

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ziihera 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 300 mg zanidatamaba.

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 50 mg/ml zanidatamaba.

Zanidatamab je humanizirano (IgG1) bispecifično antitijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli liofilizirani kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ziihera kao monoterapija indicirana je za liječenje odraslih s neresektivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2-pozitivnim (IHC3+) rakom žučnog trakta (engl. *biliary tract cancer*, BTC) prethodno liječenim najmanje jednom prethodnom linijom sistemske terapije (za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka Ziihera mora započeti liječnik koji ima iskustvo u postavljanju dijagnoze i liječenju bolesnika s rakom žučnog trakta. Lijek smije primjenjivati kvalificirani zdravstveni radnik uz dostupnu odgovarajuću opremu za oživljavanje.

Odabir bolesnika

Bolesnici liječeni lijekom Ziihera za BTC moraju imati dokumentiran HER2-pozitivan status tumora, definiran kao rezultat od 3 + imunohistokemijskom (IHC) pretragom pomoću medicinskog uređaja za *in vitro* dijagnostiku (IVD) s CE oznakom za odgovarajuću namjenu. Ako IVD s CE oznakom nije dostupan, treba upotrijebiti zamjenski validirani test.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Ziihera je 20 mg/kg, primijenjeno kao intravenska infuzija svaka 2 tjedna (svakih 14 dana) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Za trajanje infuzije, vidjeti tablicu 4.

Premedikacije

Premedikaciju treba primijeniti 30 do 60 minuta prije svake infuzije kako bi se spriječila potencijalna reakcija povezana s infuzijom. Preporučuje se da premedikacija uključuje kortikosteroid, antihistaminik i antipiretik (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze za disfunkciju lijeve klijetke

Funkcija lijeve klijetke mora se procijeniti prije početka i u redovitim intervalima tijekom liječenja. Preporuke o prilagodbama doze u slučaju smanjenja istisne frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) naznačene su u tablici 1.

Tablica 1. Prilagodbe doze za disfunkciju lijeve klijetke

Disfunkcija lijeve klijetke (vidjeti dio 4.4)	Težina	Prilagodba liječenja
	Apsolutno smanjenje od ≥ 16 % bodova za LVEF u odnosu na početnu vrijednost prije liječenja	• Privremeno prekinuti primjenu najmanje 4 tjedna. • Ponoviti procjenu LVEF-a u roku od 4 tjedna.
	Vrijednost LVEF-a ispod 50 %, a apsolutno smanjenje od ≥ 10 % bodova ispod početne vrijednosti prije liječenja	• Nastaviti liječenje u roku od 4 do 8 tjedana ako se LVEF vrati u normalu, a apsolutno smanjenje je ≤ 15 % bodova u odnosu na početnu vrijednost. • Ako se LVEF ne oporavi na unutar 15 % bodova u odnosu na početnu vrijednost, trajno prekinuti terapiju.

Prilagodbe doze za reakcije povezane s infuzijom

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom može zahtijevati smanjenu brzinu infuzije, prekid primjene doze ili prekid liječenja kako je opisano u tablici 2.

Tablica 2. Prilagodbe doze i trajanja infuzije za reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)	Težina	Prilagodba liječenja
	Blaga (1. stupanj)	• Smanjiti brzinu infuzije za 50 %. • Kasnije infuzije treba započeti ovom smanjenom brzinom. • Brzina infuzije za kasnije infuzije može se postupno povećavati na brzinu prije simptoma, prema podnošljivosti.
	Umjerena (2. stupanj)	• Odmah zaustaviti infuziju. • Liječiti odgovarajućom terapijom. • Nastaviti infuziju na 50 % prethodne brzine infuzije nakon što se simptomi povuku. • Brzina infuzije za kasnije infuzije može se postupno povećavati na brzinu prije simptoma, prema podnošljivosti.
	Teška (3. stupanj)	• Odmah zaustaviti infuziju. • Odmah liječiti odgovarajućom terapijom. • Nastaviti infuziju pri sljedećoj zakazanoj dozi na 50 % prethodne brzine infuzije nakon što se simptomi povuku. • Trajno prekinuti terapiju ako se ponovno pojave simptomi 3. stupnja.
	Opasna po život (4. stupanj)	• Odmah zaustaviti infuziju. • Odmah liječiti odgovarajućom terapijom.

		• Trajno prekinuti primjenu.
--	--	------------------------------

Prilagodbe doze za pneumonitis

Zbrinjavanje pneumonitisa može zahtijevati trajni prekid liječenja kao što je opisano u tablici 3.

