

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziihera 300 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal pulbriga sisaldab 300 mg zanidatamabi.

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 50 mg/ml zanidatamabi.

Zanidatamab on humaniseeritud (IgG1) bispetsiifiline antikeha, mis on valmistatud hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber).

Valge lüofiliseeritud paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ziihera monoteerapiana on näidustatud mitteopereeritava lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise HER2-positiivse (IHC3+) sapiteede vähi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud vähemalt ühe esmavaliku süsteemse raviga (patsientide valiku kohta biomarkeri põhjal vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ziihera kasutamist peab alustama sapiteede vähi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Seda peab manustama kvalifitseeritud tervishoiutöötaja, kellel on olemas sobivad elustamisvahendid.

Patsientide valik

Patsientidel, kellel ravitakse sapiteede vähki Ziiheraga, peab olema dokumenteeritud HER2-positiivne kasvaja staatus, mis on määratletud kui immunohistokeemia (*immunohistochemistry*, IHC) skoor 3 + ja mis on hinnatud vastav kasutusotstarbega, CE-märgisega *in vitro* meditsiinilise diagnostilise seadmega (IVD). Kui CE-märgisega IVD pole saadaval, tuleb kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

Ziihera soovitatav annus on 20 mg/kg, manustuna intravenoosse infusioonina iga 2 nädala järel (iga 14 päeva järel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Infusiooni kestuse kohta vt tabelit 4.

Premedikatsioon

Võimalike infusiooniga seotud reaktsioonide vältimiseks on vajalik premedikatsioon 30...60 minutit enne iga infusiooni. Premedikatsiooniks soovatakse manustada kortikosteroide, antihistamiini ja palavikualandajat (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral

Vasaku vatsakese funktsiooni tuleb hinnata ravi alguses ja regulaarsete ajavahemike järel ravi ajal. Soovitused annuse muutmiseks vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemise korral on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse muutmine vasaku vatsakese düsfunktsiooni korral

Vasaku vatsakese düsfunktsioon (vt lõik 4.4)	Raskusaste	Ravi muutmine
	LVEF-i absoluutne langus ≥ 16 protsendipunkti võrra võrreldes ravieelse algtasemega	• Peatage ravi vähemalt 4 nädalaks. • Korra LVEF-i hindamist 4 nädala jooksul. • Jätkake ravi 4...8 nädala jooksul, kui LVEF normaliseerub ja absoluutne langus on ≤ 15 protsendipunkti algtasemest. • Kui LVEF ei ole taastunud 15 protsendipunkti piires algtasemest, katkestage ravi jäädavalt.
	LVEF-i väärtus alla 50% ja absoluutne langus ≥ 10 protsendipunkti alla ravieelse algtaseme	

Annuse muutmine infusiooniga seotud reaktsioonide korral

Infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion related reaction*, IRR) ravi võib nõuda infusioonikiiruse vähendamist, annuse katkestamist või ravi katkestamist, nagu on kirjeldatud tabelis 2.

Tabel 2. Annuse ja infusiooni kestuse muutused infusiooniga seotud reaktsioonide korral

Infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.8)	Raskusaste	Ravi muutmine
	Kerge (1. aste)	• Vähendage infusioonikiirust 50%. • Järgmised infusioonid peaksid algama selle vähendatud kiirusega. • Järgmiste infusioonide infusioonikiirust võib vastavalt taluvusele järk-järgult suurendada sümptomitele eelneva kiiruseni.
	Mõõdukas (2. aste)	• Peatage infusioon kohe. • Ravida sobiva raviga. • Kui sümptomid taanduvad, jätkake infusiooni 50% varasemast infusioonikiirusest. • Järgmiste infusioonide infusioonikiirust võib vastavalt taluvusele järk-järgult suurendada sümptomitele eelneva kiiruseni.
	Raske (3. aste)	• Peatage infusioon kohe. • Ravida viivitamatult sobiva raviga. • Kui sümptomid taanduvad, jätkake infusiooni järgmise planeeritud annusega 50% varasemast infusioonikiirusest. • Korduvate 3. astme sümptomite korral lõpetage ravi jäädavalt.
	Eluohtlik (4. aste)	• Peatage infusioon kohe. • Ravida viivitamatult sobiva raviga. • Lõpetage jäädavalt.

Annuse muutmine pneumoniidi korral

Pneumoniidi ravi tõttu võib olla vajalik ravi lõpetada, nagu tabelis 3 kirjeldatud.

Tabel 3. Annuse muutmine pneumoniidi korral

Pneumoniit (vt lõik 4.4)	Raskus	Ravi muutmine
	Kinnitatud ≥ 2 . aste	Ravi alatiseks lõpetada.

Unustatud annus

Kui patsient jätab Ziihera annuse vahele, tuleb plaanipärane annus manustada niipea kui võimalik. Manustamisskeemi tuleb kohandada nii, et annuste vahel oleks 2-nädalane intervall.

Erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30 kuni 89 ml/min hinnatud CKD-EPI abil) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Zanidatamabi ei ole hinnatud raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes saavad või ei saa dialüüsravi. Neeruprotsesside vähese osaluse tõttu zanidatamabi kliirensis ei ole neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine siiski vajalik, kuna ekspositsioonis ei ole oodata erinevusi (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (üldbilirubiin $\leq$ normi ülemine piir (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) $>$ ULN või üldbilirubiin 1...1,5 korda üle normi ülemise piiri ja mis tahes ASAT). Zanidatamabi ei ole hinnatud patsientidel, kellel on mõõdukas (üldbilirubiin $> 1,5... \leq 3$ ULN ja mis tahes ASAT) kuni raske (üldbilirubiin > 3 ULN ja mis tahes ASAT) maksakahjustus. Kuna maksaprotsessid osalevad zanidatamabi kliirensis vähesel määral, ei ole maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamine siiski vajalik, kuna ekspositsioonis ei ole oodata erinevusi (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine patsientidel vanuses alates 65. eluaastast ei ole vajalik. (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 18-aastaseid lapsi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud. Seetõttu ei ole zanidatamabi ohutus, efektiivsus ja farmakokineetika selles populatsioonis kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Ziiherat manustatakse intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustatada kiire intravenoosse süste või kiire ühekordse boolussüstena.

Lahjendatud infusioonilahuse lõppkontsentratsioon peab olema 0,4...6 mg/ml zanidatamabi.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

Tabel 4. Soovitavad infusiooni kestused

Annus	Infusiooni kestus
Esimene ja teine	120...150 minutit
Kolmas ja neljas	90 minutit, kui eelnevad infusioonid olid hästi talutavad
Järgnevalt	60 minutit, kui eelnevad infusioonid olid hästi talutavad

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Embrüo-loote toksilisus, rasedus ja rasestumisvastased vahendid

Toimemehhanismi alusel võib zanidatamab rasedale manustamisel põhjustada loote kahjustusi. Teiste HER2-le suunatud antikehade turustamisjärgsete aruannete kohaselt põhjustas kasutamine raseduse ajal oligohüdramnioni juhtumeid, mis väljendusid kopsu hüpoplaasia, normist erineva luustiku ja vastsündinu surmana (vt lõik 4.6).

Patsiente tuleb teavitada, et nad Ziiheraga ravi ajal väldiksid rasestumist. Enne ravi alustamist tuleb raseduse välistamiseks teha rasedustest.

Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad Ziihera kasutamise ajal ja 4 kuud pärast viimast annust kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

HER2 aktiivsust blokeerivate ravimite, sealhulgas zanidatamabi kasutamisel on teatatud LVEF-i vähenemisest. LVEF-i tuleks hinnata enne Ziihera ehokardiogrammi või mitmekanalilise radionukliidangiograafia (*multigated acquisition*, MUGA) skannimise teel ja regulaarsete intervallidega ravi ajal, veendumaks, et LVEF on normaalsetes piirides. Kui LVEF väheneb ega ole paranenud või on järgneval hindamisel veelgi vähenenud, tuleb Ziihera kasutamine tabelis 1 soovitatud viisil katkestada (vt lõik 4.2).

Zanidatamabi ei ole uuritud patsientidel, kelle LVEF-i ravieelne väärtus on $< 50\%$; anamneesis müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia 6 kuu jooksul; troponiini tase, mis on kooskõlas müokardi infarktiga või kliiniliselt olulise südamehaigusega, nagu ravi vajav ventrikulaarne arütmia, ravile allumatu hüpertensioon või anamneesis sümptomaatiline südame paispuudulikkus (*congestive heart failure*, CHF).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ziihera võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone (IRR) (vt lõik 4.8). Enne iga annust on vajalik premedikatsioon, et vähendada IRR-i riski (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb jälgida IRRi nähtude ja sümptomite suhtes manustamise ajal ja vastavalt kliinilistele näidustustele pärast infusiooni lõpetamist. Koheseks kasutamiseks peab olema saadaval sobiv erakorraline meditsiin ja seadmed IRR-i raviks ning infusioonireaktsioone tuleks hallata vastavalt tabelis 2 soovitatule (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

HER2 aktiivsust blokeerivate ravimite, sealhulgas Ziihera puhul on teatatud pneumoniidist. Kliinilistes uuringutes on teatatud pneumoniidist 0,4 % 233 patsiendist, kellele manustati Ziiherat 20 mg/kg intravenoosselt ainsa ravimina. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi tunnuste ja sümptomite suhtes. Kinnitatud ≥ 2 astme pneumoniidi korral tuleb ravi lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,63 mg polüsorbaat 20-t ühes viaalis, mis vastab 0,105 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiaalseid kliinilisi uuringuid, milles oleks hinnatud zanidatamabi võimalikke koostoimeid teiste ravimitega, ei ole läbi viidud. Zanidatamab on antikeha, mis eeldatavasti ei mõjuta tsütokroom P450 ensüüme. Samuti ei ole teada, et zanidatamab mõjutaks põletikuliste tsütokiinidega seotud mehhanisme ega ühtegi põletikuliste tsütokiinidega seotud mehhanismi, mis võib mõjutada samaaegselt kasutatavate ravimite farmakokineetikat (PK).

4.6 Viljakus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/rasestumisvastaseid vahendeid naistel

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb teha enne ravi alustamist Ziiheraga rasedustest.

