

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ziihera 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 300 mg de zanidatamab.

Après reconstitution, un flacon contient 50 mg/mL de zanidatamab.

Le zanidatamab est un anticorps bispécifique (IgG1) humanisé produit dans des cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre lyophilisée blanche agglomérée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ziihera est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires (CVB) HER2-positif (IHC3+) non résécable, localement avancé ou métastatique, précédemment traités par au moins une ligne antérieure de traitement systémique (pour la sélection des patients sur la base de biomarqueurs, voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ziihera doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints d'un cancer des voies biliaires. Il doit être administré par un professionnel de santé qualifié, avec un équipement de réanimation approprié à portée de main.

Sélection des patients

Les patients traités par Ziihera pour un CVB doivent présenter un statut tumoral HER2-positif documenté, défini par un score 3+ en immunohistochimie (IHC) évalué par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) avec marquage CE et destiné à l'usage correspondant. En l'absence de dispositif DIV avec marquage CE, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

La dose recommandée de Ziihera est de 20 mg/kg, administrée en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (tous les 14 jours) jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Pour la durée de la perfusion, voir tableau 4.

Prémédications

Une prémédication doit être administrée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion pour prévenir d'éventuelles réactions liées à la perfusion. Il est recommandé que la prémédication inclue un corticoïde, un antihistaminique et un antipyrétique (voir rubrique 4.4).

Modifications de la dose en cas de dysfonction ventriculaire gauche

La fonction ventriculaire gauche doit être évaluée à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement. Les recommandations de modifications posologiques en cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sont indiquées au tableau 1.

Tableau 1. Modifications de la dose en cas de dysfonction ventriculaire gauche

Dysfonction ventriculaire gauche (voir rubrique 4.4)	Sévérité	Modification du traitement
	Diminution absolue ≥ 16 points de pourcentage de la FEVG par rapport à la valeur avant traitement	• Arrêter le traitement pendant au moins 4 semaines. • Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 4 semaines. • Reprendre le traitement dans les 4 à 8 semaines, si la FEVG revient dans les limites de la normale et si la diminution absolue est ≤ 15 points de pourcentage par rapport à la valeur avant traitement. • Si la FEVG n'est pas revenue à une valeur ≤ 15 points de pourcentage par rapport à la valeur avant traitement, arrêter définitivement le traitement.
	Valeur de FEVG inférieure à 50 % et diminution absolue ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur avant traitement	

Modifications de dose en cas de réactions liées à la perfusion

La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter une réduction du débit de perfusion, une interruption de la perfusion ou un arrêt du traitement comme décrit au tableau 2.

Tableau 2. Modifications de la dose et de la durée de perfusion en cas de réactions à la perfusion

Réactions liées à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Sévérité	Modification du traitement
	Légère (grade 1)	• Réduire le débit de perfusion de 50 %. • Les perfusions suivantes doivent commencer à ce débit réduit. • Le débit des perfusions suivantes peut être progressivement augmenté pour atteindre le débit antérieur à l'apparition des symptômes, en fonction de la tolérance.
	Modérée (grade 2)	• Interrompre immédiatement la perfusion. • Mettre en place un traitement approprié. • Reprendre la perfusion à 50 % du débit antérieur après disparition des symptômes. • Le débit des perfusions suivantes peut être progressivement augmenté pour atteindre le débit antérieur à l'apparition des symptômes, en fonction de la tolérance.
	Sévère (grade 3)	• Interrompre immédiatement la perfusion. • Mettre en place rapidement un traitement approprié. • Reprendre la perfusion lors de la prochaine dose prévue à 50 % du débit de

		perfusion antérieur après disparition des symptômes. • Arrêter définitivement le traitement en cas de récurrence de symptômes de grade 3.
	Mettant en jeu le pronostic vital (grade 4)	• Interrompre immédiatement la perfusion. • Mettre en place rapidement un traitement approprié. • Arrêter définitivement le traitement.

Modifications de la dose en cas de pneumopathie inflammatoire

La prise en charge de la pneumopathie inflammatoire peut nécessiter un arrêt du traitement comme décrit au tableau 3.

Tableau 3. Modifications de la dose en cas de pneumopathie inflammatoire

Pneumopathie inflammatoire (voir rubrique 4.4)	Sévérité	Modification du traitement
	Grade ≥ 2 confirmé	• Arrêter définitivement.

Dose manquée

Si un patient manque une dose de Ziihera, la dose prévue doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour assurer un intervalle de 2 semaines entre les doses.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe de 30 à 89 mL/min estimé en utilisant la formule CKD-EPI). Le zanidatamab n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, avec ou sans dialyse. Toutefois, en raison du rôle mineur des processus rénaux dans la clairance du zanidatamab, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car aucune différence d'exposition n'est attendue (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN ou bilirubine totale entre 1 et 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). Le zanidatamab n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à ≤ 3 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). Toutefois, en raison du rôle mineur des processus hépatiques dans la clairance du zanidatamab, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, car aucune différence d'exposition n'est attendue (voir rubrique 5.2).

