

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ziihera 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektioampulli sisältää 300 mg tsanitamidia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektioampulli sisältää 50 mg/ml tsanitamidia.

Tsanitamidi on humanisoitu (IgG1) bispesifinen vasta-aine, joka on tuotettu hamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valkoinen kylmäkuivattu kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ziihera on tarkoitettu monoterapiana aikuisten leikkaushoitoon soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen HER2-positiivisen (IHC3+) sappiteiden syövän hoitoon, kun potilas on aiemmin saanut vähintään yhtä systeemistä hoitolinjaa (ks. tiedot biomerkkiainepohjaiseen potilasvalintaan kohdasta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Ziihera-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta sappiteiden syöpää sairastavien potilaiden diagnosoinnista ja hoidosta. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on huolehdittava sen antamisesta, ja asianmukaisten elvytysvälineiden on oltava käytettävissä.

Potilaiden valinta

Ziihera-valmistetta sappiteiden syövän hoitoon saavilla potilailla on oltava dokumentoidusti HER2-positiivinen kasvain, joka määritellään immunohistokemiallisessa (IHC) määrittämisessä pistearvoksi 3+, kun määrittäminen tehdään CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan (IVD) ja kyseiseen käyttötarkoitukseen tarkoitettulla lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, on käytettävä vaihtoehtoja, lainsäädännön vaatimukset täyttävää lääkinnällistä laitetta.

Annostus

Suosittu Ziihera-annos on 20 mg/kg laskimoinfuusiona 2 viikon välein (14 vuorokauden välein), kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. Infuusion kesto, ks. taulukko 4.

Esilääkitys

Esilääkitys on annettava 30–60 minuuttia ennen jokaista infuusiota mahdollisten infuusioon liittyvien reaktioiden ehkäisemiseksi. Esilääkitykseksi suositellaan kortikosteroidia, antihistamiinia ja kuumelääkettä (ks. kohta 4.4).

Annosmuutokset vasemman kammion toimintahäiriössä

Vasemman kammion toiminta on arvioitava lähtötilanteesta ja säännöllisesti hoidon aikana. Suositukset annoksen muuttamisesta vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienenemisen yhteydessä annetaan taulukossa 1.

Taulukko 1. Annosmuutokset vasemman kammion toimintahäiriössä

Vasemman kammion toimintahäiriö (ks. kohta 4.4)	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	LVEF-arvon absoluuttinen lasku hoitoa edeltävästä lähtötilanteesta on ≥ 16 prosenttiyksikköä	- Keskeytä hoito vähintään 4 viikoksi. - Toista LVEF-määrittäminen 4 viikon kuluessa. - Jatka hoitoa 4–8 viikon kuluessa, jos LVEF palautuu normaalin rajoihin ja absoluuttinen lasku on ≤ 15 prosenttiyksikköä lähtötilanteesta. - Jos LVEF ei ole palautunut 15 prosenttiyksikön sisälle lähtöarvosta, lopeta hoito pysyvästi.
	LVEF on alle 50 % ja absoluuttinen lasku on ≥ 10 prosenttiyksikköä hoitoa edeltävän lähtötilanteen alle	

Annosmuutokset infuusioon liittyvissä reaktioissa

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito saattaa vaatia infuusionopeuden pienentämistä, lääkkeenannon keskeyttämistä tai Ziihera-hoidon lopettamista taulukossa 2 kuvatulla tavalla.

Taulukko 2. Annoksen ja infuusion keston muutokset infuusioon liittyvissä reaktioissa

Infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	Lievä (aste 1)	- Vähennä infuusionopeutta 50 %. - Myöhemmät infuusioiden tulee aloittaa tällä pienemmällä nopeudella. - Myöhempien annosten infuusionopeutta voidaan lisätä vähitellen oireita edeltäneeseen nopeuteen, mikäli potilas sietää sen.
	Keskivaikea (aste 2)	- Keskeytä infuusio välittömästi. - Anna asianmukaista hoitoa. - Kun oireet ovat hävinneet, jatka infuusiota 50 % aiempaa hitaammalla nopeudella. - Myöhempien annosten infuusionopeutta voidaan lisätä vähitellen oireita edeltäneeseen nopeuteen, mikäli potilas sietää sen.
	Vaikea (aste 3)	- Keskeytä infuusio välittömästi. - Anna viipymättä asianmukaista hoitoa. - Kun oireet ovat hävinneet, jatka hoitoa seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ajankohtana 50 % aiempaa hitaammalla infuusionopeudella. - Jos asteen 3 oireet uusiutuvat, lopeta hoito pysyvästi.
	Henkeä uhkaava (aste 4)	- Keskeytä infuusio välittömästi. - Anna viipymättä asianmukaista hoitoa.

		• Lopeta hoito pysyvästi.
--	--	---------------------------

Annosmuutokset pneumoniitissa

Pneumoniitin hoito saattaa vaatia hoidon lopettamista taulukossa 3 kuvatulla tavalla.

Taulukko 3. Annosmuutokset pneumoniitissa

Pneumoniitti (ks. kohta 4.4)	Vaikeusaste	Hoidon muutos
	Vahvistettu aste ≥ 2	• Lopeta hoito pysyvästi.