Tablica 3. Prilagodbe doze za pneumonitis

Pneumonitis (vidjeti dio 4.4)	Težina	Prilagodba liječenja
	Potvrđeni stupanj ≥ 2	• Trajno prekinuti liječenje.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Ziihera, zakazanu dozu treba primijeniti što je prije moguće. Raspored primjene treba prilagoditi kako bi se održao interval od 2 tjedna između doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodbe doze nisu potrebne za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od 30 do 89 ml/min procijenjena pomoću CKD-EPI-ja [engl. *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*]). Zanidatamab nije procijenjen u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega sa ili bez dijalize. Međutim, zbog manjeg uključivanja bubrežnih procesa u klirens zanidatamaba, za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ne preporučuje se prilagođavanje doze jer se ne očekuje razlika u izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodbe doze nisu potrebne za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ gornja granica normalne vrijednosti (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin između 1 i 1,5 puta GGN i bilo koji AST). Zanidatamab nije ispitan u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $>$ 1,5 do $\leq$ 3 GGN i bilo koji AST) do teškim (ukupni bilirubin $>$ 3 GGN i bilo koji AST) oštećenjem funkcije jetre. Međutim, zbog manjeg uključivanja jetrenih procesa u klirens zanidatamaba, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se prilagođavanje doze jer se ne očekuje razlika u izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika u dobi od 65 godina i više (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 18 godina nisu bila uključena u klinička ispitivanja. Stoga sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika zanidatamaba nisu utvrđene u ovoj populaciji.

Način primjene

Ziihera se primjenjuje intravenskom infuzijom. Ne smije se primjenjivati brzom intravenskom injekcijom ili kao brza jednokratna bolus injekcija.

Razrijeđena otopina za infuziju mora imati konačnu koncentraciju zanidatamaba od 0,4 do 6 mg/ml.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Tablica 4. Preporučena trajanja infuzije

Doza	Trajanje infuzije
Prva i druga	120 – 150 minuta
Treća i četvrta	90 minuta, ako su prethodne infuzije bile dobro podnesene
Kasnije	60 minuta, ako su prethodne infuzije bile dobro podnesene

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Embrio-fetalna toksičnost, trudnoća i kontracepcija

Na temelju mehanizma djelovanja, zanidatamab može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. U izvješćima nakon stavljanja na tržište o drugim antitijelima usmjerenim na HER2, uporaba tijekom trudnoće rezultirala je slučajevima oligohidramnija koji se manifestiraju kao plućna hipoplazija, skeletne abnormalnosti i neonatalna smrt (vidjeti dio 4.6).

Bolesnicama treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lijek Ziihera. Prije početka liječenja, potrebno je napraviti test za trudnoću kako bi se isključila trudnoća.

Bolesnice u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom primjene lijeka Ziihera i 4 mjeseca nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Disfunkcija lijeve klijetke

Smanjenje LVEF-a prijavljeno je kod lijekova koji blokiraju aktivnost HER2, uključujući zanidatamab. LVEF se treba procijeniti prije početka liječenja lijekom Ziihera pomoću ehokardiograma ili radionuklidne ventrikulografije (engl. *multigated acquisition*, MUGA) i u redovitim intervalima tijekom liječenja kako bi se osiguralo da je LVEF u granicama normale. Ako se LVEF smanji i nema poboljšanja, ili se dodatno smanji pri naknadnoj procjeni, liječenje lijekom Ziihera treba trajno prekinuti prema preporuci u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Zanidatamab nije ispitan u bolesnika s LVEF-om < 50 % prije početka liječenja, infarktom miokarda ili nestabilnom anginom u roku od 6 mjeseci u povijesti bolesti, razinom troponina koja upućuje na infarkt miokarda ili klinički značajnom srčanom bolesti kao što su ventrikularna aritmija koja zahtijeva terapiju, nekontrolirana hipertenzija ili simptomatsko kongestivno zatajivanje srca (engl. *congestive heart failure*, CHF) u povijesti bolesti.

Reakcije povezane s infuzijom

Ziihera može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.8). Premedikaciju treba primijeniti prije svake doze kako bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.2).

Treba pratiti pojavljuju li se znakovi i simptomi reakcija povezanih s infuzijom u bolesnika tijekom primjene i prema kliničkoj indikaciji nakon završetka infuzije. Odgovarajući lijekovi i oprema za zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom trebaju biti dostupni za neposrednu upotrebu, a u slučaju reakcija povezanih s infuzijom treba djelovati kako je preporučeno u tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis je prijavljen za lijekove koji blokiraju aktivnost HER2, uključujući lijek Ziihera. Pneumonitis je prijavljen u 0,4 % od 233 bolesnika koji su primali lijek Ziihera 20 mg/kg intravenski u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima. Treba pratiti pojavljuju li se znakovi i simptomi pneumonitisa

u bolesnika. U slučaju potvrđenog pneumonitisa stupnja ≥ 2 liječenje treba trajno obustaviti (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 0,63 mg polisorbata 20 u jednoj bočici, što odgovara 0,105 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja kojima se ispituje potencijal interakcije zanidatamaba. Zanidatamab je antitijelo za koje se ne očekuje da će utjecati na enzime citokroma P450. Također, nije poznato da zanidatamab zahvaća mehanizme povezane s proupalnim citokinima ili bilo koji mehanizam povezan s proupalnim citokinima koji mogu utjecati na farmakokinetiku (FK) istodobnih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Kako bi se isključila trudnoća, žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test za trudnoću prije početka liječenja lijekom Ziihera.