Population âgée

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Les enfants de moins de 18 ans n'étaient pas inclus dans les études cliniques. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de zanidatamab n'ont donc pas été établies dans cette population.

Mode d'administration

Ziihera est administré par perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse rapide ou par injection rapide en bolus unique.

La solution pour perfusion diluée doit avoir une concentration finale de 0,4 à 6 mg/mL de zanidatamab.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Tableau 4. Durées de perfusion recommandées

Dose	Durée de la perfusion
Première et deuxième	120-150 minutes
Troisième et quatrième	90 minutes, si les perfusions précédentes étaient bien tolérées
Suivantes	60 minutes, si les perfusions précédentes étaient bien tolérées

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Toxicité embryofœtale, grossesse et contraception

En raison de son mécanisme d'action, le zanidatamab peut entraîner une toxicité fœtale lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation d'autres anticorps ciblant HER2, l'utilisation de ces agents pendant la grossesse a entraîné des cas d'oligoamnios se manifestant sous la forme d'hypoplasie pulmonaire, d'anomalies squelettiques et de mort néonatale (voir rubrique 4.6).

Les patients doivent être informés d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Ziihera. Un test de grossesse doit être effectué avant l'instauration du traitement afin de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte.

Les patients de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Ziihera et pendant 4 mois après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

Dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées avec des médicaments qui bloquent l'activité HER2, dont le zanidatamab. La FEVG doit être évaluée avant l'instauration de Ziihera à l'aide d'un échocardiogramme ou d'une scintigraphie cardiaque (MUGA) et à intervalles réguliers pendant le traitement pour s'assurer que la FEVG se trouve dans les limites de la normale. Si la FEVG diminue et ne s'est pas améliorée, ou a encore diminué lors de l'évaluation ultérieure, le traitement par Ziihera doit être interrompu comme recommandé au tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Le zanidatamab n'a pas été étudié chez les patients présentant une FEVG avant traitement < 50 %, des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 6 mois, des taux de troponine évocateurs d'un infarctus du myocarde ou une maladie cardiaque cliniquement significative telle qu'une arythmie ventriculaire nécessitant un traitement, une hypertension incontrôlée ou tout antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique.

Réactions liées à la perfusion

Ziihera peut entraîner des réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.8). Une prémédication doit être administrée avant chaque dose, afin de réduire le risque de réactions à la perfusion (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de réactions à la perfusion pendant l'administration et selon les indications cliniques après la fin de la perfusion. Un équipement et une prise en charge médicamenteuse d'urgence appropriés pour le traitement des réactions à la perfusion doivent être immédiatement disponibles et les réactions à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations du tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie inflammatoire ont été rapportés avec des médicaments qui bloquent l'activité HER2, notamment Ziihera. Une pneumopathie inflammatoire a été rapportée chez 0,4 % des 233 patients traités avec Ziihera à une dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse en monothérapie dans les essais cliniques. Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes de pneumopathie inflammatoire. En cas de pneumopathie inflammatoire confirmée de grade ≥ 2 , le traitement doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est donc quasiment dépourvu de sodium.

Polysorbate 20

Ce médicament contient 0,63 mg de polysorbate 20 par flacon, ce qui équivaut à 0,105 mg/mL. Les polysorbates peuvent causer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique spécifique évaluant le risque d'interaction médicamenteuse du zanidatamab n'a été réalisée. Le zanidatamab est un anticorps qui ne devrait pas avoir d'impact sur les enzymes du cytochrome P450. En outre, le zanidatamab n'est pas connu pour cibler les mécanismes liés aux cytokines pro-inflammatoires ni ceux liés aux cytokines pro-inflammatoires pouvant influencer la pharmacocinétique (PK) de médicaments concomitants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez la femme

Pour exclure toute grossesse, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant l'initiation de Ziihera.

En raison de son mécanisme d'action, le zanidatamab peut entraîner une toxicité embryofœtale lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les patientes de sexe féminin doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ziihera et pendant 4 mois après la dernière dose.

Grossesse

En raison de son mécanisme d'action, le zanidatamab peut entraîner des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée humaine ou animale concernant l'utilisation du zanidatamab pendant la grossesse. Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation d'autres anticorps ciblant HER2, l'utilisation de ces agents pendant la grossesse a entraîné des cas d'oligoamnios se manifestant sous la forme d'hypoplasie pulmonaire, d'anomalies squelettiques et de mort néonatale. L'utilisation de Ziihera n'est pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les patientes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes ayant reçu Ziihera pendant la grossesse ou dans les 4 mois précédant la conception doivent être surveillées pour détecter tout oligoamnios. En cas d'oligoamnios, des tests fœtaux adaptés à l'âge gestationnel et conformes aux recommandations locales de prise en charge doivent être pratiqués.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du zanidatamab dans le lait maternel, l'effet exercé sur l'enfant allaité ou sur la production de lait.

La décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Ziihera pour la femme. Cette décision doit également tenir compte de la période de sevrage de 4 mois (voir rubrique 5.2).

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée avec le zanidatamab.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le zanidatamab a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue ont été rapportés avec l'utilisation de Ziihera. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La population ayant permis d'étudier la sécurité de Ziihera correspond à l'exposition de 233 patients ayant reçu Ziihera à une dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse en monothérapie dans le cadre de deux études à un bras. Parmi les 233 patients ayant reçu Ziihera, 39 % ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 17 % ont été exposés pendant plus d'un an.

Parmi les données groupées, des effets indésirables graves ont été observés chez 8,2 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la diarrhée (1,7 %) et la fatigue (1,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans les données groupées étaient la diarrhée (48,5 %), les réactions liées à la perfusion (30,5 %), la fatigue (26,2 %), l'anémie (21,9 %) et le rash (21,5 %).

La sécurité de Ziihera chez les patients adultes atteints de CVB (N = 87) a été évaluée dans l'étude 203, une étude multicentrique en ouvert multi-cohortes.

Dans l'étude 203 (N = 87), des effets indésirables graves sont survenus chez 16,1 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la diarrhée (2,3 %), la fatigue (2,3 %) et l'augmentation de l'alanine aminotransférase (2,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude 203 (N = 87) étaient la diarrhée (46 %), les réactions liées à la perfusion (33,3 %), les douleurs abdominales (26,4 %), l'anémie (25,3 %) et la fatigue (24,1 %).

Liste tabulée des événements indésirables

Sauf indication contraire, la fréquence des effets indésirables repose sur la fréquence des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 233 patients exposés à Ziihera à la dose de 20 mg/kg administrée par voie intraveineuse en monothérapie dans deux études à un bras.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 5. Evénements indésirables rapportés chez les patients recevant Ziihera en monothérapie dans la population ayant permis d'étudier la sécurité (N = 233)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections cardiaques	Fréquent	Fraction d'éjection diminuée*
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*
		Douleur abdominale ^a
		Nausée
		Vomissement
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée*
		Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash ^b
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue ^c
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent	Réaction liée à la perfusion*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Pneumopathie inflammatoire

^a La douleur abdominale englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute.

^b Le rash englobe la dermatite acnéiforme, le rash, le rash maculopapuleux, le rash prurigineux et l'urticaire.

^c La fatigue englobe l'asthénie, la fatigue et le malaise.

* Voir « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous.

Description de certaines réactions indésirables dans la population ayant permis d'étudier la sécurité (N = 233)

Diarrhée

La diarrhée a été rapportée chez 48,5 % des patients sous Ziihera. L'incidence rapportée d'événements de grade 3 chez les patients était de 5,2 %, aucun événement de grade 4 ou 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition était de 10 jours et le délai médian de résolution de 3 jours. La dose de Ziihera a été réduite en raison de la diarrhée chez 1,3 % des patients et a été suspendue ou retardée chez 2,6 % des patients. La diarrhée n'a engendré aucun arrêt du traitement.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 30,5 % des patients recevant Ziihera. L'incidence rapportée d'événements de grade 3 chez les patients était de 0,4 % ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition était de 1 jour et le délai médian de résolution de 1 jour. La perfusion de Ziihera a été interrompue chez 25,3 % des patients et interrompue chez 0,4 % des patients en raison de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Anémie

L'anémie a été rapportée chez 21,9 % des patients recevant Ziihera. L'incidence rapportée d'événements de grade 3 chez les patients était de 9,9 %, celle d'événements de grade 4 était de 0,4 %, aucun événement de grade 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition de la réaction était de 42 jours et le délai médian de résolution de 14 jours. La perfusion de Ziihera a été suspendue ou retardée chez 0,4 % des patients et aucune autre mesure n'a été prise avec Ziihera en raison de l'anémie.

ALAT augmentée

L'augmentation des ALAT a été rapportée chez 12,4 % des patients ayant reçu Ziihera. L'incidence rapportée d'événements de grade 3 chez les patients était de 1,7 %, celle d'événements de grade 4 était de 0,4 %, aucun événement de grade 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition était de 78 jours et le délai médian de résolution de 16 jours. La perfusion de Ziihera a été suspendue ou retardée chez 7 patients (3 %) et aucune autre mesure n'a été prise avec Ziihera en raison l'ALAT augmentée.