Annoksen jääminen väliin

Jos potilaalta jää Ziihera-annos väliin, aikataulun mukainen annos tulee antaa mahdollisimman pian. Antoaikataulua tulee säätää siten, että annosväli pysyy 2 viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–89 ml/min, arvioitu CKD-EPI-kaavalla). Tسانidatamabin käyttöä ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, eikä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus riippumatta siitä, saavatko he dialyysihoitoa vai eivät. Koska munuaisten rooli tsanidatamabin puhdistumassa on kuitenkin pieni, annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä altistuksen ei odoteta muuttuvan (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitealueen yläraja [ULN] ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT). Tسانidatamabin käyttöä ei ole arvioitu potilailla, joilla on keskivaikea (kokonaisbilirubiini $>$ 1,5 – $\leq$ 3 ULN ja mikä tahansa ASAT) tai vaikea (kokonaisbilirubiini $>$ 3 ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoiminta. Koska maksan rooli tsanidatamabin puhdistumassa on kuitenkin pieni, annoksen muuttamista ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä altistuksen ei odoteta muuttuvan (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

65 vuotta täyttäneiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana alle 18-vuotiaita lapsia. Näin ollen tsanidatamabin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu.

Antotapa

Ziihera annetaan infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa nopeana laskimoinfuusiona eikä nopeana bolusinjektiona.

Laimennetun infuusionesteen lopullisen tsanidatamabipitoisuuden on oltava 0,4–6 mg/ml.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Taulukko 4. Suositukset infuusion kestosta

Annos	Infuusion kesto
Ensimmäinen ja toinen	120–150 minuuttia
Kolmas ja neljäs	90 minuuttia, jos potilas sietä aiemmat infuusiot hyvin
Myöhemmät	60 minuuttia, jos potilas sietä aiemmat infuusiot hyvin

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Alkio- ja sikiötoksisuus, raskaus ja ehkäisy

Vaikutusmekanisminsa perusteella tsanidatamabi voi aiheuttaa sikiölle haittaa, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Muiden HER2-vasta-aineiden markkinoille tulon jälkeisten raporttien mukaan raskaudenaikainen käyttö on aiheuttanut lapsiveden niukkuutta, joka ilmenee keuhkojen hypoplasiana, luuston poikkeavuuksina ja vastasyntyneiden kuolemina (ks. kohta 4.6).

Potilaita on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Ziihera-hoidon aikana. Raskaustesti on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskauden poissulkemiseksi.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ziihera-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Vasemman kammion toimintahäiriö

LVEF-arvon laskua on raportoitu HER2:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden, kuten tsanidatamabin, käytön yhteydessä. LVEF tulee arvioida sydämen kaikukuvauksella tai tasapainotila-angiografialla (MUGA) ennen Ziihera-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana sen varmistamiseksi, että LVEF pysyy normaalin rajoissa. Jos LVEF-arvo laskee eikä parane, tai jos se on laskenut entisestään myöhemmässä arvioinnissa, Ziihera-hoito on lopetettava taulukon 1 suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Tsanidatamabin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joiden LVEF on ollut < 50 % ennen hoidon aloittamista, tai joilla on ollut 6 kuukauden sisällä sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris, tai joiden troponiiniarvot viittaavat sydäninfarktiin, tai joilla on kliinisesti merkittävä sydänsairaus kuten hoitoa vaativia kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai huonosti hallinnassa oleva hypertensio, tai joilla on aiemmin ollut oireileva kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ziihera voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Potilaalle on annettava esilääkitystä ennen jokaista annosta infuusioon liittyvien reaktioiden riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Potilaita on seurattava infuusioon liittyvien reaktioiden merkkien ja oireiden varalta lääkkeenannon aikana ja kliinisen tarpeen mukaan infuusion päättymisen jälkeen. Infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoon tarvittavien ensihoidon lääkkeiden ja välineiden on oltava välittömästi käytettävissä, ja infuusioon liittyvät reaktiot on hoidettava taulukon 2 suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Pneumoniittia on raportoitu HER2:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden, kuten Ziihera-valmisteiden, käytön yhteydessä. Pneumoniittia on raportoitu 0,4 %:lla 233 potilaasta, jotka saivat pelkkää Ziihera-valmistetta laskimoon annoksena 20 mg/kg kliinisissä tutkimuksissa. Potilaita on seurattava pneumoniitin merkkien ja oireiden varalta. Mikäli asteen ≥ 2 pneumoniitti vahvistetaan, hoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Polysorbaatti 20

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,63 mg polysorbaattia 20 per injektiopullo, joka vastaa 0,105 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nimenomaan tsanidatamabin mahdollisia yhteisvaikutuksia arvioivia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty. Tsanidatamabi on vasta-aine, jonka ei odoteta vaikuttavan sytokromi P450 -entsyymeihin. Tsanidatamabin vaikutus ei myöskään tiettävästi kohdistu mekanismeihin, jotka liittyvät proinflammatorisiin sytokiineihin tai voisivat sitä kautta vaikuttaa samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Raskauden poissulkemiseksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Ziihera-hoidon aloittamista.

Vaikutusmekanisminsa perusteella tsanidatamabi voi aiheuttaa alkion tai sikiölle haittaa, jos sitä annetaan raskausaikana. Naispotilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ziihera-hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Vaikutusmekanisminsa perusteella tsanidatamabi voi aiheuttaa sikiölle haittaa, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Tsanidatamabin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja ihmisistä tai eläimistä. Muiden HER2-vasta-aineiden markkinoille tulon jälkeisten raporttien mukaan raskaudenaikainen käyttö on aiheuttanut lapsiveden niukkuutta, joka ilmenee keuhkojen hypoplasiana, luuston poikkeavuuksina ja vastasyntyneiden kuolemina. Ziihera-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvista mahdollisista riskeistä.

