

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziihera 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 300 mg de zanidatamab.

Tras la reconstitución, un vial contiene 50 mg/ml de zanidatamab.

Zanidatamab es un anticuerpo humanizado biespecífico (IgG1) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Pastilla liofilizada blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziihera en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos con cáncer de vías biliares (CVB) HER2 positivo (IHC3+) localmente avanzado irreseccable o metastásico tratados con anterioridad con al menos una línea de terapia sistémica previa (para la selección de pacientes basada en biomarcadores, ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

Ziihera lo debe iniciar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de vías biliares. Lo debe administrar un profesional sanitario cualificado, con un equipo de reanimación adecuado disponible.

Selección de pacientes

Los pacientes tratados con Ziihera para el CVB deberían presentar un estado tumoral HER2 positivo documentado, definido como una puntuación de 3 + mediante inmunohistoquímica (IHC) según la evaluación de un dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE y destinado al uso correspondiente. Si no hay disponible un DIV con marcado CE, se debe utilizar una prueba alternativa validada.

Posología

La dosis recomendada de Ziihera es de 20 mg/kg, administrada en perfusión intravenosa cada 2 semanas (cada 14 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Para la duración de la perfusión, ver la tabla 4.

Premedicaciones

La premedicación se debe administrar de 30 a 60 minutos antes de cada perfusión para evitar una posible reacción relacionada con la perfusión. La premedicación se recomienda que incluya un corticosteroide, antihistamínico y antipirético (ver sección 4.4).

Modificaciones de dosis para disfunción del ventrículo izquierdo

La función ventricular izquierda se debe evaluar al inicio y en intervalos regulares durante el tratamiento. Las recomendaciones sobre modificaciones de dosis en caso de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida se indican en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones de dosis para disfunción del ventrículo izquierdo

Disfunción del ventrículo izquierdo (ver sección 4.4)	Gravedad	Modificación del tratamiento
	Disminución absoluta de ≥ 16 puntos porcentuales en la FEVI desde el valor inicial antes del tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento durante al menos 4 semanas.• Repetir la evaluación de la FEVI en 4 semanas.
	Valor de la FEVI inferior al 50 % y disminución absoluta de ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor inicial antes del tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• Reanudar el tratamiento en un plazo de 4 a 8 semanas, si la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta es de ≤ 15 puntos porcentuales con respecto al inicio.• Si la FEVI no se ha recuperado dentro de los 15 puntos porcentuales con respecto al inicio, interrumpir permanentemente.

Modificaciones de dosis para reacciones relacionadas con la perfusión

El tratamiento de reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) puede requerir una tasa de perfusión reducida, la interrupción de la dosis, o la suspensión del tratamiento, tal como se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones de dosis y de la duración de la perfusión para reacciones relacionadas con la perfusión

Reacciones relacionadas con la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8)	Gravedad	Modificación del tratamiento
	Leve (Grado 1)	<ul style="list-style-type: none">• Reducir la tasa de perfusión en un 50 %.• Las infusiones posteriores deben comenzar con esta tasa reducida.• La tasa de perfusión para infusiones posteriores se puede aumentar gradualmente a la tasa previa a los síntomas, según la tolerancia.
	Moderado (Grado 2)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la perfusión de inmediato.• Tratar con la terapia adecuada.• Reanudar la perfusión al 50 % de la tasa de perfusión previa cuando se resuelvan los síntomas.• La tasa de perfusión para infusiones posteriores se puede aumentar gradualmente a la tasa previa a los síntomas, según la tolerancia.
	Grave (Grado 3)	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la perfusión de inmediato.• Tratar de inmediato con la terapia adecuada.• Reanudar la perfusión en la siguiente dosis programada al 50 % de la tasa de

		perfusión previa cuando se resuelvan los síntomas. <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir de forma permanente para síntomas recurrentes de Grado 3.
	Potencialmente mortal (Grado 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la perfusión de inmediato. • Tratar de inmediato con la terapia adecuada. • Interrumpir de forma permanente.