ASAT augmentée

L'augmentation des ASAT a été rapportée chez 11,6 % des patients ayant reçu Ziihera. L'incidence rapportée d'événements de grade 3 chez les patients était de 1,3 %, celle d'événements de grade 4 était de 0,9 %, aucun événement de grade 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition était de 87 jours et le délai médian de résolution de 15 jours. La dose de Ziihera a été suspendue ou retardée chez 6 patients (2,6 %) et aucune autre mesure n'a été prise avec Ziihera en raison l'ASAT augmentée.

Dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées avec des médicaments qui bloquent l'activité HER2, dont Ziihera. Douze événements de diminution de la FEVG ont été observés chez 10 patients (4,3 %), l'un ayant été considéré comme grave. L'incidence rapportée des événements de grade 3 chez les patients était de 1,3 %, aucun événement de grade 4 ou 5 n'ayant été observé. Le délai médian d'apparition était de 171 jours et le délai médian de résolution de 27 jours. La dose de Ziihera a été réduite chez un patient (0,4 %), suspendue ou retardée chez 5 patients (2,1 %) et arrêtée chez 2 patients (0,9 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de zanidatamab n'a pas été déterminée. Lors des études cliniques, la dose maximale testée était de 30 mg/kg. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré en cas de besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain), code ATC : L01FD07.

Mécanisme d'action

Le zanidatamab est un anticorps bispécifique ciblant HER2 qui se lie simultanément aux domaines extracellulaires 2 et 4 sur différents monomères du gène HER2 (liaison en trans). La liaison du zanidatamab à HER2 entraîne une internalisation aboutissant à une réduction du récepteur à la surface cellulaire. Le zanidatamab induit une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP). Ces mécanismes entraînent une inhibition de la croissance tumorale et une mort de la cellule tumorale.

Immunogénicité

L'incidence d'anticorps anti-médicaments varie fortement selon la sensibilité et la spécificité du test. Les différences entre les méthodes de test empêchent les comparaisons significatives de l'incidence d'anticorps anti-médicaments (AAM) entre les études décrites ci-dessous et d'autres études.

Des AAM ont été rarement détectés. Le zanidatamab est classé comme une molécule à faible risque de déclenchement de réponse immunitaire sur la base de l'évaluation des facteurs de risque d'immunogénicité et de la faible incidence d'AAM observée dans l'étude 203 (1,2 % [1 des 85 participants évaluable]). Aucune preuve de l'impact des AAM sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée, mais les données sont limitées.

Électrophysiologie cardiaque

La relation entre les concentrations sériques de zanidatamab en fonction du temps et les mesures de $\Delta QTcF$ a été évaluée sur la base des données obtenues pendant le traitement par zanidatamab auprès des participants de l'étude 101. Les données de l'analyse C-QT comprenaient des mesures du $QTcF$ provenant de 179 des 192 participants recrutés dans l'étude 101. Le zanidatamab n'a aucun effet sur l'intervalle QTc et il n'existait aucun rapport entre l'exposition au zanidatamab et la modification de l'intervalle QTc .

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Ziihera a été évaluée dans la cohorte 1 (N = 62) de l'étude ZWI-ZW25-203 (étude 203), un essai multicentrique en ouvert à bras unique portant sur des patients atteints d'un cancer des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique ayant reçu au moins une chimiothérapie systémique antérieure contenant de la gemcitabine pour la maladie avancée et ayant présenté une progression de la maladie, ou ayant développé une intolérance au dernier traitement antérieur, et dont la tumeur a été testée HER2-positive (IHC3+).

Les patients ont reçu Ziihera à une dose de 20 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. Il a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse objective confirmé (TROc) et la durée de réponse (DR) tels que déterminés par une revue centralisée indépendante (RCI) selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1.

L'âge médian était de 64 ans (38 à 79 ans), 47 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 55 % étaient des femmes ; 61 % étaient asiatiques et 31 % étaient caucasiens. Tous les patients avaient un score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (32 %) ou 1 (68 %) à l'inclusion.

Cinquante-trois pour cent des patients avaient un cancer de la vésicule biliaire, 27 % d'un cholangiocarcinome intra hépatique et 19 % d'un cholangiocarcinome extra hépatique. Quarante pour cent des patients avaient reçu plus d'une ligne de traitement antérieur pour une maladie métastatique ou localement avancée. Les traitements antérieurs les plus fréquemment reçus, en dehors de la gemcitabine, comprenaient : le cisplatine (76 %), l'oxaliplatine (16 %), le 5-fluorouracile (39 %) ou un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 (26 %). La survie globale (SG) médiane dans la population IHC3+ était de 18,1 mois (IC à 95 % : 12,2 ; 22,9). La durée médiane du suivi de l'étude dans la population IHC3+ était de 34,0 mois.