Na temelju mehanizma djelovanja, zanidatamab može uzrokovati oštećenje embrija i fetusa kada se primjenjuje tijekom trudnoće. Bolesnice trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom primjene lijeka Ziihera i 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Trudnoća

Na temelju mehanizma djelovanja, zanidatamab može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica. Nema podataka o primjeni zanidatamaba u trudnoći kod ljudi ili životinja. U izvješćima nakon stavljanja na tržište o drugim antitijelima usmjerenim na HER2, uporaba tijekom trudnoće rezultirala je slučajevima oligohidramnija koji se manifestiraju kao plućna hipoplazija, skeletne abnormalnosti i neonatalna smrt. Ziihera se ne preporučuje za upotrebu tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Bolesnice treba obavijestiti o mogućim rizicima za fetus.

Žene koje su primile lijek Ziihera tijekom trudnoće ili unutar 4 mjeseca prije začeća treba pratiti radi pojave oligohidramnija. Ako se pojavi oligohidramnija, potrebno je provesti testiranje fetusa koje je prikladno za gestacijsku dob i u skladu s lokalnim standardima skrbi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se zanidatamab u majčino mlijeko niti koji učinak ima na dojenče ili proizvodnju mlijeka.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Ziihera za ženu. Ovo razmatranje također treba uzeti u obzir razdoblje bez terapije od 4 mjeseca (vidjeti dio 5.2).

Plodnost

Ispitivanja plodnosti nisu provedena kod primjene zanidatamaba.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zanidatamab malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor je prijavljen kod upotrebe lijeka Ziihera. Stoga se bolesnicima treba savjetovati oprez prilikom vožnje i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Objedinjena populacija za ocjenu sigurnosti lijeka Ziihera odražava izloženost kod 233 bolesnika koji su primili lijek Ziihera 20 mg/kg intravenski u monoterapiji u dva ispitivanja s jednom skupinom. Među 233 bolesnika koji su primili lijek Ziihera, 39 % bilo je izloženo 6 mjeseci ili duže, a 17 % bilo je izloženo duže od jedne godine.

Iz objedinjenih podataka zapažene su ozbiljne nuspojave u 8,2 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su dijareja (1,7 %) i umor (1,3 %).

Najčešće nuspojave opažene na objedinjenim podacima bile su dijareja (48,5 %), reakcija povezana s infuzijom (30,5 %), umor (26,2 %), anemija (21,9 %) i osip (21,5 %).

Sigurnost lijeka Ziihera u odraslih bolesnika s BTC-om (N=87) procijenjena je u ispitivanju 203, otvorenom, multicentričnom ispitivanju s više skupina.

U ispitivanju 203 (N = 87) ozbiljne nuspojave pojavile su se kod 16,1 % bolesnika. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su dijareja (2,3 %), umor (2,3 %) i povišena alanin aminotransferaza (2,3 %).

Najčešće nuspojave u ispitivanju 203 (N = 87) bile su dijareja (46 %), reakcija povezana s infuzijom (33,3 %), bol u abdomenu (26,4 %), anemija (25,3 %) i umor (24,1 %).

Tablični popis nuspojava

Ako nije drugačije navedeno, učestalost nuspojava temelji se na učestalosti štetnih događaja bilo kojeg uzroka koji su identificirani u 233 bolesnika izložena lijeku Ziihera u dozi od 20 mg/kg primijenjenom intravenski u monoterapiji u dva ispitivanja s jednom skupinom.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 5. Nuspojave u bolesnika koji su primali lijek Ziihera u monoterapiji zabilježene u objedinjenoj populaciji za ocjenu sigurnosti (N = 233)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Srčani poremećaji	Često	Istisna frakcija smanjena*
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja*
		Bol u abdomenu ^a
		Mučnina
		Povraćanje

Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Alanin aminotransferaza (ALT) povišena*
		Aspartat aminotransferaza (AST) povišena*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip ^b
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor ^c
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Vrlo često	Reakcija povezana s infuzijom*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Pneumonitis

^a Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu i bol u gornjem dijelu abdomena.

^b Osip uključuje akneiformni dermatitis, osip, makulopapularni osip, pruritički osip i urtikariju.

^c Umor uključuje asteniju, umor i malaksalost.

* Vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.

Opis odabranih nuspojava u objedinjenoj populaciji za ocjenu sigurnosti (N = 233)

Dijareja

Dijareja je zabilježena u 48,5 % bolesnika koji su primili lijek Ziihera. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 5,2 %, a nisu zapaženi događaji stupnja 4 i 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 10 dana, a medijan vremena do povlačenja bio je 3 dana. Doza lijeka Ziihera smanjena je zbog dijareje u 1,3 % bolesnika, a uskraćena ili odgođena u 2,6 % bolesnika. Nije bilo trajnog prekida liječenja zbog dijareje.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom zabilježene su u 30,5 % bolesnika koji su primili lijek Ziihera. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 0,4 %; nisu zapaženi događaji stupnja 4 ni 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 1 dan, a medijan vremena do povlačenja bio je 1 dan. Infuzija lijeka Ziihera je privremeno prekinuta u 25,3 % bolesnika i trajno prekinuta u 0,4 % bolesnika zbog reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Anemija

Anemija je zabilježena u 21,9 % bolesnika koji su primili lijek Ziihera. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 9,9 %, događaja stupnja 4 je 0,4 %, a nisu opaženi događaji stupnja 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 42 dana, a medijan vremena do povlačenja bio je 14 dana. Infuzija lijeka Ziihera uskraćena je ili odgođena u 0,4 % bolesnika i nikakve druge radnje nisu poduzete u vezi lijeka Ziihera zbog anemije.