Modificaciones de dosis para neumonitis

El tratamiento de neumonitis puede requerir la suspensión del tratamiento, tal como se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para neumonitis

Neumonitis (ver sección 4.4)	Gravedad	Modificación del tratamiento
	Grado ≥ 2 confirmado	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir de forma permanente.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de Ziihera, la dosis programada se debe administrar lo antes posible. La pauta de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 2 semanas entre dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los ajustes de dosis no son necesarios en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe 30 a 89 ml/min estimada mediante la ecuación CKD-EPI). Zanidatamab no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes con enfermedad renal terminal con o sin diálisis. Sin embargo, debido a la escasa participación de los procesos renales en el aclaramiento de zanidatamab, no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal dado que no se espera ninguna diferencia en la exposición (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Los ajustes de la dosis no son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq el límite superior normal (LSN) y AST $>$ LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces el LSN y cualquier AST). Zanidatamab no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada (bilirrubina total $>$ 1,5 a \leq 3 LSN y cualquier AST) a grave (bilirrubina total $>$ 3 LSN y cualquier AST). Sin embargo, debido a la escasa participación de los procesos hepáticos en el aclaramiento de zanidatamab, no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática dado que no se espera ninguna diferencia en la exposición (ver sección 5.2).

Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Los niños menores de 18 años no fueron incluidos en los ensayos clínicos. Por tanto, la seguridad, eficacia y farmacocinética de zanidatamab no se ha establecido en esta población.

Forma de administración

Ziihera se administra mediante perfusión intravenosa. No se debe administrar mediante inyección intravenosa en bolo rápido ni por empuje intravenoso.

La solución para perfusión diluida debe tener una concentración final de 0,4 a 6 mg/ml de zanidatamab.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Tabla 4. Duraciones de perfusión recomendadas

Dosis	Duración de perfusión
Primera y segunda	120-150 minutos
Tercera y cuarta	90 minutos, si las infusiones anteriores se toleraron bien
Posterior	60 minutos, si las infusiones anteriores se toleraron bien

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben quedar claramente registrados.

Toxicidad embriofetal, embarazo y anticoncepción

Según el mecanismo de acción, zanidatamab puede provocar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada. En informes posteriores a la comercialización de otros anticuerpos dirigidos contra HER2, el uso durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las pacientes que eviten quedarse embarazadas si están en tratamiento con Ziihera. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para descartar el embarazo.

Las pacientes femeninas en edad fértil deben utilizar un método eficaz de anticoncepción cuando estén en tratamiento con Ziihera y durante los 4 meses posteriores a la última dosis (ver sección 4.6).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado disminuciones en la FEVI con los medicamentos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo zanidatamab. La FEVI se debe evaluar antes de iniciar Ziihera mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica (MUGA) y en intervalos regulares durante el tratamiento para garantizar que la FEVI esté dentro de los límites normales. Si la FEVI disminuye y no ha mejorado, o ha disminuido aún más en la evaluación posterior, se debe suspender el tratamiento con Ziihera según lo recomendado en la tabla 1 (ver sección 4.2).

Zanidatamab no se ha estudiado en pacientes con un valor de FEVI anterior al tratamiento de < 50 %; antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable en 6 meses; niveles de troponina compatibles con infarto de miocardio o cardiopatía clínicamente significativa como arritmia ventricular que requiere terapia, hipertensión no controlada o antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Ziihera puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) (ver sección 4.8). Las premedicaciones se deben administrar antes de cada dosis, para reducir el riesgo de RRI (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de RRI durante la administración y según lo indicado clínicamente, tras la finalización de la perfusión. Debe haber medicación y equipo de emergencias adecuado para tratar las RRI, para su uso inmediato, y las RRI se deben tratar según lo recomendado en la tabla 2 (ver sección 4.2).

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis con los medicamentos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo Ziihera. Se ha notificado neumonitis en el 0,4 % de 233 pacientes tratados con Ziihera 20 mg/kg por vía intravenosa como agente único en estudios clínicos. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis confirmada de Grado ≥ 2 , el tratamiento se debe interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2).

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Polisorbato 20

Este medicamento contiene 0,63 mg de polisorbato 20 en cada vial, equivalente a 0,105 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos que evalúen la posible interacción medicamentosa de zanidatamab. Zanidatamab es un anticuerpo que no se espera que afecte las enzimas del citocromo P450. Además, no se conoce que zanidatamab esté dirigido a mecanismos relacionados con citoquinas proinflamatorias o cualquier mecanismo relacionado con citoquinas proinflamatorias que pudiera afectar la FC de medicamentos concomitantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/métodos anticonceptivos en mujeres

Para descartar el embarazo, las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar Ziihera.

Según el mecanismo de acción, zanidatamab puede provocar daño embriofetal si se administra durante el embarazo. Las pacientes femeninas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ziihera, y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

Embarazo

Según el mecanismo de acción, zanidatamab puede provocar daños en el feto si se administra a una mujer embarazada. No existen datos en humanos ni en animales sobre el uso de zanidatamab durante el embarazo. En informes posteriores a la comercialización de otros anticuerpos dirigidos contra HER2, el uso durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas y muerte neonatal. No se recomienda utilizar Ziihera durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe informar a los pacientes sobre los posibles riesgos para el feto.