Les résultats d'efficacité sont résumés au tableau 6.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de l'étude 203

Paramètre d'efficacité*	N = 62
Taux de réponse objective confirmé (TROc)	
n	32
% (IC à 95 %)	51,6 (38,6 ; 64,5)
Réponse complète, n (%)	3 (4,8)
Réponse partielle, n (%)	29 (46,8)
Durée de réponse (DR)	N = 32
Médiane [†] , mois (IC à 95 %)	14,9 (7,4 ; 24,0)

*Évalué par une revue centralisée indépendante.

[†]Basée sur une estimation de Kaplan-Meier.

LPLV = dernier patient dernière visite : 11 juillet 2024.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ziihera dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer des voies biliaires (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le zanidatamab a présenté une pharmacocinétique non linéaire avec une clairance (CL) plus rapide à faibles doses, allant de 5 à 30 mg/kg. Après la première dose, la moyenne géométrique de la $C_{\max}$ du zanidatamab était proportionnelle à la dose avec des doses croissantes, tandis que l'exposition systémique totale ($ASC_{0-\infty}$) était plus que proportionnelle à la dose avec des doses croissantes.

La moyenne géométrique des rapports d'accumulation de la $C_{\text{résid}}$ du zanidatamab est d'environ 2,4. L'exposition observée du zanidatamab et les paramètres de pharmacocinétique après la première administration pendant le premier cycle et à l'état d'équilibre, sur la base de la méthode d'échantillonnage disponible, sont décrits au tableau 7.

La pharmacocinétique du zanidatamab après perfusion intraveineuse chez des participants atteints de cancers exprimant HER2 a été évaluée dans le cadre de l'analyse d'un modèle de pharmacocinétique de population (PopPK) basé sur 279 participants. À partir de l'analyse de pharmacocinétique de population, les prévisions chez les participants atteints de CVB étaient les suivantes : CL typique de 0,0110 L/h, un volume de distribution du compartiment central (V_c) typique de 3,22 L, un volume de distribution du compartiment périphérique (V_p) typique de 3,20 L, et une $t_{1/2}$ estimée d'environ 19 jours. Sur la base de la $t_{1/2}$ estimée, une durée d'environ 3,2 mois (5 demi-vies) serait nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre après l'administration de plusieurs doses de zanidatamab.

Tableau 7. Étude 203 : paramètres pharmacocinétiques (moyenne géométrique [coefficient de variation en pourcentage]) du zanidatamab après la première administration de zanidatamab à 20 mg/kg 1x/2 sem. au cycle 1 et à l'état d'équilibre chez des patients atteints de CVB

Cycle	$C_{\max}$ (µg/mL)	$C_{\text{résid}}$ (µg/mL)	$ASC_{0-\tau}$ (jours*µg/mL)
Cycle 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Cycle 4 ou ultérieur (état d'équilibre) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Abréviations : $ASC_{0-\tau}$ = aire sous la courbe pendant l'intervalle entre les administrations ; $C_{\max}$ = concentration maximale ; $C_{\text{résid}}$ = concentration résiduelle ; 1x/2 sem. = toutes les 2 semaines.

Remarque : le cycle 1 et le cycle 4 sont appelés « première dose » et « état d'équilibre », respectivement ; ces termes sont interchangeables.

Absorption

Ziihera est administré par perfusion intraveineuse.

Distribution

Après administration intraveineuse, le zanidatamab subit une élimination biphasique de la circulation. Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, les prévisions chez les participants atteints d'un CVB avec amplification HER2 étaient les suivantes : un V_c typique de 3,22 L et un V_p typique de 3,20 L.

Élimination

Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, les prévisions chez les participants atteints de CVB étaient les suivantes : une CL typique de 0,0110 L/h et une $t_{1/2}$ estimée d'environ 19 jours pour le zanidatamab administré à une dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines à l'état d'équilibre.

Populations particulières

Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du zanidatamab en fonction de l'âge (24 à 88 ans), du sexe, de l'ethnie (caucasienne, noire, asiatique), et du poids corporel (35,4 kg à 128 kg).

Insuffisance rénale

Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du zanidatamab en cas d'insuffisance rénale légère et modérée (DFGe de 30 à 89 mL/min estimé à l'aide de la formule CKD-EPI). La pharmacocinétique du zanidatamab chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale avec ou sans hémodialyse est inconnue. Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas principalement éliminés par voie rénale, un changement de la fonction rénale ne devrait pas influencer l'exposition au zanidatamab.