Povišen ALT

Povišen ALT zabilježen je u 12,4 % bolesnika koji su primili lijek Ziihera. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 1,7 %, događaja stupnja 4 je 0,4 %, a nisu zapaženi događaji stupnja 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 78 dana, a medijan vremena do povlačenja bio je 16 dana. Infuzija lijeka Ziihera uskraćena je ili odgođena u 7 bolesnika (3 %) i nikakve druge radnje nisu poduzete u vezi lijeka Ziihera zbog povišenog ALT-a.

Povišen AST

Povišen AST zabilježen je u 11,6 % bolesnika koji su primili lijek Ziihera. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 1,3 %; 0,9 % za stupanj 4, a nisu zapaženi događaji stupnja 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 87 dana, a medijan vremena do povlačenja bio je 15 dana. Doza lijeka Ziihera uskraćena je ili odgođena u 6 bolesnika (2,6 %) i nikakve druge radnje nisu poduzete u vezi lijeka Ziihera zbog povišenog AST-a.

Disfunkcija lijeve klijetke

Smanjenje LVEF-a zabilježeno je kod lijekova koji blokiraju aktivnost HER2, uključujući lijek Ziihera. Zapaženo je dvanaest slučajeva smanjenja LVEF-a u 10 bolesnika (4,3 %) i jedan od tih događaja smatrao se ozbiljnim. Učestalost prijavljenih događaja stupnja 3 u bolesnika bila je 1,3 %,

nisu zapaženi događaji stupnja 4 ni 5. Medijan vremena do prve pojave bio je 171 dan, a medijan vremena do povlačenja bio je 27 dana. Doza lijeka Ziihera smanjena je u 1 bolesnika (0,4 %), uskraćena je ili odgođena u 5 bolesnika (2,1 %), a primjena je trajno prekinuta u 2 bolesnika (0,9 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Maksimalna podnošljiva doza zanidatamaba nije utvrđena. U kliničkim ispitivanjima maksimalna ispitana doza bila je 30 mg/kg. U slučaju predoziranja, bolesnike treba pomno pratiti radi znakova ili simptoma nuspojava i po potrebi započeti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori HER2 (receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2), ATK oznaka: L01FD07.

Mehanizam djelovanja

Zanidatamab je dvostruko bispecifično antitijelo usmjereno na HER2 koje istovremeno veže izvanstanične domene 2 i 4 na odvojenim HER2 monomerima (trans-vezanje). Vezanje zanidatamaba s HER2 rezultira internalizacijom koja dovodi do smanjenja broja receptora na površini stanice. Zanidatamab inducira citotoksičnost ovisnu o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC), staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i staničnu fagocitozu ovisnu o antitijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP). Ovi mehanizmi rezultiraju inhibicijom rasta tumora i odumiranjem tumorskih stanica.

Imunogenost

Promatrana učestalost antitijela na lijek vrlo je ovisna o osjetljivosti i specifičnosti testa. Razlike u metodama ispitivanja ne dopuštaju smislene usporedbe učestalosti antitijela na lijek u ispitivanjima opisanim u nastavku s učestalošću antitijela na lijek u drugim ispitivanjima.

Antitijela na lijek rijetko su zapažena. Zanidatamab je kategoriziran kao molekula niskog rizika za izazivanje imunskog odgovora na temelju procjene faktora rizika od imunogenosti i niske učestalosti antitijela na lijek zabilježenih u ispitivanju 203 (1,2 % [1 od 85 sudionika koji se mogu procijeniti]). Ne postoje dokazi o utjecaju antitijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su ograničeni.

Elektrofiziologija srca

Odnos između vremenski podudarnih koncentracija zanidatamaba u serumu i mjerenja $\Delta QTcF$ procijenjen je na podacima dobivenim tijekom liječenja zanidatamabom od sudionika u ispitivanju 101. Skup podataka za analizu C-QT uključivao je mjerenja za QTcF na 179 od 192 sudionika uključenih u ispitivanje 101. Zanidatamab nije imao učinak na QTc interval i nije bilo odnosa između izloženosti zanidatamabu i promjene QTc intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Ziihera ocijenjena je u skupini 1 (N=62) ispitivanja ZWI-ZW25-203 (ispitivanje 203), multicentričnog otvorenog ispitivanja s jednom skupinom bolesnika s lokalno uznapredovalim neresektabilnim ili metastatskim rakom žučnog trakta koji su primili najmanje jedan prethodni režim sistemski primijenjene kemoterapije koji sadrži gemcitabin za uznapredovalu bolest i

koji su doživili napredovanje bolesti nakon ili razvili netoleranciju na najnoviju prethodnu terapiju te čiji je tumor imao pozitivan rezultat testiranja na HER2 (IHC3+).