Se debe monitorizar a las mujeres que recibieron Ziihera durante el embarazo o en los 4 meses antes de concebir para la detección de oligohidramnios. Si se presenta oligohidramnios, se deben realizar pruebas fetales apropiadas para la edad gestacional y coherentes con el estándar de atención local.

Lactancia

Se desconoce si zanidatamab se excreta en la leche materna o qué efecto tiene en un niño lactante o en la producción de leche.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Ziihera para la madre. Esta consideración también debe tener en cuenta el periodo de lavado de 4 meses (ver sección 5.2).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con zanidatamab.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de zanidatamab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha notificado fatiga con el uso de Ziihera. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La población de seguridad agrupada de Ziihera refleja la exposición en 233 pacientes a los que se trató con Ziihera 20 mg/kg por vía intravenosa como agente único en dos ensayos de un solo grupo. De entre los 233 pacientes que recibieron Ziihera, el 39 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 17 % estuvo expuesto durante un periodo de tiempo superior a un año.

A partir de los datos agrupados, se observaron reacciones adversas graves en el 8,2 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron diarrea (1,7 %) y fatiga (1,3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los datos agrupados fueron diarrea (48,5 %), reacción relacionada con la perfusión (30,5 %), fatiga (26,2 %), anemia (21,9 %) y erupción cutánea (21,5 %).

La seguridad de Ziihera en pacientes adultos con CVB (N=87) fue evaluada en el Estudio 203, un ensayo multicéntrico, multicohorte y abierto.

En el Estudio 203 (N=87), se produjeron reacciones adversas graves en el 16,1 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron diarrea (2,3 %), fatiga (2,3 %) y alanina aminotransferasa elevada (2,3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes en el Estudio 203 (N=87) fueron diarrea (46 %), reacción relacionada con la perfusión (33,3 %), dolor abdominal (26,4 %), anemia (25,3 %) y fatiga (24,1 %).

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de acontecimientos adversos por todas las causas identificadas en 233 pacientes expuestos a 20 mg/kg de Ziihera administrados por vía intravenosa como agente único en dos ensayos de un solo grupo.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes que reciben Ziihera en monoterapia notificadas en la población de seguridad agrupada (N=233)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fracción de eyección disminuida*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea*

		Dolor abdominal ^a
		Náuseas
		Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada* Aspartato aminotransferasa elevada*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga ^c
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Neumonitis

^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor en la zona superior del abdomen

^b Erupción incluye dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y urticaria.

^c Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar.

* Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en la población de seguridad agrupada (N=233)

Diarrea

La diarrea se notificó en el 48,5 % de los pacientes que recibieron Ziihera. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 5,2 %, no se observaron acontecimientos de Grado 4 ni de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 10 días y el tiempo medio hasta la resolución fue de 3 días. La dosis de Ziihera se redujo debido a la diarrea en el 1,3 % de los pacientes y se mantuvo o se retrasó en el 2,6 % de los pacientes. No hubo interrupciones del tratamiento debido a diarrea.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) se notificaron en el 30,5 % de los pacientes que recibieron Ziihera. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 0,4 %, no se observaron acontecimientos de Grado 4 ni de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 1 día y el tiempo medio hasta la resolución fue de 1 día. La perfusión de Ziihera se interrumpió en el 25,3 % de los pacientes y se interrumpió en el 0,4 % de los pacientes debido a las RRI (ver sección 4.4).

Anemia

La anemia se notificó en el 21,9 % de los pacientes que recibieron Ziihera. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 9,9 %, de Grado 4 fue del 0,4 % y no se observaron acontecimientos de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 42 días y el tiempo medio hasta la resolución fue de 14 días. La perfusión de Ziihera se mantuvo o se retrasó en el 0,4 % de los pacientes, y no se tomaron otras medidas con Ziihera debido a anemia.

ALT elevada

La ALT elevada se notificó en el 12,4 % de los pacientes que recibieron Ziihera. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 1,7 %, de Grado 4 fue del 0,4 % y no se observaron acontecimientos de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 78 días y el tiempo medio hasta la resolución fue de 16 días. La perfusión de Ziihera se mantuvo o se retrasó en 7 pacientes (3 %), y no se tomaron otras medidas con Ziihera debido a ALT elevada.