Insuffisance hépatique

Sur la base de l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du zanidatamab en cas d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $\leq$ limite supérieure de la normale [LSN] et ASAT $>$ LSN ou bilirubine totale entre 1 et 1,5 fois la LSN et quelle que soit la valeur de l'ASAT). La pharmacocinétique du zanidatamab est inconnue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à ≤ 3 fois la LSN et toute ASAT) ou sévère (bilirubine totale > 3 fois la LSN quelle que soit la valeur de l'ASAT). Toutefois, les anticorps monoclonaux IgG n'étant pas principalement éliminés par voie hépatique, un changement de la fonction hépatique ne devrait pas influencer l'exposition au zanidatamab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérigène du zanidatamab.

Génotoxicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel mutagène du zanidatamab.

Toxicité à dose répétée

Le zanidatamab a été généralement bien toléré dans une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez le singe cynomolgus, administré une fois par semaine (par voie intraveineuse) à des niveaux de dose entraînant des marges d'exposition au moins 10 fois supérieures à l'exposition des patients humains. Des cas transitoires de selles molles ou aqueuses, non sévères, non dépendantes de la dose et liées au traitement ont été observés à une exposition cliniquement pertinente. Chez certains animaux, mais pas tous, les selles molles ou aqueuses étaient en corrélation avec des modifications non sévères des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et d'albumine sanguine. À partir du jour 22, le BUN était généralement augmenté (jusqu'à 45 %) et les taux d'albumine avaient tendance à diminuer (jusqu'à 12 %) pendant toute la période d'administration. Toutefois, ces valeurs n'étaient pas liées à la dose et sont restées dans les fourchettes de valeurs des contrôles historiques.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été menée avec le zanidatamab. Toutefois, il a été observé que les anticorps qui se lient à HER2 entraînent une toxicité embryofœtale sévère.

Aucune étude sur la fertilité n'a été effectuée avec le zanidatamab. Dans une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez le singe cynomolgus avec administration une fois par semaine (par voie intraveineuse) à des niveaux de dose entraînant des marges d'exposition au moins 10 fois supérieures à l'exposition des patients humains, le zanidatamab n'a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles et femelles, évalués par le poids des organes et l'histopathologie.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20 (E432)
Succinate disodique
Acide succinique (E363)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution reconstituée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution reconstituée a été démontrée jusqu'à 6 heures à température ambiante (entre 18 °C et 24 °C) et jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures à température ambiante (entre 18 °C et 24 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Solution diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation de la solution diluée a été démontrée jusqu'à 24 heures à température ambiante (entre 18 °C et 24 °C) et entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbien, le produit doit être utilisé immédiatement. Si l'utilisation n'est pas immédiate, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 heures à température ambiante (entre 18 °C et 24 °C) ou 24 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ces durées de conservation commencent à partir de la reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution du produit, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 20 mL avec bouchon en chlorobutyle et opercule amovible.

Chaque emballage contient 1 ou 2 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ziihera doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables et ensuite dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) ou une solution pour perfusion de glucose à 5 %.

Une technique aseptique doit être utilisée pour la reconstitution et la dilution de Ziihera.

Reconstitution

- Calculer la dose recommandée de Ziihera en fonction du poids du patient afin de déterminer le nombre de flacons nécessaires.
- Retirer le ou les flacons du réfrigérateur et les laisser revenir à température ambiante.
- Reconstituer chaque flacon avec 5,7 mL d'eau stérile pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 50 mg/mL dans un volume extractible de 6 mL.
- Remuer délicatement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas secouer. La reconstitution ne doit pas prendre plus de 10 minutes.
- Laisser le flacon reconstitué reposer pour que les bulles disparaissent.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée pour détecter les particules et décolorations. Le produit reconstitué doit être une solution incolore à jaune clair, limpide à légèrement opalescente, essentiellement exempte de particules. Jeter le flacon reconstitué en présence de décoloration ou de particules.

Dilution

- Prélever le volume nécessaire de chaque flacon pour obtenir la dose calculée.
- Ajouter lentement le volume de dose nécessaire à une poche à perfusion de taille appropriée contenant de la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) ou de la solution de glucose pour perfusion à 5 %. La concentration finale de la solution diluée doit se situer entre 0,4 mg/mL et 6 mg/mL.
- Mélanger la solution diluée en la retournant délicatement. Ne pas secouer.
- La solution pour perfusion doit être limpide et incolore, sans particules visibles. En présence de particules ou de décoloration, la solution doit être jetée.
- La compatibilité entre les équipements d'administration intraveineuse et la solution Ziihera diluée a été démontrée pour les matériaux suivants :
 - Poche à perfusion intraveineuse : polychlorure de vinyle (PVC), polyoléfine (PO), éthylène-acétate de vinyle (EVA), polypropylène (PP) et copolymère éthylène-propylène.
 - Kits de perfusion : polychlorure de vinyle/phtalate de bis(2-éthylhexyle) (PVC/DEHP), polyuréthane (PUR), acrylonitrile butadiène styrène (ABS) revêtu de polyéthylène (PE).
 - Filtres en ligne : filtre à solution en polyéthersulfone (PES), filtre à air en polyfluorure de vinylidène (PVDF).
 - Dispositifs de transfert en système fermé : acrylonitrile butadiène styrène (ABS), copolymère acrylique, polycarbonate (PC), polyisoprène (PI), polyester polypropylène (PP), polytétrafluoroéthylène (PTFE), silicone et acier inoxydable.