Naisia, jotka saavat Ziihera-valmistetta raskauden aikana tai hedelmöitymistä edeltävien 4 kuukauden aikana, on seurattava lapsiveden niukkuuden varalta. Jos lapsiveden niukkuutta todetaan, sikiölle on tehtävä sikiöikään soveltuvat ja paikallisten hoitostandardien mukaiset tutkimukset.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tsanidatamabi ihmisillä äidinmaitoon, tai miten se vaikuttaa imetettävään vauvaan tai maidontuotantoon.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Ziihera-hoidosta koituvat hyödyt äidille. Asiaa harkittaessa on otettava huomioon myös se, että lääkkeen poistuminen elimistöstä kestää 4 kuukautta (ks. kohta 5.2).

Hedelmällisyys

Tsanidatamabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tsanidatamabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ziihera-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä. Siksi potilaita on kehoitettava noudattamaan varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhdistetyssä Ziihera-turvallisuuspopulaatiossa altistus kattoi 233 potilasta, jotka saivat pelkkää Ziihera-valmistetta laskimoon annoksena 20 mg/kg kahdessa yksihaarisessa tutkimuksessa. Ziihera-valmistetta saaneista 233 potilaasta 39 % sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan ja 17 % yli vuoden ajan.

Yhdistettyjen tietojen perusteella vakavia haittavaikutuksia todettiin 8,2 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat ripuli (1,7 %) ja väsymys (1,3 %).

Yleisimpiä yhdistetyissä tiedoissa havaittuja haittavaikutuksia olivat ripuli (48,5 %), infuusioon liittyvä reaktio (30,5 %), väsymys (26,2 %), anemia (21,9 %) ja ihottuma (21,5 %).

Ziihera-valmisteen turvallisuutta sappiteiden syöpää sairastaville aikuispotilaille (N = 87) arvioitiin tutkimuksessa 203, joka oli avoin, useilla kohorteilla toteutettu monikeskustutkimus.

Tutkimuksessa 203 (N = 87) vakavia haittavaikutuksia esiintyi 16,1 %:lla potilaista. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat ripuli (2,3 %), väsymys (2,3 %) ja suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo (2,3 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia tutkimuksessa 203 (N = 87) olivat ripuli (46 %), infuusioon liittyvä reaktio (33,3 %), vatsakipu (26,4 %), anemia (25,3 %) ja väsymys (24,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin mainita, haittavaikutusten yleisyydet perustuvat mistä tahansa syystä aiheutuneiden haittatapahtumien yleisyyksiin 233 potilaalla, jotka saivat pelkkää Ziihera-valmistetta laskimoon annoksena 20 mg/kg kahdessa yksihaarisessa tutkimuksessa.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti. hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. Ziihera-hoitoa monoterapiana saaneilla potilailla esiintyneet, yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (N = 233) raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
Sydän	Yleinen	Pienentynyt ejektiofraktio*
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli*
		Vatsakipu ^a
		Pahoinvointi
		Oksentelu
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo*
		Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo*
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Ihottuma ^b
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys ^c

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Pneumoniitti

^a Vatsakipu sisältää seuraavat: vatsakipu ja ylävatsakipu.

^b Ihottuma sisältää seuraavat: aknea muistuttava dermatiitti, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja nokkosihottuma.

^c Väsymys sisältää seuraavat: heikkous, väsymys ja huonovointisuus.

* Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Kuvaus valikoidusta haittavaikutuksista yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (N = 233)

Ripuli

Ripulia raportoitiin 48,5 %:lla Ziihera-valmistetta saaneista potilaista. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 5,2 %, eikä asteen 4 tai asteen 5 tapahtumia todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 10 vuorokautta ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli 3 vuorokautta. Ziihera-annosta pienennettiin ripulin takia 1,3 %:lla potilaista ja lääkkeen anto keskeytettiin tai sitä lykättiin 2,6 %:lla potilaista. Hoitoa ei lopetettu ripulin vuoksi yhdelläkään potilaalla.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin 30,5 %:lla Ziihera-valmistetta saaneista potilaista. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 0,4 %, eikä asteen 4 tai asteen 5 tapahtumia todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 1 vuorokausi ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli 1 vuorokausi. Infuusioon liittyvien reaktioiden vuoksi Ziihera-infusio keskeytettiin 25,3 %:lla potilaista ja hoito lopetettiin 0,4 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Anemia

Anemiaa raportoitiin 21,9 %:lla Ziihera-valmistetta saaneista potilaista. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 9,9 %, asteen 4 tapahtumien 0,4 %, eikä yhtään asteen 5 tapahtumaa todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 42 vuorokautta ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli 14 vuorokautta. Ziihera-infusion antaminen keskeytettiin tai sitä lykättiin 0,4 %:lla potilaista, eikä Ziihera-hoitoon tehty mitään muita muutoksia anemian vuoksi.