AST elevada

La AST elevada se notificó en el 11,6 % de los pacientes que recibieron Ziihera. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 1,3 %, de Grado 4 fue del 0,9 % y no se observaron acontecimientos de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 87 días y el

tiempo medio hasta la resolución fue de 15 días. La dosis de Ziihera se mantuvo o se retrasó en 6 pacientes (2,6 %), y no se tomaron otras medidas con Ziihera debido a AST elevada.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado disminuciones en la FEVI con los medicamentos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo Ziihera. Se observaron doce acontecimientos de FEVI disminuida en 10 pacientes (4,3 %) y uno de estos acontecimientos se consideró grave. La incidencia de acontecimiento notificado de Grado 3 en pacientes fue del 1,3 %, no se observaron acontecimientos de Grado 4 ni de Grado 5. El tiempo medio hasta la primera aparición fue de 171 días y el tiempo medio hasta la resolución fue de 27 días. La dosis de Ziihera se redujo en 1 paciente (0,4 %), se mantuvo o se retrasó en 5 pacientes (2,1 %) y se interrumpió en 2 pacientes (0,9 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de zanidatamab. En estudios clínicos, la dosis máxima probada ha sido de 30 mg/kg. En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones adversas e iniciar un tratamiento sintomático adecuado en caso de ser necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2), código ATC: L01FD07

Mecanismo de acción

Zanidatamab es un anticuerpo biespecífico dirigido a HER2 que se une de forma simultánea a los dominios extracelulares 2 y 4 en distintos monómeros de HER2 (unión en trans). La unión de zanidatamab con HER2 produce una internalización que conduce a una reducción del receptor en la superficie celular. Zanidatamab induce citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Estos mecanismos conducen a inhibición de crecimiento del tumor y muerte celular del tumor.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos del ensayo excluyen comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco (AAF) en los estudios que se describen a continuación con incidencia de AAF en otros estudios.

Los AAF se detectaron raramente. Zanidatamab se clasifica como una molécula de bajo riesgo para provocar una respuesta inmune sobre la base de la evaluación de los factores de riesgo de inmunogenicidad y la baja incidencia de AAF observada hasta la fecha en los estudios clínicos (1,6 % [3 de 183 participantes evaluables] y 1,2 % [1 de 85 participantes evaluables] en el Estudio 101 y el Estudio 203, respectivamente). No se observó evidencia del impacto de AAF en la farmacocinética, la eficacia o seguridad, sin embargo, los datos siguen siendo limitados.

Electrofisiología cardiaca

La relación entre las concentraciones séricas de zanidatamab coincidentes en el tiempo y las mediciones de Δ QTcF se evaluó a partir de datos obtenidos durante el tratamiento con zanidatamab de participantes del Estudio 101. El conjunto de datos del análisis de C-QT incluía mediciones de QTcF de 179 de los 192 participantes inscritos en el Estudio 101. Zanidatamab no tiene un efecto sobre el intervalo QTc y no hubo ninguna relación entre la exposición a zanidatamab y el cambio en el intervalo QTc.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Ziihera se evaluó en la Cohorte 1 (N=62) de ZWI-ZW25-203 (Estudio 203), un ensayo multicéntrico, abierto y de un solo grupo de pacientes con cáncer de vías biliares localmente avanzado irreseccable o metastásico que recibieron al menos un régimen previo de quimioterapia sistémica con gemcitabina para enfermedad avanzada, y experimentaron progresión de la enfermedad posteriormente o desarrollaron intolerancia a la terapia anterior más reciente, y cuyos tumores eran HER2 positivos (IHC 3+).

Los pacientes recibieron Ziihera cada 2 semanas en una dosis de 20 mg/kg por vía intravenosa. Se administró hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Las medidas principales de los resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva confirmada (TROc) y la duración de la respuesta (DDR) según lo determinado por una revisión central independiente (RCI) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en tumores sólidos (RECIST) v1.1.

La edad media era de 64 años (intervalo: 38 a 79 años), el 47 % de los pacientes tenían 65 años o más; el 55 % eran mujeres; el 61 % eran asiáticos, el 31 % eran blancos. Todos los pacientes tenían un estado funcional inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (32 %) o 1 (68 %).

El cincuenta y tres por ciento de los pacientes tenía cáncer de vesícula biliar, el 27 % tenía colangiocarcinoma intrahepático y el 19 % tenía colangiocarcinoma extrahepático. El cuarenta por ciento de los pacientes había recibido más de una línea de terapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada. Los tratamientos previos recibidos con mayor frecuencia, además de la gemcitabina, incluyeron: cisplatino (76 %), oxaliplatino (16 %), 5-fluoruracilo (39 %) e inhibidor de PD-1 o PD-L1 (26 %). La mediana de supervivencia global (SG) en la población de IHC3+ fue de 18,1 meses (IC del 95 %: 12,2; 22,9). La mediana de duración de seguimiento del estudio en la población de IHC3+ fue de 34,0 meses.

Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia en el Estudio 203

Parámetro de eficacia*	N=62
Tasa de respuesta objetiva confirmada (TROc)	
n	32
% (IC del 95 %)	51,6 (38,6; 64,5)
Respuesta completa, n (%)	3 (4,8)
Respuesta parcial, n (%)	29 (46,8)
Duración de la respuesta (DDR)	N=32
Mediana †, meses (IC del 95 %)	14,9 (7,4; 24,0)

*Evaluado mediante una revisión central independiente

†Basado en la estimación de Kaplan-Meier

UPUP = Último paciente última visita el 11 de julio de 2024

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ziihera en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de vías biliares (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Autorización de comercialización condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La FC de zanidatamab mostró una cinética no lineal con un aclaramiento (CL) más rápido en dosis bajas que oscilaban entre 5 y 30 mg/kg. Después de la primera dosis, la media geométrica de la C_{max} de zanidatamab fue proporcional a la dosis al aumentar la dosis, mientras que la exposición sistémica total ($AUC_{0-\infty}$) fue mayor que proporcional a la dosis al aumentar la dosis. La media geométrica de los índices de acumulación basada en C_{min} en estado estacionario fue aproximadamente 2,7 para el nivel de dosis de zanidatamab de 20 mg/kg una vez cada 2 semanas. La exposición de zanidatamab observada y los parámetros FC tras la primera administración en el primer ciclo y estado estacionario, según el esquema de muestreo disponible, se describen en la tabla 7.

La farmacocinética de zanidatamab después de la perfusión intravenosa en participantes con cánceres que expresan HER2 se evaluó en un análisis de modelo farmacocinético poblacional de 279 participantes. Del análisis de FCpob, se determinó que los participantes con CVB presentaban un CL típico de 0,0115 l/h, un V_c típico de 3,51 l, un V_p típico de 3,95 l y una $t_{1/2}$ estimada de aproximadamente 21 días. Según la $t_{1/2}$ estimada, llevaría aproximadamente 3,5 meses (es decir, 5 semividas) para alcanzar el estado estacionario tras la administración de dosis múltiples de zanidatamab.

Tabla 7. Estudio 203: Los parámetros farmacocinéticos (media geométrica [porcentaje del coeficiente de variación]) de zanidatamab tras la primera administración de 20 mg/kg de zanidatamab Q2W en el ciclo 1 y estado estacionario en pacientes con CVB

Ciclo	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-\tau}$ (días* $\mu\text{g/ml}$)
Ciclo 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Ciclo 4 o posterior (estado estacionario) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Abreviaturas: $AUC_{0-\tau}$ = área bajo la curva durante el intervalo de administración; C_{max} = concentración máxima; C_{min} = concentración mínima; Q2W = cada 2 semanas

Nota: EL Ciclo 1 y el Ciclo 4 se denominan “primera dosis” y “estado estacionario”, respectivamente; estos términos son intercambiables.

Absorción

Ziihera se administra mediante perfusión intravenosa.

Distribución

Después de la administración intravenosa, zanidatamab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. Según un análisis farmacocinético poblacional, se predijo que los participantes con CVB con HER2 amplificado presentarían un V_c típico de 3,51 l y un V_p típico de 3,95 l.

Eliminación

Según un análisis farmacocinético poblacional, se predijo que los participantes con CVB presentarían un CL típico de 0,0115 l/h y una $t_{1/2}$ estimada de aproximadamente 21 días para zanidatamab administrado a 20 mg/kg cada 2 semanas en estado estacionario.

Poblaciones específicas

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanidatamab basadas en la edad (24 a 88 años), el sexo, la raza (blanca, negra, asiática) ni el peso corporal (35,4 kg a 128 kg).

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanidatamab en el caso de insuficiencia renal leve y moderada (TFGe de 30 a 89 ml/min estimada mediante la ecuación CKD-EPI). Se desconoce la farmacocinética de zanidatamab en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis. Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente por vías renales, no es de esperar que un cambio en la función renal influya en la exposición de zanidatamab.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de zanidatamab en el caso de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior normal (LSN) y AST $>$ LSN o bilirrubina total entre 1 y 1,5 veces el LSN y cualquier AST). Se desconoce la farmacocinética de zanidatamab en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ a ≤ 3 LSN y cualquier AST) o grave (bilirrubina total > 3 LSN y cualquier AST). Sin embargo, dado que los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente por vías hepáticas, no es de esperar que un cambio en la función hepática influya en la exposición de zanidatamab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de zanidatamab.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de zanidatamab.