Toimemehhanismi alusel võib zanidatamab raseduse ajal manustamisel põhjustada embrüo-loote kahjustusi. Naispatsiendid peavad Ziiheraga ravi ajal ja 4 kuud pärast viimast annust kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Toimemehhanismi alusel võib zanidatamab rasedale manustamisel põhjustada loote kahjustusi. Puuduvad andmed zanidatamabi kasutamise kohta raseduse ajal inimestel või loomadel. Teiste HER2-le suunatud antikehade turustamisjärgsete aruannete kohaselt põhjustas kasutamine raseduse ajal oligohüdramnioni juhtumeid, mis väljendusid kopsu hüpoplaasia, normist erineva luustikuja vastsündinu surmana. Ziiherat ei soovitata kasutada raseduse ajal või rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Patsiente tuleb teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Naissi, kes said Ziiherat raseduse ajal või 4 kuu jooksul enne rasestumist, tuleb jälgida oligohüdramnioni suhtes. Kui esineb oligohüdramnion, tuleb läbi viia loote testimine, mis vastab rasedusajale ja on vastavuses kohaliku ravistandardiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas zanidatamab eritub rinnapiima või milline on selle mõju rinnaga toidetavale lapsele või piima tootmisele.

Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või ravi, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja Ziiheraga ravi kasulikkust naisele. See kaalutus peaks võtma arvesse ka 4-kuulist puhastusperioodi (vt lõige 5.2).

Fertiilsus

Zanidatamabiga ei ole viljakuse uuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zanidatamab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ziihera kasutamisel on teatatud väsimusest. Seetõttu tuleb patsientidele anda soovitus olla autojuhtimisel või masinatega töötamisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ziihera kombineeritud ohutuspopulatsioon kajastab kasutamist 233 patsiendil, kellele manustati intravenoosselt Ziiherat 20 mg/kg monoteraapiana kahes üheharulises uuringus. 233 patsiendist, kes said Ziiherat, oli 39% kokkupuude 6 kuud või kauem ja 17% kauem kui üks aasta.

Koondandmete põhjal täheldati tõsiseid kõrvaltoimeid 8,2% patsientidest. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (1,7%) ja väsimus (1,3%).

Kõige sagedamad täheldatud kõrvaltoimed olid koondandmete põhjal kõhulahtisus (48,5%), infusiooniga seotud reaktsioon (30,5%), väsimus (26,2%), aneemia (21,9%) ja lööve (21,5%).

Ziihera ohutust sapiteede vähiga täiskasvanutel (N = 87) hinnati uuringus 203 – avatud, mitme kohordiga mitmekeskuselises uuringus.

Uuringus 203 (N = 87) esines tõsiseid kõrvaltoimeid 16,1% patsientidest. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (2,3%), väsimus (2,3%) jaalaniinaminotransferaasi tõus (2,3%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed uuringus 203 (N = 87) olid kõhulahtisus (46%), infusiooniga seotud reaktsioon (33,3%), kõhuvalu (26,4%), aneemia (25,3%) ja väsimus (24,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole märgitud teisiti, põhinevad kõrvaltoimete esinemissagedused kõigist põhjustest tingitud kõrvaltoimete esinemissagedustel, mis tuvastati 233 patsiendil, kes puutusid kokku Ziiheraga annuses 20 mg/kg, mida manustati intravenoosselt ainsa ravimina kahes ühe raviharuga uuringus.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. Kõrvaltoimed Ziiherat monoterapiiana saanud patsientidel ohutuse koondandmete populatsioonis (N = 233)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia*
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vähenenud söögiisu
Südamehäired	Sage	Vähenenud väljutusfraktsioon*
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus*
		Kõhuvalu ^a
		Iiveldus
		Oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine*
		Aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve ^b
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus ^c
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Väga sage	Infusiooniga seotud reaktsioon*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi haigusseisundid	Aeg-ajalt	Pneumoniit

^a Kõhuvalu hõlmab ala- ja ülakõhuvalu.

^b Lööve hõlmab aknesarnast dermatiiti, löövet, makulo-papulooset löövet, sügelevat löövet ja urtikaariat.

^c Väsimus hõlmab asteniati, väsimust ja halba enesetunnet.

* Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus ohutuse koondandmete populatsioonis (N = 233)

Kõhulahtisus

Kõhulahtisusest teatati 48,5% patsientidest, kes said Ziiherat. 3. astme juhtude esinemissagedus patsientidel oli 5,2%, 4. ja 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmase avaldumiseni oli

10 päeva ja mediaanaeg paranemiseni oli 3 päeva. Kõhulahtisuse tõttu vähendati Ziihera annust 1,3% patsientidest ning annus jäeti vahele või lükati edasi 2,6% patsientidest. Kõhulahtisuse tõttu ravi ei katkestatud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonidest (IRR) teatati 30,5% patsientidest, kes said Ziiherat. 3. astme nähtude esinemissagedus oli 0,4% ning 4. või 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmakordse juhtumi alguseni oli 1 päev ja mediaanaeg paranemiseni oli 1 päev. Ziihera infusioon katkestati 25,3% patsientidest ja ravi lõpetati infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu 0,4% patsientidest (vt lõik 4.4).

Anaemia

Aneemiast teatati 21,9% patsientidest, kes said Ziiherat. 3. astme juhtude esinemissagedus patsientidel oli 9,9%, 4. astme juhtude esinemissagedus oli 0,4% ning 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmase avaldumiseni oli 42 päeva ja mediaanaeg paranemiseni oli 14 päeva. 0,4%-l patsientidest jäeti Ziihera infusioon vahele või lükati edasi ja aneemia tõttu Ziiheraga muid toiminguid ei tehtud.