Suurentunut ALAT-arvo

Suurentunut ALAT-arvo raportoitiin 12,4 %:lla Ziihera-valmistetta saaneista potilaista. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 1,7 %, asteen 4 tapahtumien 0,4 %, eikä yhtään asteen 5 tapahtumaa todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 78 vuorokautta ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli 16 vuorokautta. Ziihera-infusion antaminen keskeytettiin tai sitä lykättiin 7 potilaalla (3 %), eikä Ziihera-hoitoon tehty mitään muita muutoksia suurentuneen ALAT-arvon vuoksi.

Suurentunut ASAT-arvo

Suurentunut ASAT-arvo raportoitiin 11,6 %:lla Ziihera-valmistetta saaneista potilaista. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 1,3 %, asteen 4 tapahtumien 0,9 %, eikä yhtään asteen 5 tapahtumaa todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 87 vuorokautta ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli 15 vuorokautta. Ziihera-annoksen antaminen keskeytettiin tai sitä lykättiin 6 potilaalla (2,6 %), eikä Ziihera-hoitoon tehty mitään muita muutoksia suurentuneen ASAT-arvon vuoksi.

Vasemman kammion toimintahäiriö

LVEF-arvon laskua on raportoitu HER2:n toimintaa estävien lääkevalmisteiden, kuten Ziihera-valmisteen, käytön yhteydessä. LVEF-arvon laskua todettiin 12 tapauksessa 10 potilaalla (4,3 %), ja yhtä näistä tapahtumista pidettiin vakavana. Raportoitujen asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus potilailla oli 1,3 %, eikä asteen 4 tai asteen 5 tapahtumia todettu. Mediaaniaika haittavaikutuksen ilmaantumiseen oli 171 vuorokautta ja mediaaniaika haittavaikutuksen paranemiseen oli

27 vuorokautta. Ziihera-annosta pienennettiin 1 potilaalla (0,4 %), annoksen antaminen keskeytettiin tai sitä lykättiin 5 potilaalla (2,1 %) ja hoito lopetettiin 2 potilaalla (0,9 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä tsanidatamabiannosta ei ole määritetty. Kliinisissä tutkimuksissa suurin tutkittu annos on ollut 30 mg/kg. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava tiiviisti haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta, ja asiaankuuluva oireenmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) estäjät, ATC-koodi: L01FD07

Vaikutusmekanismi

Tsanidatamabi on HER2:een kohdistuva, bispesifinen vasta-aine, joka sitoutuu samanaikaisesti erillisten HER-monomeerien solunulkoisiin domeeneihin 2 ja 4 (trans-sitoutuminen). Tsanidatamabin sitoutuminen HER2:een johtaa internalisaatioon ja sitä kautta reseptorin vähenemiseen solun pinnalla. Tsanidatamabi indusoi komplementista riippuvaista sytotoksisuutta (CDC), vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) ja vasta-aineriippuvaista solujen fagosytoosia (ADCP). Nämä mekanismit estävät kasvaimen kasvua ja aiheuttavat kasvainsolujen kuoleman.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineiden (ADA) havaittu ilmaantuvuus on hyvin riippuvainen käytetyn menetelmän herkkyydestä ja spesifisyydestä. Määritysmenetelmien erot estävät lääkevasta-aineiden ilmaantuvuuksien mielekkään vertailun jäljempänä kuvattujen tutkimusten ja muiden sellaisten tutkimusten välillä, joissa lääkevasta-aineiden ilmaantuvuutta on selvitetty.

Lääkevasta-aineita todettiin harvoin. Tsanidatamabi luokitellaan immuunivasteen aikaansaamisen suhteen pienen riskin molekyyliseksi immunogeenisuuden riskitekijöiden arvioinnin perusteella ja siksi, että kliinisissä tutkimuksissa todettu lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus on toistaiseksi ollut pieni (1,6 % [3:lla 183 arviointikelpoisesta osallistujasta] tutkimuksessa 101 ja 1,2 %:lla [1:llä 85 arviointikelpoisesta osallistujasta] tutkimuksessa 203). Mitään näyttöä lääkevasta-aineiden vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei ole todettu, mutta tietoja on toistaiseksi kuitenkin vähän.

Sydämen elektrofysiologia

Aikaan suhteutettujen tsanidatamabin seerumipitoisuuksien ja Δ QTcF-mittausten välistä suhdetta arvioitiin tutkimuksen 101 osallistujien tsanidatamabihoidosta saatujen tietojen perusteella. C-QT-analyysin tietojoukko sisälsi QTcF-mittauksia 179 osallistujalta tutkimuksen 101 kaikkiaan 192 osallistujasta. Tsanidatamabilla ei ole vaikutusta QTc-aikaan, eikä tsanidatamabialtistuksen ja QTc-ajan muutoksen välillä ollut yhteyttä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ziihera-valmisteen tehoa arvioitiin ZWI-ZW25-203-tutkimuksen (tutkimus 203) kohortissa 1 (N = 62). Kyseessä oli avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla potilailla oli paikallisesti levinnyt, leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut sappiteiden syöpä ja joiden kasvain oli todettu HER2-positiiviseksi (IHC 3+). Potilaat olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä

gemsitabiinia sisältävää systeemistä solunsalpaajahoitolinjaa edenneeseen tautiin, ja heidän tautinsa oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana tai he olivat lakanneet sietämästä viimeisintä hoitoa.