Bolesnici su primali lijek Ziihera u dozi od 20 mg/kg, intravenski, svaka 2 tjedna. Lijek je primjenjivan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su stopa potvrđenog objektivnog odgovora (engl. *confirmed objective response rate*, cORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) kako je određeno nezavisnom središnjom ocjenom prema kriterijima za procjenu odgovora u solidnim tumorima (RECIST) v1.1.

Medijan dobi bio je 64 godine (raspon: od 38 do 79 godina), 47 % bolesnika imalo je 65 ili više godina; 55 % bile su žene; 61 % bili su Azijati, 31 % bijelci. Svi bolesnici na početku su imali procjenu ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalnog statusa od 0 (32 %) ili 1 (68 %).

Pedeset tri posto bolesnika imalo je rak žučnog mjehura, 27 % imalo je intrahepatični kolangiokarcinom, a 19 % ekstrahepatični kolangiokarcinom. Četrdeset posto bolesnika primilo je više od jedne prethodne linije terapije za metastatsku ili lokalno uznapredovalu bolest. Najčešće primane prethodne terapije, osim gemcitabina, uključivale su: cisplatin (76 %), oksaliplatin (16 %), 5-fluorouracil (39 %) i PD-1 ili PD-L1 inhibitor (26 %). Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) u populaciji IHC3+ bio je 18,1 mjeseci (95 % CI: 12,2; 22,9). Medijan trajanja praćenja u ispitivanju u populaciji IHC3+ bio je 34,0 mjeseci.

Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 6.

Tablica 6. Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 203

Parametar djelotvornosti*	N = 62
Stopa potvrđenog objektivnog odgovora (cORR)	
n	32
% (95 % CI)	51,6 (38,6; 64,5)
Potpuni odgovor, n (%)	3 (4,8)
Djelomični odgovor, n (%)	29 (46,8)
Trajanje odgovora (DoR)	N = 32
Medijan [†] , mjeseci (95 % CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Procijenjeno nezavisnom središnjom ocjenom.

[†]Na temelju procjene prema Kaplan-Meieru.

Posljednji posjet posljednjeg bolesnika: 11. srpnja 2024.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ziihera u svim podskupinama pedijatrijske populacije s rakom žučnog trakta (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika zanidatamaba pokazala je nelinearnu kinetiku s bržim klirensom u malim dozama u rasponu od 5 do 30 mg/kg. Nakon prve doze, geometrijska sredina C_{max} zanidatamaba bila je proporcionalna dozi s povećanjem doza, dok je ukupna sistemska izloženost ($AUC_{0-\infty}$) bila veća od proporcionalne dozi s povećanjem doza.

Geometrijska sredina omjera akumulacije C_{trough} zanidatamaba je otprilike 2,4. Opažena izloženost zanidatamabu i farmakokinetički parametri nakon prve primjene u prvom ciklusu i stanju dinamičke

ravnoteže, na temelju dostupne sheme uzorkovanja, opisani su u tablici 7.

Farmakokinetika zanidatamaba nakon intravenske infuzije u sudionika s rakom koji eksprimira HER2 procijenjena je u analizi modela populacijske farmakokinetike (engl. *population pharmacokinetic*, PopPK) na 279 sudionika. Iz PopPK analize, predviđalo se da će sudionici s BTC-om imati tipičan klirens od 0,0110 l/h, tipičan volumen distribucije središnjeg odjeljka (V_c) od 3,22 l, tipičan volumen distribucije perifernog odjeljka (V_p) od 3,20 l i procijenjeni $t_{1/2}$ od oko 19 dana. Na temelju procijenjenog $t_{1/2}$, potrebno je otprilike 3,2 mjeseca (tj. 5 poluvijekova) za postizanje stanja dinamičke ravnoteže nakon višestruke primjene doze zanidatamaba.

Tablica 7. Ispitivanje 203: Farmakokinetički parametri (geometrijska sredina [postotak koeficijenta varijacije]) zanidatamaba nakon prve primjene zanidatamaba pri dozi od 20 mg/kg svaka 2 tjedna u 1. ciklusu i u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s BTC-om

Ciklus	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	AUC_{0-tau} (dani*µg/ml)
1. ciklus N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
4. ili kasniji ciklus (stanje dinamičke ravnoteže) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Kratice: AUC_{0-tau} = područje ispod krivulje tijekom intervala doziranja; C_{max} = najviša koncentracija; C_{trough} = najniža koncentracija.

Napomena: 1. ciklus i 4. ciklus nazivaju se „prvom dozom” i „stanjem dinamičke ravnoteže”; ovi pojmovi ovdje znače isto.

Apsorpcija

Ziihera se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Distribucija

Nakon intravenskog doziranja, zanidatamab prolazi dvofaznu eliminaciju iz cirkulacije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, predviđalo se da će sudionici s BTC-om s pojačanom ekspresijom HER2 imati tipičan V_c od 3,22 l i tipičan V_p od 3,20 l.

Eliminacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, predviđalo se da će sudionici s BTC-om imati tipičan klirens od 0,0110 l/h i procijenjeni $t_{1/2}$ od oko 19 dana za zanidatamab koji se primjenjuje u dozi od 20 mg/kg svaka 2 tjedna u stanju dinamičke ravnoteže.