ALAT-i aktiivsuse suurenemine

ALAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati 12,4% patsientidest, kes said Ziiherat. 3. astme juhtude esinemissagedus patsientidel oli 1,7%, 4. astme juhtude esinemissagedus oli 0,4% ja 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmase avaldumiseni oli 78 päeva ja mediaanaeg paranemiseni oli 16 päeva. Ziihera infusioon jäeti vahele või lükati edasi 7 patsiendil (3%) ja ALAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu Ziiheraga muid meetmeid ei võetud.

ASAT-i aktiivsuse suurenemine

ASAT-i aktiivsuse suurenemisest teatati 11,6% patsientidest, kes said Ziiherat. 3. astme juhtude esinemissagedus patsientidel oli 1,3%; 4. astme juhtude esinemissagedus oli 0,9% ning 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmase avaldumiseni oli 87 päeva ja mediaanaeg paranemiseni oli 15 päeva. Ziihera annus jäeti vahele või lükati edasi 6 patsiendil (2,6%) ja ASAT-i aktiivsuse suurenemise tõttu Ziiheraga muid meetmeid ei võetud.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

HER2 aktiivsust blokeerivate ravimite, sealhulgas Ziihera kasutamisel on teatatud LVEF-i vähenemisest. 10 patsiendil (4,3%) täheldati 12 LVEF-i langust ja üht neist sündmustest peeti tõsiseks. 3. astme juhtude esinemissagedus patsientidel oli 1,3%; 4. ega 5. astme juhtumeid ei täheldatud. Mediaanaeg esmase avaldumiseni oli 171 päeva ja mediaanaeg paranemiseni oli 27 päeva. Ziihera annust vähendati 1 patsiendil (0,4%). Ziihera annus jäeti vahele või lükati edasi 5 patsiendil (2,1%) ja manustamine katkestati 2 patsiendil (0,9%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zanidatamabi maksimaalne talutav annus ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes on maksimaalne testitud annus olnud 30 mg/kg. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, HER2 (inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2) inhibiitorid, ATC-kood: L01FD07.

Toimemehhanism

Zanidatamab on kahekordne HER2-sihitud bispetsiifiline antikeha, mis seob samaaegselt eraldi HER2 monomeeride ekstratsellulaarseid domeene 2 ja 4 (seondumine trans-positsioonis).

Zanidatamabi seondumine HER2-ga põhjustab internaliseerumist, mis viib retseptori vähenemiseni rakupinnal. Zanidatamab kutsub esile komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse (*complement-dependent cytotoxicity*, CDC), antikehast sõltuva rakulise tsütotoksilisuse (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) ja antikehast sõltuva rakulise fagotsütoosi (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Need mehhanismid põhjustavad kasvaja kasvu pärssimist ja kasvajakude surma.

Immunogeensus

Ravimivastaste antikehade täheldatud esinemissagedus sõltub suuresti testi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Analüüsimetodite erinevused välistavad ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) esinemissageduse sisuka võrdlemise allpool kirjeldatud uuringutes ADA esinemissagedusega teistes uuringutes.

ADA tuvastati harva. Immunogeensusu riskitegurite hindamise ja ADA vähese esinemissageduse põhjal (1,2% [1 85-st hinnatavast osalejast]) uuringus 203 liigitatakse zanidatamab immuunvastuse esilekutsumiseks madala riskiga molekuliks. Tõendeid ADA mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele ei täheldatud, kuid andmed on piiratud.

Südame elektrofüsioloogia

Ajaliselt sobitatud zanidatamabi seerumikontsentratsioonide ja Δ QTcF-i mõõtmiste vahelist seost hinnati uuringus 101 osalejatelt zanidatamabiga ravi ajal saadud andmete põhjal. C-QT analüüsi andmekogum sisaldas uuringusse 101 kaasatud 192 osalejast 179 QTcF-i mõõtmisi kohta. Zanidatamab ei mõjutanud QTc-intervalli ning zanidatamabi kontsentratsioon ei olnud QTc-intervalli muutustega seotud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ziihera efektiivsust hinnati ZWI-ZW25-203 (uuring 203)ühes kohordis (N = 62). See oli mitmekeskuseline, avatud, ühe rühmaga uuring lokaalselt kaugelearenenud mitteopereeritava või metastaatilise sapiteede vähiga patsientidel, kes said varem kaugelearenenud haiguse raviks vähemalt üht gemtsitabiini sisaldavat süsteemset keemiaravi ja kelle haigus progresseerus pärast viimast esmavaliku ravi või tekkis selle suhtes talumatus ning kelle kasvaja oli HER2-positiivne (IHC3+).

Patsiendid said Ziiherat intravenoosselt iga 2 nädala järel annuses 20 mg/kg. Seda manustati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (*confirmed objective response rate*, cORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR), mis määrati kindlaks sõltumatu keskse vaatlusega (*independent central review*, ICR) vastavalt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumidele (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1.