Potilaat saivat Ziihera-valmistetta laskimoon 2 viikon välein annoksena 20 mg/kg. Valmisteen antoa jatkettiin taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti. Tärkeimpiä tehon tulomuuttujia olivat vahvistettu objektiivinen vasteosentti (cORR) ja vasteen kesto (DoR), jotka vahvistettiin riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa (ICR) kiinteiden kasvainten vastearviointikriteerien (RECIST) version 1.1 mukaisesti.

Potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli: 38–79 vuotta). Potilaista 47 % oli vähintään 65-vuotiaita, 55 % oli naisia, 61 % oli aasialaisia ja 31 % oli valkoihoisia. Kaikkien potilaiden Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky oli lähtötilanteessa 0 (32 %) tai 1 (68 %).

Potilaista 53 %:lla oli sappirakon syöpä, 27 %:lla maksansisäinen kolangiokarsinoma ja 19 %:lla maksanulkoisen kolangiokarsinoma. Potilaista 40 % oli saanut useampaa kuin yhtä aiempaa hoitolinjaa metastasoituneen tai paikallisesti edenneen taudin hoitoon. Yleisimpiä aiempia hoitoja (gemsitabiinia lukuun ottamatta) olivat: sisplatiini (76 %), oksaliplatiini (16 %), 5-fluorourasiili (39 %) ja PD-1- tai PD-L1-estäjä (26 %). Kokonaiselinajan (OS) mediaani IHC3+-populaatiossa oli 18,1 kuukautta (95 %:n lv: 12,2; 22,9). Tutkimuksessa seurannan mediaanikesto IHC3+-populaatiossa oli 34,0 kuukautta.

Yhteenveto tehotuloksista on taulukossa 6.

Taulukko 6. Tehotulokset tutkimuksessa 203

Tehon parametri*	N = 62
Vahvistettu objektiivinen vasteosentti (cORR)	
n	32
% (95 %:n lv)	51,6 (38,6; 64,5)
Täydellinen vaste, n (%)	3 (4,8)
Osittainen vaste, n (%)	29 (46,8)
Vasteen kesto (DOR)	N = 32
Mediaani [†] , kuukautta (95 %:n lv)	14,9 (7,4; 24,0)

*Määritetty riippumattomassa keskitetyssä arvioinnissa

[†]Perustuu Kaplan-Meierin estimaattiin

LPLV = Viimeisen potilaan viimeinen käynti 11.7.2024

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ziihera-valmisteen käytöstä sappiteiden syövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Tsanidatamabin farmakokinetiikan todettiin olevan ei-lineaarista, ja puhdistuma oli nopeampi pienemmillä annoksilla 5–30 mg/kg. Ensimmäisen annoksen jälkeen tsanidatamabin geometrinen C_{max}-keskiarvo oli suhteessa annokseen annosten suurentuessa, kun taas systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0-∞}) oli suurempi kuin annossuhteisuus annosten suurentuessa. C_{trough}-arvoon perustuvien akkumulaatioindeksien geometrinen keskiarvo vakaassa tilassa oli noin 2,7, kun tsanidatamabiannos oli 20 mg/kg 2 viikon välein. Taulukossa 7 kuvataan ensimmäisen syklin ensimmäisen antokerran jälkeen ja vakaassa tilassa todettu tsanidatamabialtistus ja farmakokineettiset parametrit saatavilla olevan näytteenottosuunnitelman perusteella.

Tsanidatamabin farmakokinetiikkaa arvioitiin HER2:ta ilmentäviä syöpiä sairastavilla osallistujilla laskimoinfuusion jälkeen. Populaatiofarmakokineettisen mallin analyysi kattoi 279 osallistujaa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sappiteiden syöpää sairastavien osallistujien odotusarvot olivat: tyypillinen puhdistuma 0,0115 l/h, tyypillinen Vc 3,51 l, tyypillinen Vp 3,95 l ja arvioitu $t_{1/2}$ noin 21 vuorokautta. Arvioidun $t_{1/2}$ -arvon perusteella vakaan tilan saavuttaminen kestää noin 3,5 kuukautta (eli 5 puoliintumisaikaa) tsanidatamabin toistuvassa annossa.

Taulukko 7. Tutkimus 203: Tsanidatamabin farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo [prosentuaalinen variaatiokerroin]) tsanidatamabin ensimmäisen antokerran jälkeen annoksena 20 mg/kg joka toinen viikko syklissä 1 sekä vakaassa tilassa potilailla, joilla on sappiteiden syöpä

Sykli	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (vrk*µg/ml)
Sykli 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Sykli 4 tai myöhemmin (vakaata tilaa) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Lyhenteet: AUC_{0-tau} = käyrän alle jäävä pinta-ala annosvälin aikana; C_{max} = enimmäispitoisuus; C_{trough} = pienin pitoisuus
Huomautus: Sykliin 1 viitataan "ensimmäisenä annoksena" ja sykliin 4 "vakaana tilana". Nämä termit ovat vaihtokelpoisia.

Imeytyminen

Ziihera annetaan infuusiona laskimoon.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen tsanidatamabi eliminoituu verenkierrosta kaksivaiheisesti.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella potilailla, joilla oli HER2-monistunut sappiteiden syöpä, tyypillisen Vc-arvon odotettiin olevan 3,51 l ja tyypillisen Vp-arvon odotettiin olevan 3,95 l.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sappiteiden syöpää sairastavien osallistujien odotusarvot olivat: tyypillinen puhdistuma 0,0115 l/h ja arvioitu $t_{1/2}$ noin 21 vuorokautta vakaassa tilassa, kun tsanidatamabia annettiin annoksena 20 mg/kg 2 viikon välein.

Erytisyryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tsanidatamabin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä ikään (24–88 vuotta), sukupuoleen, rotuun (valkoihoinen, tummaihoisen, aasialainen) tai painoon (35,4–128 kg) perustuvia eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tsanidatamabin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (eGFR 30–89 ml/min, arvioitu CKD-EPI-kaavalla) perustuvia eroja. Tsanidatamabin farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus riippumatta siitä, saavatko he hemodialyysihoidon vai eivät. Koska monoklonaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan poistu elimistöstä pääasiassa munuaisteitse, munuaisten toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan tsanidatamabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tsanidatamabin farmakokinetiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä lievään maksan vajaatoimintaan (kokonaisbilirubiini ≤ viitealueen yläraja (ULN) ja ASAT-arvo > ULN tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 x ULN ja mikä tahansa ASAT) perustuvia eroja. Tsanidatamabin farmakokinetiikkaa ei tunneta potilailla, joilla on keskivaikea (kokonaisbilirubiini > 1,5 – ≤ 3 ULN ja mikä tahansa ASAT) tai vaikea (kokonaisbilirubiini > 3 ULN

ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoiminta. Koska monoklonaaliset IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan poistu elimistöstä pääasiallisesti maksateitse, maksan toiminnan muutosten ei odoteta vaikuttavan tsanidatamabialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Tsanidatamabin mahdollista karsinogeenisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Genotoksisuus

Tsanidatamabin mahdollista mutageenisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Makakit sietivät tsanidatamabia yleisesti ottaen hyvin 13 viikkoa kestäneessä, toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa, jossa lääkettä annettiin (laskimoon) kerran viikossa annoksina, joilla saavutetun altistuksen raja-arvo oli vähintään 10-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen. Kliinisesti merkittävällä altistuksella havaittiin ei-vakavaa, ohimenevää, annoksesta riippumatonta, hoitoon liittyvää ulosteiden pehmyyttä tai vetisyyttä, joka korreloi joillakin eläimillä veren ureatyypiarvon (BUN) ja veren albumiiniarvon ei-vakavien muutosten kanssa. Päivästä 22 alkaen BUN oli yleisesti kohonnut (enintään 45 %), ja albumiiniarvo tavallisesti laski (enintään 12 %) koko annostusvaiheen aikana. Nämä arvot eivät kuitenkaan olleet annoksiin liittyviä ja pysyivät yleensä historiallisten kontrolliarvojen sisällä.

Kehitys- ja lisääntymistoksisuus

Tsanidatamabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia. HER2:een sitoutuvien vasta-aineiden on kuitenkin todettu aiheuttavan vaikeaa alkio- ja sikiötoksisuutta.

Tsanidatamabilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. 13 viikkoa kestäneessä, toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneessä tutkimuksessa makakeille annettiin (laskimoon) kerran viikossa annoksia, joilla saavutetun altistuksen raja-arvo oli vähintään 10-kertainen verrattuna ihmispotilaiden altistukseen. Tsanidatamabilla ei ollut vaikutusta urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin elinten painoon ja histopatologiaan perustuvissa arvioinneissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20 (E432)
Dinatriumsukkinaatti
Meripihkahappo (E363)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu enintään 6 tunnin ajalta huoneenlämmössä (18–24 °C) ja enintään 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 4 tuntia huoneenlämmössä (18–24 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C).

Laimennettu liuos

Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu enintään 24 tunnin ajalta huoneenlämmössä (18–24 °C) ja 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 12 tuntia huoneenlämmössä (18–24 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa 2–8°C:n lämpötilassa. Nämä säilytysajat alkavat valmisteen käyttökuntoon saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasista valmistettu 20 ml:n injektiopullo, jossa on klorobutyyliulppa ja irti napsautettava korkki.

Yksi pakkaus sisältää joko 1 injektiopullon tai 2 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ziihera on saatettava käyttökuntoon steriilillä injektionesteisiin käytettävällä vedellä ja sen jälkeen laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä tai 5 % glukoosi-infuusionesteellä.

Ziihera-valmisteen käyttökuntoon saattamiseen ja laimennukseen on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske suositeltu Ziihera-annos ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella.
- Ota injektiopullo(t) jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöiseksi.
- Saata kukin injektiopullo käyttökuntoon 5,7 ml:lla steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin pitoisuudeksi saadaan 50 mg/ml otettavassa 6 ml:n tilavuudessa.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes sisältö on liuennut täysin. Älä ravista. Käyttökuntoon saattamisen pitäisi kestää enintään 10 minuuttia.
- Anna käyttökuntoon saatetun injektiopullon asettua, jotta mahdolliset ilmakuplat häviävät.
- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun valmisteen pitäisi olla väritön tai vaaleankeltainen, kirkas tai hieman opalisoinva liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia. Hävitä käyttökuntoon saatettu injektiopullo, jos havaitset siinä värimuutoksia tai hiukkasia.

Laimennus

- Vedä laskettuun annokseen tarvittava määrä kustakin injektiopullosta.