Specifične populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici zanidatamaba na temelju dobi (od 24 do 88 godina), spola, rase (bjele, crne, azijske) i tjelesne težine (od 35,4 kg do 128 kg).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici zanidatamaba na temelju blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega (eGFR od 30 do 89 ml/min procijenjen pomoću CKD-EPI-ja). Farmakokinetika zanidatamaba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i završnim stadijem bolesti bubrega sa ili bez hemodijalize nije poznata. Međutim, budući da se IgG monoklonska antitijela ne uklanjaju prvenstveno putem bubrega, ne očekuje se da će promjena bubrežne funkcije utjecati na izloženost zanidatamabu.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici zanidatamaba na temelju blagog oštećenja funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ gornja granica normalne vrijednosti (GGN) i AST $>$ GGN ili ukupni bilirubin između 1 i 1,5 puta GGN i bilo koji AST). Farmakokinetika zanidatamaba u bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $>$ 1,5 do $\leq$ 3

GGN i bilo koji AST) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 3 GGN i bilo koji AST) nije poznata. Međutim, budući da se IgG monoklonska antitijela ne uklanjaju prvenstveno putem jetre, ne očekuje se da će promjena funkcije jetre utjecati na izloženost zanidatamabu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima se ispituje kancerogeni potencijal zanidatamaba.

Genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja kojima se ispituje mutageni potencijal zanidatamaba.

Toksičnost ponovljenih doza

Zanidatamab se načelno dobro podnosio u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza tijekom 13 tjedana na javanskim makakijima, koji su dozu primali jedanput tjedno (intravenski) u razinama doze koje su rezultirale marginama izloženosti do najmanje 10 puta većim od izloženosti kod ljudskih bolesnika. Pri klinički značajnoj izloženosti zapažena je ne teška, prolazna mekana ili tekuća stolica povezana s liječenjem neovisna o dozi. Kod nekih, ali ne svih životinja, mekana ili vodena stolica bila je u korelaciji s ne teškim promjenama dušika iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN) i razina albumina u krvi. Od 22. dana BUN se općenito povećao (do 45 %), a razine albumina imale su tendenciju smanjenja (do 12 %) tijekom cijele faze doziranja. No te su vrijednosti bile neovisne o dozi i ostale su unutar povijesnih kontrolnih raspona.

Razvojna i reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja kojima se ispituje reproduktivna i razvojna toksičnost zanidatamaba. Međutim, zapaženo je da antitijela koja se vežu za HER2 uzrokuju tešku embrio-fetalnu toksičnost. Ispitivanja plodnosti nisu provedena sa zanidatamabom. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza tijekom 13 tjedana na javanskim makakijima, koji su dozu primali jedanput tjedno (intravenski) u razinama doze koje su rezultirale marginama izloženosti do najmanje 10 puta većim od izloženosti kod ljudskih bolesnika, zanidatamab nije utjecao na muške i ženske reproduktivne organe kada se procjenjuju masa organa i histopatologija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Polisorbat 20 (E432)

Dinatrijev sukcinat

Sukcinatna kiselina (E363)

Saharoza

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine dokazana je tijekom upotrebe do 6 sati pri sobnoj temperaturi (od 18 °C do 24 °C) i do 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rekonstituiranu otopinu potrebno je odmah iskoristiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i ne smiju premašiti 4 sata pri sobnoj temperaturi (od 18 °C do 24 °C) ili u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C).

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom upotrebe do 24 sata pri sobnoj temperaturi (od 18 °C do 24 °C) i pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah iskoristiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika i ne smiju premašiti 12 sati pri sobnoj temperaturi (od 18 °C do 24 °C) ili 24 sata u hladnjaku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ova vremena čuvanja počinju od trenutka rekonstitucije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I od 20 ml s klorobutilnim čepom i *flip-off* kapicom.

Svako pakiranje sadrži 1 bočicu ili 2 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ziihera se mora rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i nakon toga razrijediti otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom glukoze za infuziju od 5 %.

Za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka Ziihera mora se koristiti aseptička tehnika.

Rekonstitucija

- Izračunajte preporučenu dozu lijeka Ziihera na temelju težine bolesnika kako biste odredili broj potrebnih bočica.
- Izvadite bočicu(e) iz hladnjaka i ostavite ih da dosegnu sobnu temperaturu.
- Rekonstituirajte svaku bočicu s 5,7 ml sterilne vode za injekcije kako bi se dobila koncentracija od 50 mg/ml u volumenu od 6 ml koji se može izvući.
- Lagano okrećite bočicu dok se ne postigne potpuno otapanje. Nemojte tresti. Rekonstitucija ne smije trajati dulje od 10 minuta.
- Pustite da rekonstituirana bočica odstoji kako bi se mjehurići raspršili.
- Vizualno pregledajte jesu li u rekonstituiranoj otopini vidljive čestice i promjena boje. Rekonstituirani lijek mora biti bezbojna do svijetložuta, bistra do blago opalescentna otopina koja u osnovi ne sadrži čestice. Odložite rekonstituiranu bočicu u otpad ako primijetite bilo kakvu promjenu boje ili prisutnost čestica.