Toxicidad a dosis repetidas

Por lo general, zanidatamab se toleró bien en un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 13 semanas en monos cinomolgos administrados una vez a la semana (por vía intravenosa) a niveles de dosis que dieron como resultado unos márgenes de exposición de hasta al menos 10 veces la exposición en pacientes humanos. Se observaron heces blandas o acuosas no graves, transitorias y no dependientes de la dosis con una exposición clínicamente relevante. En algunos, pero no en todos los animales, las heces blancas o acuosas se correlacionaban con cambios no graves en los niveles de nitrógeno ureico en sangre y de albúmina en sangre. Desde el día 22, el NUS en general se aumentó (hasta el 45 %) y los niveles de albúmina tendieron a disminuir (hasta el 12 %) a lo largo de la fase de dosificación. Sin embargo, estos valores no estaban relacionados con la dosis y se mantuvieron dentro de los intervalos del control histórico.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con zanidatamab. Sin embargo, se ha observado que los anticuerpos que se unen a HER2 provocan toxicidad embriofetal grave. No se han realizado estudios de fertilidad con zanidatamab. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 13 semanas realizado en monos cinomolgos administradas una vez a la semana (por vía intravenosa) con niveles de dosis que dieron lugar a márgenes de exposición de hasta al menos 10 veces la exposición en pacientes humanos, zanidatamab no produjo ningún efecto en los órganos reproductivos masculinos y femeninos cuando se evaluó por pesos de los órganos y la histopatología.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20 (E432)
Succinato de disodio
Ácido succínico (E363)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Solución reconstituida

La estabilidad química y física durante la utilización de la solución reconstituida se ha demostrado hasta 6 horas a temperatura ambiente (entre 18 °C y 24 °C) y hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución impida el riesgo de contaminación microbiana, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante la utilización son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 4 horas a temperatura ambiente (entre 18 °C y 24 °C) o en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Solución diluida

La estabilidad química y física durante la utilización de la solución diluida se ha demostrado hasta 24 horas a temperatura ambiente (entre 18 °C y 24 °C) y entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante la utilización son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 12 horas a temperatura ambiente (entre 18 °C y 24 °C) o 24 horas en la nevera a entre 2 °C y 8 °C. Estos tiempos de conservación empiezan a contar desde el momento de la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del producto, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I de 20 ml con un tapón de clorobutilo y una cápsula de cierre flip-off.

Cada envase contiene 1 o 2 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ziihera se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables y posteriormente diluir con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio o 5 % de glucosa para perfusión.

Se debe utilizar una técnica aséptica para la reconstitución y dilución de Ziihera.

Reconstitución

- Calcular la dosis recomendada de Ziihera según el peso del paciente para determinar el número de viales necesarios.
- Retirar el vial o los viales de la nevera y dejar que alcancen la temperatura ambiente.
- Reconstituir cada vial con 5,7 ml de agua estéril para preparaciones inyectables para obtener una concentración de 50 mg/ml en un volumen extraíble de 6 ml.
- Girar suavemente el vial hasta su disolución completa. No agitar. La reconstitución no debería llevar más de 10 minutos.
- Dejar que el vial reconstituido se asiente para que las burbujas se disipen.
- Inspeccionar visualmente la solución reconstituida por si hubiera partículas y presentara decoloración. El producto reconstituido debe ser una solución de incolora a amarilla clara, transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas. Desechar el vial reconstituido si se observan partículas o cambio de color.

Dilución

- Extraer el volumen necesario para la dosis calculada de cada vial.
- Añadir lentamente el volumen de dosis necesario a una bolsa de perfusión del tamaño adecuado que contenga 9 mg/ml (0,9 %) de solución inyectable de cloruro de sodio o 5 % de glucosa para perfusión. La solución diluida debe tener una concentración final de entre 0,4 mg/ml y 6 mg/ml.
- Mezclar la solución diluida invirtiéndola suavemente. No agitar.
- La solución para perfusión debe ser una solución transparente e incolora sin partículas visibles. Si se identifican partículas o cambio de color, la solución se debe desechar.
- Se ha demostrado compatibilidad con los materiales de administración intravenosa y la solución diluida Ziihera en los siguientes materiales:
 - Bolsa intravenosa: cloruro de polivinilo (PVC), poliolefina (PO), etil vinil acetato (EVA), polipropileno (PP) y copolímero de etileno-propileno.
 - Equipos de perfusión: cloruro de polivinilo/bis (2-etilhexilo) ftalato (PVC/DEHP), poliuretano (PUR), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) revestido de polietileno (revestido de PE).
 - Filtros en línea: filtro de solución de polietersulfona (PES), polifluoruro de vinilideno (PVDF).
 - Dispositivos de transferencia de sistema cerrado: acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), copolímero acrílico, policarbonato (PC), poliisopreno (PI), poliéster polipropileno (PP), politetrafluoroetileno (PTFE), silicona y acero inoxidable (SS).