- Lisää tarvittava annosmäärä hitaasti sopivan kokoiseen infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 5 % glukoosia infuusiota varten. Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,4–6 mg/ml.
- Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin. Älä ravista.
- Infuusionesteen on oltava kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia. Hävitä liuos, jos havaitset siinä hiukkasia tai värimuutoksia.
- Laimennetun Ziihera-liuoksen ja laskimonsisäiseen annosteluun käytettävien materiaalien yhteensopivuus on osoitettu seuraavien materiaalien osalta:
 - Infuusiopussi: polyvinyylikloridi (PVC), polyolefiini (PO), etyylivinyylisasetaatti (EVA), polypropeeni (PP) ja eteeni-propeeni-kopolymeeri.
 - Infuusiosetit: polyvinyylikloridi/bis(2-etyyliheksyyli)ftalaatti (PVC/DEHP), polyuretaani (PUR), polyeteenipinnoitettu (PE-pinnoitettu) akryylnitriilibutadieenistyreeni (ABS).
 - Letkunsisäiset suodattimet: liuoksen polyeetterisulfonisoodatin (PES), ilman polyvinylideenifluoridisoodatin (PVDF).
 - Suljettujen järjestelmien siirtolaitteet: akryylnitriilibutadieenistyreeni (ABS), akryylikopolymeeri, polykarbonaatti (PC), polyisopreeni (PI), polyesteri polypropeeni (PP), polytetrafluorieteeni (PTFE), silikonit ja ruostumaton teräs (SS).

Anto

- Ziihera annetaan infuusiona laskimoon käyttämällä 0,2 tai 0,22 mikronin suodatinta.
- Älä anna Ziihera-valmistetta ja muita laskimoon annettavia lääkevalmisteita samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta.

Hävittäminen

Ziihera-injektiopullot on tarkoitettu vain yhteen annokseen.

Hävitä käyttökuntoon saatetun liuoksen käyttämättä jäänyt osuus.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY)

N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Tsanidatamabin tehon ja turvallisuuden vahvistamiseksi sellaisten leikkaushoitoon soveltumatonta paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta HER2-positiivista sappiteiden syöpää sairastavien aikuisten hoidossa, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään yhtä systeemistä hoitolinjaa, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset keskeneräisestä avoimesta vaiheen III satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta JZP598-302, jossa arvioidaan tsanidatamabin ja tavallisen hoidon yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattuna vain tavalliseen hoitoon pitkälle edenneen HER2-positiivisen sappiteiden syövän hoidossa.	30. syyskuuta 2029

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULOMPI KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ziihera 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
tsanidatamabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg tsanidatamabia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 6 ml liuosta, jossa on 50 mg/ml
tsanidatamabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: polysorbaatti 20 (E432), dinatriumsukkinaatti, meripihkahappo (E363), sakkaroosi ja
injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

1 injektiopullo
2 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ziihera 300 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
tsanidatamabi

2. ANTOTAPA

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen i.v.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ziihera 300 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos tsanidatamabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ziihera on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ziihera-valmistetta
3. Miten Ziihera-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ziihera-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ziihera on ja mihin sitä käytetään

Miten Ziihera toimii

Ziihera-lääkkeen vaikuttava aine on tsanidatamabi. Tsanidatamabi on bispesifinen vasta-aine, joka kiinnittyy tiettyyn proteiiniin tai antigeeneihin syöpäsolujen pinnalla. Se tunnistaa proteiinin, jota kutsutaan ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriksi 2 (HER2), ja kiinnittyy siihen. HER2:ta esiintyy runsaasti joidenkin syöpäsolujen pinnalla, missä se edistää niiden kasvua. Kun tsanidatamabi sitoutuu HER2:een syöpäsolujen pinnalla, se hidastaa syöpäsolujen kasvua tai pysäyttää niiden kasvun ja voi tappaa syöpäsolut.

Mihin Ziihera-valmistetta käytetään

Ziihera-valmistetta käytetään aikuisille, jotka sairastavat sappiteiden syöpää eli sappinestettä säilyttävissä ja kuljettavissa rakenteissa esiintyvää syöpää. Sitä käytetään, kun

- syöpäsolujen pinnalla on runsaasti HER2-proteiinia (kutsutaan myös HER2-positiiviseksi) ja
- syöpä ei ole poistettavissa leikkauksella (leikkaukseen soveltumaton), ja se on levinnyt ympäröiviin kudoksiin (levinnyt paikallisesti) tai muualle elimistöön (metastasoitunut) ja
- syöpä on uusiutunut tai pahentunut aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ziihera-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ziihera-valmistetta

- jos olet allerginen tsanidatamabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, oletko allerginen, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Ziihera-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Ziihera-valmistetta tai hoidon aikana, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista oireista ennen Ziihera-hoidon aloittamista tai sen aikana:

- hengenahdistus
- yskä
- väsymys
- nilkkojen tai säärtien turvotus
- epäsäännöllinen sydämen syke
- äkillinen painonnousu
- huimaus tai
- tajunnanmenetys.

Nämä voivat olla merkkejä pienentyneestä vasemman kammion ejektiofraktiosta eli tilasta, jossa sydän ei pysty pumppaamaan verta riittävän tehokkaasti. Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan ennen Ziihera-hoidon aloittamista. Lisätietoja silmällä pidettävistä sydänongelmien merkeistä, ks. kohta 4 Vakavat haittavaikutukset.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ziihera annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona). Infuusioon liittyviä reaktioita voi esiintyä. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua haittavaikutusten varalta infuusion aikana ja sen jälkeen tarpeen mukaan. Jos sinulla ilmenee jokin vakava reaktio, lääkäri voi keskeyttää Ziihera-hoidon. Lisätietoja infuusion aikana ja sen jälkeen silmällä pidettävistä infuusioreaktioista, ks. kohta 4 Vakavat haittavaikutukset.