Razrjeđivanje

- Iz svake bočice izvucite volumen potreban za izračunatu dozu.
- Polako dodajte potreban volumen doze u vrećicu za infuziju odgovarajuće veličine koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze za infuziju od 5 %. Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,4 mg/ml i 6 mg/ml.
- Pomiješajte razrijeđenu otopinu nježnim okretanjem. Nemojte tresti.

- Otopina za infuziju mora biti bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica. Ako se utvrdi prisutnost čestica ili promjena boje, otopina se mora odložiti u otpad.
- Kompatibilnost s intravenskim materijalima za primjenu i razrijeđenom otopinom lijeka Ziihera dokazana je za sljedeće materijale:
 - Vrećica za intravensku primjenu: poli(vinilklorid) (PVC), poliolefin (PO), etilvinilacetat (EVA), polipropilen (PP) i etilen-propilen kopolimer.
 - Infuzijski kompleti: poli(vinilklorid) / di-2-etilheksilftalat (PVC/DEHP), poliuretan (PUR), polietilenom obloženi (PE-obloženi) akrilonitril-butadien-stiren (ABS).
 - Linijski filtri: poli(etersulfonski) (PES) filter za otopinu, filter za zrak od poli(vinilidenfluorida) (PVDF).
 - Uređaji za prijenos u zatvorenim sustavima: akrilonitril-butadien-stiren (ABS), akrilni kopolimer, polikarbonat (PC), poliiizopren (PI), poliesterski polipropilen (PP), poli(tetrafluoroetilen) (PTFE), silikon i nehrđajući čelik (engl. *stainless steel*, SS).

Primjena

- Ziihera se primjenjuje kao intravenska infuzija kroz filter od 0,2 ili 0,22 mikrona.
- Ne primjenjujte istodobno lijek Ziihera i druge intravenske lijekove kroz istu intravensku liniju.

Odlaganje u otpad

Ziihera bočice namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni dio rekonstituirane otopine odložite u otpad.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ
ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA
ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se podnošenje PSUR-a i ažuriranje RMP-a poklapaju, mogu se podnijeti u isto vrijeme.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost zanidatamaba za liječenje odraslih s neresektabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim HER2-pozitivnim rakom žučnog trakta prethodno liječenim najmanje jednom prethodnom linijom sistemske terapije, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora predati rezultate otvorenog randomiziranog kliničkog ispitivanja faze 3 JZP598-302, koje je u tijeku, kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost zanidatamaba plus standardne terapije u usporedbi sa samostalnom primjenom standardne terapije za uznapredovali HER2-pozitivni rak žučnog trakta.	30. rujna 2029.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Ziihera 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
zanidatamab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg zanidatamaba.

Nakon rekonstitucije jedna bočica od 6 ml otopine sadrži 50 mg/ml zanidatamaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: polisorbit 20 (E432), dinatrijev sukcinat, sukcinatnu kiselinu (E363), saharozu i vodu za injekcije. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ziihera 300 mg prašak za koncentrat
zanidatamab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ziihera 300 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju zanidatamab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ziihera i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Ziihera
3. Kako ćete primati lijek Ziihera
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ziihera
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ziihera i za što se koristi

Način djelovanja lijeka Ziihera

Ziihera je lijek koji sadrži djelatnu tvar zanidatamab. Zanidatamab je bispecifično antitijelo koje se veže za specifični protein ili antigene na stanicama raka. Prepoznaje i veže se za protein koji se naziva receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2). HER2 se nalazi u velikim količinama na površini nekih stanica raka gdje stimulira njihov rast. Kada se zanidatamab veže za HER2 na stanicama raka, usporava ili sprječava da stanice raka rastu i može ih ubiti.

Što je Ziihera i za što se koristi

Ziihera se koristi u odraslih s rakom žučnog trakta, rakom struktura koje pohranjuju i prenose žuč. Upotrebljava se kad rak:

- ima visoku razinu proteina HER2 na površini (poznat i kao „HER2 -pozitivni”),
- ne može se ukloniti operacijom (neresektabilni) i proširio se na obližnja tkiva (lokalno uznapredovali) ili druge dijelove tijela (metastazirani) i
- vratio se ili pogoršao nakon prethodnog liječenja kemoterapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete dobivati lijek Ziihera

Ne smijete primiti lijek Ziihera

- Ako ste alergični na zanidatamab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite lijek Ziihera.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite lijek Ziihera ili tijekom liječenja ako imate bilo koji od sljedećih simptoma prije ili za vrijeme liječenja lijekom Ziihera:

- nedostatak zraka
- kašalj
- umor
- oticanje gležnjeva ili nogu
- nepravilan rad srca
- naglo dobivanje na težini
- osjećaj omaglice ili
- gubitak svijesti.

To mogu biti simptomi smanjene istisne frakcije lijeve klijetke, stanja u kojem Vaše srce ne može dovoljno dobro pumpati krv. Vaš liječnik provjerit će funkciju Vašeg srca prije početka liječenja lijekom Ziihera. Više informacija o znakovima srčanih problema na koje treba obratiti pažnju potražite u dijelu 4 „Ozbiljne nuspojave”.