Patsientide mediaanvanus oli 64 aastat (vahemikus: 38 kuni 79 aastat), 47% patsientidest olid 65-aastased või vanemad; 55% olid naised; 61% olid aasialased, 31% valged. Kõigil patsientidel oli Ida onkoloogiaalase koostöörühma (East Cooperative Oncology Group, ECOG) süsteemi järgi algtaseme sooritusvõime 0 (32%) või 1 (68%).

53% patsientidest oli sapipõie vähk, 27% maksasisene kolangiokartsinoom ja 19% maksaväline kolangiokartsinoom. 40% patsientidest oli saanud metastaatilise või lokaalselt kaugelearenenud haiguse raviks rohkem kui üht esmavaliku ravi. Kõige sagedamini saadud esmavaliku ravid, välja

arvatud gemtsitabiin, sisaldasid: tsisplatiini (76%), oksaliplatiini (16%), 5-fluoruratsiili (39%) ja PD-1 või PD-L1 inhibiitorit (26%). Üldise elulemuse (*overall survival*, OS) mediaan IHC3+ populatsioonis oli 18,1 kuud (95% CI: 12,2; 22,9). Uuringu järelkontrolli mediaankestus IHC3+ populatsioonis oli 34,0 kuud.

Tõhususe tulemused on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused uuringus 203

Efektiivsuse parameeter*	N=62
Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (cORR)	
n	32
% (95% CI)	51,6 (38,6; 64,5)
Täielik vastus, n (%)	3 (4,8)
Osaline vastus, n (%)	29 (46,8)
Ravivastuse kestus (DoR)	N=32
Mediaan [†] , kuud (95% CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Hinnatud sõltumatu keskse vaatlusega.

[†]Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul.

LPLV (*Last patient last visit*) = viimase patsiendi viimane visiit 11. juulil 2024.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ziiheraga läbi viidud uuringute tulemusi kõigi laste alarühmade kohta sapiteede vähi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zanidatamabi PK oli mittelineaarne ja kliirens (CL) oli kiirem väikestemate annuste korral vahemikus 5 kuni 30 mg/kg. Pärast esimest annust oli zanidatamabi geomeetriline keskmine C_{max} annusega proportsionaalne suurenevate annuste korral, samas kui süsteemne koguekspositsioon ($AUC_{0-\infty}$) oli suurem kui annusega proportsionaalne suurenevate annuste korral.

Zanidatamabi geomeetriline keskmine akumulatsioonimäär C_{trough} korral on ligikaudu 2,4. Täheldatud zanidatamabi ekspositsiooni ja farmakokineetika parameetreid pärast esimest manustamist esimeses tsüklis ja tasakaalukontsentratsiooni seisundis, mis põhinevad saadaoleval proovivõtuskeemil, on kirjeldatud tabelis 7.

Zanidatamabi farmakokineetikat pärast intravenoosset infusiooni HER2 ekspressiooniga vähiga osalejatel hinnati populatsiooni farmakokineetilise (PopPK) mudeli analüüsis, milles osales 279 osalejat. PopPK analüüsi põhjal ennustati, et sapiteede vähiga osalejate tüüpiline CL on 0,0110 l/h, tüüpiline keskne jaotusruumala (V_c) 3,22 l, tüüpiline perifeerne jaotusruumala (V_p) 3,20 l ja hinnanguline $t_{1/2}$ on umbkaudu 19 päeva. Arvestades hinnangulist $t_{1/2}$, kuluks tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks pärast zanidatamabi korduva annuse manustamist ligikaudu 3,2 kuud (st 5 poolväärtusaega).

Tabel 7. Uuring 203: Zanidatamabi farmakokineetilised parameetrid (geomeetriline keskmine [protsentuaalne variatsioonikoefitsient]) pärast zanidatamabi esmakordset manustamist annuses 20 mg/kg Q2W 1. tsüklis ja püsiseisundis sapiteede vähiga patsientidel

Tsükel	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (päeva*µg/ml)
1. tsükel N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
4. tsükel või hiljem (püsiseisund) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Lühendid: AUC_{0-tau} = kõvera alune pindala doseerimisintervalli ajal; C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon; C_{trough} = minimaalne kontsentratsioon; Q2W = üks kord 2 nädala jooksul.

Märkus. 1. ja 4. tsüklit nimetatakse vastavalt „esimeseks annuseks” ja „tasakaalukontsentratsiooniks”; need terminid on omavahel asendatavad.

Imendumine

Ziiherat manustatakse intravenoosse infusioonina.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist eritub zanidatamab vereringest kahefaasiliselt. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ennustati, et HER2 amplifitseeritud sapiteede vähiga osalejatel oli tüüpiline V_c 3,22 l ja tüüpiline V_p 3,20 l.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal prognoositi sapiteede vähiga osalejatele tüüpilist CL-i 0,0110 l/h ja hinnangulist t_{1/2} umbes 19 päeva zanidatamabi manustamisel 20 mg/kg iga 2 nädala järel tasakaalukontsentratsiooni korral.

Eriühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi zanidatamabi farmakokineetikas vanuse (24 kuni 88 aastat), soo, rassi (valge, must, Aasia) ja kehakaalu alusel (35,4 kg kuni 128 kg).

Neerude funktsiooni langus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi zanidatamabi farmakokineetikas kerge ja mõõduka neerukahjustuse alusel (eGFR 30 kuni 89 ml/min hinnatud CKD-EPI abil). Zanidatamabi farmakokineetika raske neerukahjustusega ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (hemodialüüsiga või ilma) ei ole teada. Kuna aga IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt neerude kaudu, ei mõjuta neerude funktsiooni muutus eeldatavasti kokkupuudet zanidatamabiga.