Lapset ja nuoret

Ziihera-valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille. Sitä ei ole testattu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Ziihera

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Sinun on kerrottava lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen hoidon aloittamista, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Ziihera voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Lääkäri kertoo sinulle, millaisia riskejä lapseesi voi kohdistua, jos Ziihera-valmistetta käytetään raskauden tai imetyksen aikana. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 kuukauden ajan Ziihera-hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivasta ehkäisystä. Kerro välittömästi lääkärille, jos tulet raskaaksi Ziihera-hoidon aikana tai 4 kuukauden sisällä hoidon lopettamisen jälkeen.

Ei tiedetä, erittykö Ziihera äidinmaitoon. Kysy lääkäriltä, voitko imettää Ziihera-hoidon aikana ja 4 kuukauden sisällä hoidon jälkeen, koska se voi olla haitallista lapselle. Lääkäri punnitsee imetyksen hyötyjä lapsellesi ja tämän lääkkeen käytön hyötyjä sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea olosi väsyneeksi Ziihera-valmisteen antamisen jälkeen. Jos näin käy, älä aja autoa äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

Ziihera sisältää natriumia

Ziihera sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Ziihera sisältää polysorbaattia 20

Ziihera sisältää 0,63 mg polysorbaattia 20 per injektiopullo, joka vastaa 0,105 mg/ml.

Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Ziihera-valmistetta annetaan

Ziihera-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja sairaalassa tai klinikalla.

- Se annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona) kahden viikon välein.
- Saamasi lääkemäärä riippuu painostasi, ja lääkäri laskee sen.
- Infuusion kesto saattaa olla erilainen ensimmäisen annoksen ja myöhempien annosten kohdalla riippuen siitä, miten hyvin siedät infuusiota.
- Saamiesi infuusioiden lukumäärä riippuu seuraavista asioista:
 - miten sairautesi reagoi hoitoon
 - miten hyvin siedät hoitoa.
- Ennen jokaista infuusiota lääkäri/sairaanhoitaja saattaa antaa sinulle joitakin lääkkeitä infuusioon liittyvien reaktioiden ennaltaehkäisyyn. Lääkkeet voivat olla antihistamiineja (allergisia reaktioita vähentäviä lääkkeitä), kortikosteroideja (kipua ja tulehdusta hoitavia lääkkeitä) tai antipyreettejä (kuumetta vähentäviä lääkkeitä), ja niitä annetaan sinulle 30–60 minuuttia ennen kuin sinulle annetaan infuusio.

Jos sinulta jää käynti väliin

Jos unohdat tulla Ziihera-hoitokäynnille tai käynti jää väliin jostakin muusta syystä, sovi lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa uusi käyntiaika mahdollisimman pian.

Jos lopetat Ziihera-hoidon

Älä lopeta tätä lääkehoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää, että saat kaikki hoitotiimisi suosittelemat infuusiot.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia. Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- Infuusioon liittyvät reaktiot. Reaktiot voivat olla lieviä tai vaikeampia. Oireita voivat olla esimerkiksi huonovointisuus (pahoinvointi), kuume, vilunväristykset, väsymys, päänsärky, ruokahaluttomuus, nivel- ja lihaskivut sekä kuumat aallot.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Pienentynyt ejektiofraktio. Tämä lääke voi aiheuttaa sydänongelmia, jotka heikentävät sydämen kykyä pumpata verta. Oireita voivat olla esimerkiksi hengenahdistus, yskä, väsymys, nilkkojen tai säärtien turvotus, epäsäännöllinen sydämen syke, äkillinen painonnousu, huimaus tai tajunnanmenetys.

Muut haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste voivat vaihdella saamasi annoksen mukaan. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- vatsakipu
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- oksentelu
- väsymys
- ruokahalun heikentyminen
- ihottuma
- matalat punasoluarvot (anemia), jotka näkyvät verikokeissa
- maksan toiminnan poikkeavuudet, jotka näkyvät verikokeissa

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- rintaoireet, kuten kuiva yskä tai hengästyneisyys (pneumoniitti)

Jos sinulla ilmenee mitä tahansa yllä mainituista haittavaikutuksista Ziihera-hoidon jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin ja kerro, että saat Ziihera-hoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ziihera-valmisteen säilyttäminen

Terveystieteiden ammattilaiset huolehtivat Ziihera-valmisteen säilytyksestä sairaalassa tai klinikalla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä Ziihera-valmistetta kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Laimennettu liuos tulee käyttää välittömästi valmistelun jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Apteekkihenkilökunta huolehtii käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**Mitä Ziihera sisältää**

- Vaikuttava aine on tsanidatamabi.
- Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 300 mg tsanidatamabia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 6 ml liuosta, jossa on 50 mg/ml tsanidatamabia.
- Muut aineet ovat polysorbaatti 20 (E432), dinatriumsukkinaatti, meripihkahappo (E363), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Ziihera on valkoinen, kylmäkuivattu jauhe lasisessa injektiopullossa, jossa on tulppa ja irti napsautettava korkki.

Yksi kotelo sisältää 1 injektiopullon tai 2 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ SEKÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).