Administración

- Administrar Ziihera mediante perfusión intravenosa con un filtro de 0,2 o 0,22 micras.
- No administrar Ziihera y otros medicamentos intravenosos simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

Eliminación

Los viales de Ziihera son para un solo uso.

Desechar cualquier parte de la solución reconstituida que quede sin utilizar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamentos sujetos a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil

beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si la presentación de un IPS y la actualización de un PGR coinciden, se pueden presentar al mismo tiempo.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Para confirmar la eficacia y seguridad de zanidatamab en el tratamiento de adultos con cáncer de vías biliares HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, tratados con anterioridad con al menos una línea previa de terapia sistémica, el TAC debe presentar los resultados del estudio clínico en curso, aleatorizado y abierto de fase III JZP598-302 para evaluar la eficacia y seguridad de zanidatamab más tratamiento habitual frente a tratamiento habitual solo para el cáncer de vías biliares HER2 positivo avanzado.	30 de septiembre 2029

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziihera 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
zanidatamab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 300 mg de zanidatamab.

Tras la reconstitución, un vial de 6 ml de solución contiene 50 mg/ml de zanidatamab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Además contiene: polisorbato 20 (E432), succinato disódico, ácido succínico (E363), sacarosa y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1 vial

2 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ziihera 300 mg polvo para concentrado
zanidatamab

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV tras la reconstitución y dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ziihera 300 mg polvo para concentrado para solución para perfusión zanidatamab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ziihera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Ziihera
3. Cómo le administrarán Ziihera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ziihera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ziihera y para qué se utiliza

Cómo funciona Ziihera

Ziihera es un medicamento que contiene el principio activo zanidatamab. Zanidatamab es un anticuerpo biespecífico que se une a una proteína específica o antígenos en células cancerosas. Reconoce y se une a una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando zanidatamab se une al HER2 en células cancerosas, ralentiza o detiene el crecimiento de células cancerosas y puede eliminarlas.

Para qué se utiliza Ziihera

Ziihera se utiliza en adultos con cáncer de vías biliares, un cáncer de las estructuras que almacenan y transportan la bilis. Se utiliza cuando el cáncer:

- presenta niveles altos de la proteína HER2 en su superficie (también conocido como “HER2 positivo”);
- no se puede eliminar con cirugía (irresecable) y se ha diseminado a los tejidos circundantes (localmente avanzado) o a otras partes del cuerpo (metastásico); y
- ha reaparecido o ha empeorado tras el tratamiento previo con quimioterapia.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Ziihera

No se le deberá administrar Ziihera

- Si es alérgico a zanidatamab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro de si es alérgico, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Ziihera.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Ziihera o durante el tratamiento, si presenta alguno de los siguientes síntomas antes o durante el tratamiento con Ziihera:

- sensación de falta de aliento,
- tos,
- sensación de cansancio,
- hinchazón de tobillos o piernas,
- latido cardíaco irregular,
- ganancia de peso repentina,
- sentirse mareado, o
- pérdida de consciencia.

Estos pueden ser síntomas de fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, una afección en la que su corazón no puede bombear sangre lo suficientemente bien. Su médico comprobará su función cardíaca antes de comenzar el tratamiento con Ziihera. Ver sección 4 “Efectos adversos graves” para obtener más información sobre los signos de problemas cardíacos que hay que vigilar.

Reacciones a la perfusión

Ziihera se administra por goteo en vena (perfusión intravenosa). Pueden ocurrir reacciones a la perfusión. Su médico o enfermero le monitorizará para detectar efectos adversos durante y después de la perfusión, según sea necesario. Si tiene alguna reacción grave, su médico puede suspender el tratamiento con Ziihera. Ver sección 4 “Efectos adversos graves” para obtener más información sobre reacciones a la perfusión que hay que vigilar durante y después de la perfusión.