Maksa funktsiooni langus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi zanidatamabi farmakokineetikas kerge maksapuudulikkuse (üldbilirubiin ≤ normi ülemine piir (ULN) ja ASAT > ULN või üldbilirubiin 1...1,5 korda üle normi ülemise piiri ja mis tahes ASAT) korral. Zanidatamabi farmakokineetika mõõduka (üldbilirubiin > 1,5 kuni ≤ 3 ULN ja mis tahes ASAT) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > 3 ULN ja mis tahes ASAT) patsientidel ei ole teada. Kuna aga IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt maksa kaudu, ei mõjuta maksafunktsiooni muutus eeldatavasti kokkupuudet zanidatamabiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kantserogeensus

Zanidatamabi kantserogeense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Genotoksilisus

Zanidatamabi mutageense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Korduva annuse toksilisus

Zanidatamab oli üldiselt hästi talutav 13-nädalases korduva annuse toksilisuse uuringus makaakidel, kellele manustati üks kord nädalas (intravenoosselt) annuseid, mille tulemusena saavutati vähemalt 10 korda suurem ekspositsioon kui inimestel. Kliiniliselt olulisel ekspositsioonil täheldati pehmete või vesiste väljaheidete mittetõsist, mööduvat, annusest sõltumatut raviga seotud esinemist. Mõnedel loomadel, kuid mitte kõigil, korreleerusid pehmed või vesised väljaheited mitteraskete muutustega vere urea lämmastiku ja vere albumiini sisaldustes. Alates 22. päevast oli vere urea lämmastiku sisaldus üldjuhul suurenenud (kuni 45%) ja albumiinisaldus kaldus olema vähenenud (kuni 12%) kogu annustamisfaasi jooksul. Need väärtused ei olnud siiski annusega seotud ja jäid üldiselt varasemate kontrollvahemike piiresse.

Arengu- ja reproduktiivtoksilisus

Reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole zanidatamabiga läbi viidud. Siiski on täheldatud, et HER2-ga seonduvad antikehad põhjustavad tõsist embrüo-loote toksilisust.

Zanidatamabiga ei ole viljakuse uuringuid läbi viidud. 13-nädalases korduva annuse toksilisuse uuringus makaakidel, kellele manustati üks kord nädalas (intravenoosselt) annuseid, mille tulemusena saavutati vähemalt 10 korda suurem ekspositsioon kui inimestel, ei avaldanud zanidatamab mõju isas-ega emasloomade suguelunditele, kui seda hinnati elundite kaalu ja histopatoloogia alusel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E432)
Dinaatriumsuktsinaat
Suktsiinhape (E363)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat.

Valmislahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul toatemperatuuril (18 °C kuni 24 °C) ja 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb valmislahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohi ületada 4 tundi toatemperatuuril (18 °C kuni 24 °C) või külmkapis (2 °C kuni 8 °C).

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (18 °C kuni 24 °C) ja temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste

eest kasutaja ning see ei tohi ületada 12 tundi toatemperatuuril (18 °C kuni 24 °C) või 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Need säilitusajad algavad lahustamise hetkest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml I tüüpi klaasist viaal, millel on klorobutüülist punnkork ja eemaldatav kate.

Pakend sisaldab 1 või 2 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ziihera tuleb lahustada steriilses süstevees ja seejärel lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosiga infusioonilahusega.

Ziihera lahustamiseks ja lahjendamiseks tuleb kasutada aseptilist tehnikat.

Lahustamine

- Vajalike viaalide arvu määramiseks arvutage Ziihera soovitatav annus patsiendi kehakaalu põhjal.
- Eemaldage viaal(id) külmkapist ja laske soojeneda toatemperatuurini.
- Lahustage iga viaali sisu 5,7 ml steriilses süstevees, et saada kontsentratsiooniks 50 mg/ml eemaldatava mahuga 6 ml.
- Keerutage ettevaatlikult viaali kuni täieliku lahustumiseni. Ärge loksutage. Lahustamine ei tohiks võtta kauem kui 10 minutit.
- Laske lahustatud viaalil seista, et mullid saaksid hajuda.
- Kontrollige valmistatud lahust visuaalselt tahkete osakeste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Lahustatud ravim peab olema värvitu kuni helekollane, selge kuni kergelt pärlelvahvuline lahus, mis on praktiliselt ilma tahkete osakesteta. Kui märkate värvimuutust või tahkeid osakesi, hävitage viaal.

Lahjendamine

- Tõmmake igast viaalist välja arvutatud annuseks vajalik kogus.
- Lisage vajalik kogus aeglaselt sobiva suurusega infusioonikotti, mis sisaldab 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi infusioonilahust. Lahjendatud infusioonilahuse lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 0,4 mg/ml ja 6 mg/ml.
- Segage lahjendatud lahust infusioonikotti õrnalt ümber pöörates. Ärge loksutage.
- Infusioonilahus peab olema selge, värvitu lahus ilma nähtavate tahkete osakesteta. Tahkete osakeste või värvimuutuse tuvastamisel tuleb lahus hävitada.
- Järgmiste materjalide puhul on näidatud sobivust intravenoosse manustamise materjalide ja lahjendatud Ziihera lahusega:
 - Intravenoosne kott: polüvinüülkloriid (PVC), polüolefiin (PO), etüülvinüülatsetaat (EVA), polüpropüleen (PP) ja etüleen-propüleeni kopolümeer.
 - Infusioonikomplektid: polüvinüülkloriid/bis(2-etüülheksüül)ftalaat (PVC/DEHP), polüuretaan (PUR), polüetüleeniga vooderdatud (PE-vooder) akrülnitriilbutadienstüreen (ABS).

