάτριο, ηλεκτρικό οξύ (E363), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Ziibera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ziibera είναι μια λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις που παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Ένα κουτί περιέχει 1 ή 2 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.