Administration

- Administrer Ziihera en perfusion intraveineuse avec un filtre de 0,2 ou 0,22 micron.
- Ne pas administrer simultanément Ziihera et d'autres médicaments par la même voie intraveineuse.

Élimination

Les flacons de Ziihera doivent être utilisés pour une dose unique.

Jeter toute partie non utilisée de la solution reconstituée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2025
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2026

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Si la soumission d'un PSUR et la mise à jour d'un PGR coïncident, ils peuvent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Pour confirmer l'efficacité et la sécurité du zanidatamab dans le traitement des adultes atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif non résécable, localement avancé ou métastatique, après au moins une précédente ligne de traitement systémique, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude clinique en cours randomisée en ouvert de phase III JZP598-302 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du zanidatamab associé à un traitement standard par rapport au traitement standard en monothérapie en cas de cancer des voies biliaires HER2-positif avancé.	30 septembre 2029

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ziihera 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
zanidatamab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 300 mg de zanidatamab.

Après reconstitution, un flacon de 6 mL de solution contient 50 mg/mL de zanidatamab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : polysorbate 20 (E432), succinate disodique, acide succinique (E363), saccharose et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 flacon

2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ziihera 300 mg, poudre pour solution à diluer
zanidatamab

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie IV après reconstitution et dilution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ziihera 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion zanidatamab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ziihera et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ziihera
3. Comment vous recevrez Ziihera
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ziihera
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ziihera et dans quels cas est-il utilisé

Comment agit Ziihera

Ziihera est un médicament qui contient la substance active zanidatamab, un anticorps bispécifique qui s'attache à des protéines ou antigènes spécifiques sur les cellules cancéreuses. Il reconnaît et se fixe à une protéine appelée récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le HER2 est présent en grande quantité à la surface de certaines cellules cancéreuses, dont il stimule la croissance. Lorsque le zanidatamab se fixe au récepteur HER2 sur les cellules cancéreuses, il ralentit ou empêche leur croissance et peut les détruire.

Dans quels cas Ziihera est-il utilisé

Ziihera est utilisé chez les adultes atteints d'un cancer des voies biliaires, un cancer des structures qui conservent et transportent la bile. Il est utilisé lorsque le cancer :

- présente des taux élevés de protéine HER2 à sa surface (également appelé « HER2-positif ») ;
- ne peut pas être éliminé chirurgicalement (non résécable) et s'est propagé aux tissus voisins (localement avancé) ou à d'autres parties du corps (métastatique) et
- a récidivé ou s'est aggravé après une chimiothérapie antérieure.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ziihera

Vous ne devez pas recevoir Ziihera

- si vous êtes allergique au zanidatamab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

En cas de doute concernant une allergie éventuelle, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Ziihera.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Ziihera ou, pendant le traitement, si vous présentez l'un des symptômes suivants avant ou pendant le traitement par Ziihera :

- sensation d'être essoufflé(e),
- toux,
- fatigue,
- gonflement des chevilles ou des jambes,
- battements de cœur irréguliers,
- prise de poids soudaine,
- étourdissement, ou
- perte de connaissance.

Il peut s'agir de symptômes d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, un trouble empêchant le cœur de pomper le sang correctement. Votre médecin vérifiera votre fonction cardiaque avant de commencer le traitement par Ziihera. Voir rubrique 4 « Effets indésirables graves » pour plus d'informations sur les signes de problèmes cardiaques auxquels vous devez prêter attention.

Réactions à la perfusion

Ziihera est administré par perfusion goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse). Des réactions à la perfusion sont possibles. Votre médecin ou votre infirmier/ère surveillera la survenue d'effets indésirables pendant et après la perfusion, si nécessaire. Si vous présentez une réaction grave, votre médecin peut arrêter le traitement par Ziihera. Voir rubrique 4 « Effets indésirables graves » pour plus d'informations sur les réactions à la perfusion auxquelles vous devez prêter attention pendant et après la perfusion.

Enfants et adolescents

Ziihera n'est pas recommandé chez les enfants ou les adolescents. Il n'a pas été testé dans ces tranches d'âge.