Reakcije povezane s infuzijom

Ziihera se primjenjuje kapanjem u venu (intravenskom infuzijom). Mogu se pojaviti reakcije na infuziju. Vaš liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas radi pojave nuspojava tijekom i nakon infuzije, prema potrebi. Ako dobijete bilo kakvu ozbiljnu reakciju, liječnik može prekinuti liječenje lijekom Ziihera. Više informacija o reakcijama na infuziju na koje treba obratiti pažnju tijekom i nakon infuzije potražite u dijelu 4 „Ozbiljne nuspojave”.

Djeca i adolescenti

Ziihera se ne preporučuje kod djece ili adolescenata. Lijek nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ziihera

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja morate reći svom liječniku ili medicinskoj sestri ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Ziihera može naštetiti nerođenoj bebi. Vaš liječnik će Vas savjetovati o rizicima uzimanja lijeka Ziihera za Vaše dijete dok ste trudni ili dojite. Ako možete zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju (kontrolu začeca) tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon prestanka liječenja lijekom Ziihera. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Ziihera ili tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Nije poznato prolazi li Ziihera u majčino mlijeko. Upitajte svog liječnika smijete li dojiti tijekom liječenja lijekom Ziihera i 4 mjeseca nakon liječenja jer to može biti štetno za dijete. Vaš liječnik će razmotriti prednosti dojenja za Vaše dijete i prednosti uzimanja ovog lijeka za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možda ćete se osjećati umorno nakon primanja lijeka Ziihera. Ako se to dogodi, nemojte voziti ili koristiti nikakve alate ili strojeve.

Ziihera sadrži natrij

Ziihera sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ziihera sadrži polisorbat 20

Ziihera sadrži 0,63 mg polisorbata 20 u jednoj bočici, što odgovara 0,105 mg/ml.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako ćete primati lijek Ziihera

Ziiheru će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u bolnici ili klinici.

- Primjenjuje se kapanjem u venu (intravenskom infuzijom) jedanput svaka dva tjedna.
- Količina lijeka koji Vam se daje ovisi o Vašoj težini i izračunat će je liječnik.
- Trajanje infuzije može se razlikovati za prvu dozu i kasnije doze, ovisno o tome koliko dobro podnosite primanje infuzije.
- Broj infuzija koje ćete dobiti ovisi o sljedećem:
 - kako Vaša bolest reagira na liječenje
 - koliko dobro podnosite liječenje.
- Prije svake infuzije Vaš liječnik / medicinska sestra može Vam dati neke lijekove koji će spriječiti reakcije na infuziju. To može uključivati antihistaminike (lijekovi koji smanjuju alergijske reakcije), kortikosteroide (lijekove za liječenje boli i upale) i antipiretike (lijekovi za smanjenje vrućice) i dobit ćete ih 30 do 60 minuta prije primanja infuzije.

Ako propustite termin

Ako zaboravite ili propustite svoj termin primanja lijeka Ziihera, što je prije moguće zakažite drugi sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako prestanete primati lijek Ziihera

Ne prekidajte liječenje ovim lijekom bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je da dobijete sve infuzije koje je preporučio Vaš liječnički tim.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju nuspojavu, uključujući i one koje nisu navedene u uputi.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Reakcije na infuziju. Reakcije mogu biti blage ili teže. Simptomi mogu uključivati mučninu, vrućicu, zimicu, osjećaj umora, glavobolju, gubitak apetita, bolove u zglobovima i mišićima i navale vrućine.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Istisna frakcija smanjena. Ovaj lijek može uzrokovati probleme sa srcem koji smanjuju sposobnost Vašeg srca da pumpa krv. Simptomi uključuju nedostatak zraka, kašalj, umor, oticanje gležnjeva ili nogu, nepravilan rad srca, naglo dobivanje na težini, osjećaj omaglice ili gubitak svijesti.

Ostale nuspojave

Učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o dozi koju primате. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite nešto od sljedećег:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- smanjen apetit
- osip
- niska razina crvenih krvnih stanica (anemija), kako je pokazano nalazima krvi
- promjena funkcije jetre, vidljivo u nalazima pretraga krvi

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- simptomi u prsnoj koži kao što su suhi kašalj ili nedostatak daha (pneumonitis)

Ako imate bilo koju od gore navedenih nuspojava nakon liječenja lijekom Ziihera, morate se odmah obratiti svom liječniku i obavijestiti ga da se liječite lijekom Ziihera.

Prijavlјivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlјivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ziihera

Ziiheru će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici gdje primате liječenje. Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ziihera se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Razrijeđenu otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako odložiti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ziihera sadrži

- Djelatna tvar je zanidatamab.
- Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 300 mg zanidatamaba. Nakon rekonstitucije jedna bočica od 6 ml otopine sadrži 50 mg/ml zanidatamaba.
- Drugi sastojci su polisorbit 20 (E432), dinatrijev sukcinat, sukcinatna kiselina (E363), saharoza i voda za injekcije (pogledajte dio 2).

Kako Ziihera izgleda i sadržaj pakiranja

Ziihera je bijeli liofilizirani prašak koji se isporučuje u staklenoj bočici s čepom i flip-off poklopcem.

Jedna kutija sadrži 1 ili 2 bočice. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.