Niños y adolescentes

Ziihera no se recomienda en niños y adolescentes. No se ha probado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ziihera

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento, debe informar a su médico o enfermero si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Ziihera puede dañar al feto. Su médico le informará sobre los riesgos de tomar Ziihera para su bebé mientras esté embarazada o en periodo de lactancia. Si usted puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz (anticonceptivos) durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la interrupción de Ziihera. Consulte a su médico sobre el mejor anticonceptivo para usted. Informe a su médico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Ziihera o durante los 4 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.

Se desconoce si Ziihera pasa a la leche materna. Pregúntele a su médico si puede amamantar durante el tratamiento con Ziihera y durante los 4 meses siguientes al tratamiento, ya que puede ser perjudicial para el niño. Su médico considerará los beneficios de la lactancia materna para el niño y los beneficios para usted de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Puede que se sienta cansado después de recibir Ziihera. Si esto sucede, no conduzca ni use herramientas o máquinas.

Ziihera contiene sodio

Ziihera contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Ziihera contiene polisorbato 20

Ziihera contiene 0,63 mg de polisorbato 20 en cada vial, equivalente a 0,105 mg/ml.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alergias conocidas.

3. Cómo le administrarán Ziihera

Ziihera se lo administrará un médico o enfermero en un hospital o clínica.

- Se administra por goteo en vena (perfusión intravenosa) una vez cada dos semanas.
- La cantidad de medicamento que le administren depende de su peso y la calculará el médico.
- La duración de la perfusión puede variar para la primera dosis y dosis posteriores, en función de la tolerancia que tenga al recibir las infusiones.
- La cantidad de perfusiones que le administrarán depende de:
 - cómo responda su enfermedad al tratamiento,
 - su tolerancia al tratamiento.
- Antes de cada perfusión, su médico/enfermero puede administrarle algunos medicamentos para ayudar a prevenir las reacciones a la perfusión. Estos pueden incluir antihistamínicos (medicamentos para reducir las reacciones alérgicas), corticosteroides (medicamentos para tratar el dolor y la inflamación) y antipiréticos (medicamentos para disminuir la fiebre) y se le administrarán de 30 a 60 minutos antes de que le administren la perfusión.

Si pierde una cita

Si olvida o pierde una cita para recibir Ziihera, pida otra cita a su médico o enfermero lo antes posible.

Si deja de recibir Ziihera

No suspenda el tratamiento con este medicamento sin consultar primero a su médico. Es importante que le administren todas las perfusiones recomendadas por su equipo de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico si experimenta efectos adversos, incluso aquellos no mencionados en el prospecto.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a un médico o enfermero de inmediato, si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Reacciones a la perfusión. Las reacciones pueden ser leves o más graves. Los síntomas pueden incluir sensación de enfermedad (náuseas), fiebre, escalofríos, sensación de cansancio, cefalea, pérdida de apetito, dolores musculares y de las articulaciones y sofocos.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Fracción de eyección disminuida. Este medicamento puede causar problemas cardíacos que reducen la capacidad del corazón para bombear sangre. Los síntomas incluyen sensación de falta de aliento, tos, sensación de cansancio, hinchazón de tobillos y piernas, latido cardíaco irregular, ganancia de peso repentina, sentirse mareado o pérdida de consciencia.

Otros efectos adversos

La frecuencia y la gravedad de los efectos adversos pueden variar con la dosis que recibe. Consulte a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- dolor abdominal
- sentirse mal (náuseas)
- vómitos
- sensación de cansancio (fatiga)
- apetito disminuido
- erupción
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia), que se refleja en los análisis de sangre
- función hepática anormal, que se refleja en los análisis de sangre

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Síntomas en el pecho como tos seca o dificultad al respirar (neumonitis)

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente tras el tratamiento con Ziihera, debe consultar a su médico de inmediato e indicarle que le están tratando con Ziihera.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ziihera

Ziihera lo conservarán los profesionales sanitarios en el hospital o la clínica donde usted recibe tratamiento. Esta información está destinada a profesionales sanitarios.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice Ziihera después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- La solución diluida se debe utilizar de inmediato después de la preparación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Su farmacéutico desechará los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ziihera

- El principio activo es zanidatamab.
- Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 300 mg de zanidatamab. Tras la reconstitución, un vial de 6 ml de solución contiene 50 mg/ml de zanidatamab.
- Los demás componentes son polisorbato 20 (E432), succinato disódico, ácido succínico (E363), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto de Ziihera y contenido del envase

Ziihera es un polvo liofilizado blanco suministrado en un vial de vidrio con un tapón y una cápsula de cierre flip-off.

Una caja contiene 1 o 2 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.