Autres médicaments et Ziihera

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Avant de commencer le traitement, vous devez informer votre médecin ou infirmier/ère si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

Ziihera peut nuire à l'enfant à naître. Le médecin vous informera des risques que présente le traitement par Ziihera pour votre bébé pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Si vous êtes en mesure d'avoir des enfants, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 mois après l'arrêt du traitement par Ziihera. Consultez votre médecin afin de déterminer la meilleure contraception pour vous. Informez immédiatement votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par Ziihera ou pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Il n'existe pas de données concernant le passage de Ziihera dans le lait maternel. Demandez à votre médecin si vous pouvez allaiter pendant le traitement par Ziihera et pendant les 4 mois qui suivent le traitement, car cela peut être nocif pour l'enfant. Le médecin tiendra compte des avantages de l'allaitement pour votre enfant et des avantages du médicament pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous vous sentirez peut-être fatigué après avoir reçu Ziihera. Si c'est le cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

Ziihera contient du sodium

Ziihera contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ziihera contient du polysorbate 20

Ziihera contient 0,63 mg de polysorbate 20 par flacon, ce qui équivaut à 0,105 mg/mL.

Les polysorbates peuvent causer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous souffrez d'allergies connues.

3. Comment vous recevrez Ziihera

Ziihera vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère dans un hôpital ou une clinique.

- Il est administré par une perfusion goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse) toutes les deux semaines.
- La quantité de médicament reçue dépend de votre poids et sera calculée par votre médecin.
- La durée de la perfusion peut être différente pour la première dose et les doses suivantes, en fonction de la façon dont vous tolérez les perfusions.
- Le nombre de perfusions que vous recevrez dépend des facteurs suivants :
 - la façon dont votre maladie répond au traitement,
 - la façon dont vous tolérez le traitement.
- Avant chaque perfusion, votre médecin ou infirmier/ère peut vous donner des médicaments pour prévenir les réactions à la perfusion. Ils peuvent inclure des antihistaminiques (médicaments qui réduisent les réactions allergiques), des corticostéroïdes (médicaments qui traitent la douleur et l'inflammation) et des antipyrétiques (médicaments visant à abaisser la fièvre) et vous seront administrés 30 à 60 minutes avant la perfusion.

Si vous manquez un rendez-vous

Si vous oubliez ou manquez un rendez-vous d'administration de Ziihera, prenez un autre rendez-vous avec votre médecin ou infirmier/ère dès que possible.

Si vous arrêtez de recevoir Ziihera

N'arrêtez pas le traitement avec ce médicament sans en parler préalablement avec votre médecin. Il est important que vous receviez toutes les perfusions qui vous ont été prescrites par votre équipe soignante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, y compris s'il n'est pas mentionné dans la notice.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Informez immédiatement le médecin ou l'infirmier/ère si vous constatez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- Réactions à la perfusion. Les réactions peuvent être légères ou plus sévères. Les symptômes en sont les suivants : malaise (nausée), fièvre, frissons, fatigue, maux de tête, perte d'appétit, douleurs articulaires et musculaires et bouffées de chaleur.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Fraction d'éjection diminuée. Ce médicament peut provoquer des problèmes cardiaques qui réduisent la capacité de votre cœur à pomper le sang. Les symptômes en sont les suivants : sensation d'être essoufflé(e), toux, fatigue, gonflement des chevilles ou des jambes, battements de cœur irréguliers, prise de poids soudaine, étourdissements ou perte de connaissance.

Autres effets indésirables

La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier selon la dose que vous recevez. Si vous ressentez l'un des symptômes suivants, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère :

Très fréquents (peuvent toucher plus d'une personne sur 10)

- diarrhée
- douleur au ventre (abdominale)
- malaise (nausée)
- vomissement
- fatigue
- appétit diminué
- rash
- faible taux de globules rouges (anémie), comme indiqué dans les tests sanguins
- fonction hépatique anormale, comme indiquée dans les tests sanguins

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- symptômes thoraciques tels que toux sèche ou essoufflement (pneumopathie inflammatoire)

Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessus après un traitement par Ziihera, vous devez en parler immédiatement à votre médecin et l'informer de votre traitement par Ziihera.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ziihera

Ziihera sera conservé par les professionnels de santé à l'hôpital ou à la clinique où vous recevrez le traitement. Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas Ziihera après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- La solution diluée doit être utilisée immédiatement après sa préparation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Votre pharmacien éliminera les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ziihera

- La substance active est le zanidatamab.
- Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 300 mg de zanidatamab. Après reconstitution, un flacon de 6 mL de solution contient 50 mg/mL de zanidatamab.
- Les autres composants sont le polysorbate 20 (E432), le succinate disodique, l'acide succinique (E363), le saccharose et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Ziihera et contenu de l'emballage extérieur

Ziihera est une poudre lyophilisée blanche fournie dans un flacon en verre muni d'un bouchon et d'un opercule amovible.

Un emballage contient 1 ou 2 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.