- Sisefiltrid: polüetersulfoonlahuse filter (PES), polüvinülideenfluoriidi õhufilter (PVDF).
- Suletud süsteemi ülekandeseadmed: akrüülnitriil-butadieenstüreen (ABS), akrüülkopolümeer, polükarbonaat (PC), polüisopreen (PI), polüesterpolüpropüleen (PP), polütetrafluoroetüleen (PTFE), silikoon ja roostevaba teras (SS).

Manustamine

- Manustage Ziiherat intravenoosse infusioonina koos 0,2 või 0,22 mikromeetrilise filtriga.
- Ärge manustage Ziiherat ja teisi intravenoosseid ravimeid samaaegselt sama veenitee kaudu.

Kõrvaldamine

Ziihera viaalid on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Hävitage kasutamata jäänud lahus.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuni 2025
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. aprill 2026

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress WuXi Biologics Co. Ltd.

108 Meiliang Road
Mashan, Binhu
Wuxi, 214092, Hiina

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatavad retseptiravimid (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava uuendamine langevad kokku, võib need esitada samal ajal.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Selleks et kinnitada zanidatamabi efektiivsust ja ohutust mitteopereeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise HER2-positiivse sapiteede vähi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud vähemalt ühe esmavaliku süsteemse raviga, peab müügiiloa hoidja esitama käimasoleva avatud, randomiseeritud III faasi kliinilise uuringu JZP598-302 tulemused zanidatamabi pluss standardravi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks võrreldes ainult standardraviga kaugelearenenud HER2-positiivse sapiteede vähi ravis.	30. september 2029

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ziihera 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
zanidatamab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 300 mg zanidatamabi.

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 50 mg/ml zanidatamabi 6 ml lahuses.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: polüsorbaat 20 (E432), dinaatriumsuktsinaat, suktsiinhape (E363), sahharoos ja süstevesi.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

1 viaal
2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ziihera 300 mg kontsentraadi pulber
zanidatamab

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahustamist ja lahjendamist

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave kasutajale

Ziihera 300 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber zanidatamab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teile ravimit antakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ziihera ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ziihera saamist
3. Kuidas teile Ziiherat antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ziiherat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ziihera ja milleks seda kasutatakse

Kuidas Ziihera toimib

Ziihera on ravim, mis sisaldab toimeainena zanidatamabi. Zanidatamab on bispetsiifiline antikeha, mis kinnitub vähirakkude spetsiifiliste valkude või antigeenide külge. See tunneb ära valgu, mida nimetatakse inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-ks (HER2), ja kinnitub selle külge. HER2 leidub suurtes kogustes mõnede vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Kui zanidatamab kinnitub vähirakkude HER2 külge, aeglustab või peatab see vähirakkude kasvu ja tapab need.

Milleks Ziiherat kasutatakse

Ziiherat kasutatakse täiskasvanutel sapiteede ehk sappi koguvate ja edasi toimetavate struktuuride vähi raviks. Seda kasutatakse, kui:

- vähirakkude pinnal on kõrge HER2 valgu tase (ehk HER2-positiivne sapiteede vähk);
- vähki ei saa kirurgiliselt eemaldada (mitteopereeritav) ning see on levinud lähedalasuvatesse kudedesse (lokaalselt kaugelearenenud) või teistesse kehaosadesse (metasteerunud); ja
- vähk on taastunud või süvenenud pärast eelmist keemiaravi.

2. Mida on vaja teada enne Ziihera saamist

Teile ei tohi Ziiherat anda

- Kui olete zanidatamabi või selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te pole kindel, kas olete allergiline, pidage enne Ziihera manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või meditsiiniõega enne, kui teile antakse Ziiherat või ravi ajal, kui teil on enne Ziihera ravi või ravi ajal mõni järgmistest sümptomitest:

- õhupuuduse tunne,
- köha,
- väsimustunne,
- hüppeliigeste või jalgade turse,
- ebaregulaarne südamepegevus,
- äkiline kaalutõus,
- uimasus või
- teadvuse kaotus.

Need võivad olla vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemise sümptomid, seisund, mille korral teie süda ei suuda verd piisavalt hästi pumbata. Enne Ziiheraga ravi alustamist kontrollib arst teie südamefunktsiooni. Vaadake lõiku 4 „Tõsised kõrvaltoimed”, et saada lisateavet südameprobleemide tunnuste kohta, millele tähelepanu pöörata.

Infusioonireaktsioonid

Ziiherat manustatakse veeni tilgutades (intravenoosne infusioon). Infusioonile võivad tekkida reaktsioonid. Teie arst või õde jälgib teid vajadusel kõrvaltoimete suhtes infusiooni ajal ja pärast seda. Kui teil tekib mõni tõsine reaktsioon, võib arst ravi Ziiheraga katkestada. Vaadake lõiku 4 „Tõsised kõrvaltoimed”, et saada lisateavet infusiooni suhtes tekkivate reaktsioonide kohta, millele infusiooni ajal ja järel tähelepanu pöörata.

Lapsed ja noorukid

Ziiherat ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel. Seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ziihera

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Enne ravi alustamist peate oma arstile või meditsiiniõele rääkima, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda

Ziihera võib sündimata last kahjustada. Teie arst annab teile nõu Ziihera kasutamisega seotud riskide osas teie lapsele raseduse või rinnaga toitmise ajal. Kui te olete rasestumisvõimeline, peate ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist Ziiheraga kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Rääkige oma arstiga, milline on teie jaoks parim rasestumisvastane vahend. Rääkige kohe oma arstile, kui rasestute Ziiheraga ravi ajal või 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.

Ei ole teada, kas Ziihera eritub rinnapiima. Küsige oma arstilt, kas tohite Ziiheraga ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi last rinnaga toita, kuna see võib lapsele kahjulik olla. Teie arst kaalub rinnaga toitmise eeliseid teie lapsele ja selle ravimi võtmise eeliseid teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Ziihera saamist võite tunda end väsinuna. Kui see juhtub, ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega masinaid.

Ziihera sisaldab naatriumi

Ziihera sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuseühiku kohta, see tähendab, et see on praktiliselt naatriumivaba.

Ziihera sisaldab polüsorbaati 20-t

Ziihera sisaldab igas viaalis 0,63 mg polüsorbaati 20-t, mis vastab kogusele 0,105 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile Ziiherat antakse

Ziiherat manustab teile haiglas või kliinikus arst või õde.

- Seda manustatakse veeni tilgutades (intravenoosne infusioon) üks kord iga kahe nädala järel.
- Teile manustatava ravimi kogus sõltub teie kehakaalust ja selle arvutab välja teie arst.
- Infusiooni kestus võib esimese ja hilisemate annuste puhul erineda olenevalt sellest, kui hästi te infusioone talute.
- Teile manustatavate infusioonide arv sõltub:
 - kuidas teie haigus ravile reageerib,
 - kui hästi te ravi talute.
- Enne iga infusiooni võib arst/õde anda teile infusioonireaktsioonide vältimiseks ravimeid. Need võivad olla antihistamiinid (ravimid allergiliste reaktsioonide vähendamiseks), kortikosteroidid (ravimid valu ja põletiku raviks) ja antipüreetikumid (ravimid palaviku vähendamiseks) ning neid manustatakse teile 30...60 minutit enne teie infusiooni.

Kui teil jääb vastuvõtt vahele

Kui unustate Ziihera vastuvõtuaja või jätate selle vahele, leppige esimesel võimalusel oma arsti või õega kokku uus aeg.

Kui te lõpetate Ziihera kasutamise

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga eelnevalt oma arstiga nõu pidamata. On oluline, et teile manustatakse kõik infusioonid, mida teie ravimeeskond on soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Rääkige oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, sealhulgas need, mida infolehel ei ole loetletud.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Rääkige arstile või õele kohe, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Infusioonireaktsioonid. Reaktsioonid võivad olla kas kerged või raskemad. Sümptomiteks võivad olla haiglane enesetunne (iiveldus), palavik, külmavärinad, väsimustunne, peavalu, isutus, liigese- ja lihasvalu ning kuumahood.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Vähenenud väljutusfraktsioon. See ravim võib põhjustada südameprobleeme, mis vähendavad teie südame võimet verd pumbata. Selle sümptomiteks on õhupuudus, kõha, väsimustunne, hüppeliigeste või jalgade turse, ebaregulaarne südamerütm, äkiline kaalutõus, pearinglus või teadvusekaotus.

Muud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste võivad olenevalt saadavast annusest erineda. Öelge kohe oma arstile või õele, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- iiveldus
- oksendamine
- väsimustunne
- vähenenud söögiisu
- lööve
- vere punaliblede madal tase (aneemia), nagu on näidatud vereanalüüsides
- ebanormaalne maksafunktsioon, vastavalt näitudele vereanalüüsides

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- rindkeregase seotud sümptomid, nagu kuiv köha või hingeldus (pneumoniit)

Kui teil tekib pärast ravi Ziiheraga ülaltoodud kõrvaltoimeid, peaksite kohe rääkima oma arstiga ja ütlema talle, et saate ravi Ziiheraga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ziiherat säilitada

Ziiherat hoiavad selle haigla või kliiniku tervishoiutöötajad, kus te ravi saate. Järgmine teave on tervishoiutöötajatele.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Ziiherat pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Lahjendatud lahus tuleb kasutada kohe pärast valmistamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ziihera sisaldab

- Toimeaine on zanidatamab.
- Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbriga sisaldab 300 mg zanidatamabi. Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 50 mg/ml zanidatamabi 6 ml lahuses.
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E432), dinaatriumsuktsinaat, suksiinhape (E363), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Ziihera välja näeb ja pakendi sisu

Ziihera on valge lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse klaasviaalis, millel on punnkork ja eemaldatav kate.

Üks karp sisaldab 1 või 2 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Iirimaa
Tel: +353 1 968 1631
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud:

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.