

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziihera 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg por 300 mg zanidatamabot tartalmaz.

Feloldást követően egy injekciós üveg 50 mg/ml zanidatamabot tartalmaz.

A zanidatamab kínai hörcsögből származó petefészeksejtekben (CHO-sejtekben), DNS-technológiával előállított humanizált (IgG1) bispecifikus antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér liofilizált pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ziihera monoterápiaként olyan irresecabilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló HER2-pozitív (IHC3+) epeúti daganatos betegségben (BTC) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik előzőleg legalább egy, szisztémás kezelési vonalban részesültek (a biomarker alapú betegkiválasztást lásd a 4.2 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Ziihera-kezelést epeúti daganatos betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elindítania. A gyógyszert megfelelő szakképzettséggel rendelkező egészségügyi szakembernek kell beadnia, amikor a megfelelő újraélesztési felszerelés elérhetősége biztosított.

A betegek kiválasztása

A BTC-re Ziihera-kezelést kapó betegeknél dokumentált HER2-pozitív tumorstátusznak kell fennállnia, vagyis a CE-jelöléssel rendelkező, megfelelő rendeltetésű *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechikai eszközzel végzett immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat eredményének „3+”-nak kell lennie. Ha nem áll rendelkezésre CE-jelöléssel rendelkező IVD-eszköz, más validált tesztet kell használni.

Adagolás

A Ziihera ajánlott dózisa 20 mg/kg, 2 hetente (14 naponta) intravénás infúzióban beadva a betegség progressziójáig, illetve az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. Az infúzió időtartamát lásd a 4. táblázatban.

Premedikáció

A potenciális, infúzióval összefüggő reakció megelőzése érdekében 30–60 perccel az egyes infúziók előtt premedikációt kell alkalmazni. A premedikáció részeként kortikoszteroidot, antihisztamint és antipiretikumot javasolt adni (lásd 4.4 pont).

A dózis módosítása bal kamrai működészavar esetén

A kiinduláskor, valamint a kezelés során rendszeres időközönként vizsgálni kell a bal kamra funkcióját. A bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenésekor végzendő dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat. A dózis módosítása bal kamrai működészavar esetén

Bal kamrai működészavar (lásd 4.4 pont)	Súlyosság	A kezelés módosítása
	Az LVEF abszolút csökkenése ≥ 16 százalékpontos a kezelés előtti, kiindulási értékhez képest	• A kezelést legalább 4 hétig szüneteltetni kell. • 4 héten belül meg kell ismételni az LVEF meghatározását. • Ha az LVEF visszatér a normális tartományba, és az abszolút csökkenés ≤ 15 százalékpontos a kiinduláshoz képest, 4–8 héten belül folytatni kell a kezelést. • Ha az LVEF nem javult a kiinduláshoz képest 15 százalékponton belülre, a kezelést végleg le kell állítani.
	Az LVEF 50% alatti, és az abszolút csökkenés ≥ 10 százalékpontos a kezelés előtti, kiindulási értékhez képest	

A dózis módosítása infúzióval összefüggő reakciók esetén

Az infúzióval összefüggő reakciók (IRR-ek) kezelése az infúziós sebesség csökkentését, az infúzió beadásának felfüggesztését, illetve a kezelés leállítását teheti szükségessé, a 2. táblázat szerint.

2. táblázat. A dózis és az infúziós időtartam módosítása infúzióval összefüggő reakciók esetén

Infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 és 4.8 pont)	Súlyosság	A kezelés módosítása
	Enyhe (1. fokozatú)	• Az infúzió sebességét 50%-kal csökkenteni kell. • A további infúziókat ezzel a csökkentett sebességgel kell kezdeni. • A későbbi infúziók sebessége a toleranciától függően fokozatosan a tünetek előtti sebességre növelhető.
	Közepesen súlyos (2. fokozatú)	• Azonnal fel kell függeszteni az infúziót. • Megfelelő kezelést kell nyújtani. • A tünetek megszűnése után a korábbi infúziós sebesség 50%-ával kell folytatni az infúziót. • A későbbi infúziók sebessége a toleranciától függően fokozatosan a tünetek előtti sebességre növelhető.
	Súlyos (3. fokozatú)	• Azonnal fel kell függeszteni az infúziót. • Azonnal megfelelő kezelést kell nyújtani. • A tünetek megszűnése után, a következő tervezett dózis időpontjában a korábbi infúziós sebesség 50%-ával kell folytatni az infúziót. • Visszatérő 3. fokú tünetek esetén végleg le kell állítani a kezelést.

	Életveszélyes (4. fokozatú)	• Azonnal fel kell függeszteni az infúziót. • Azonnal megfelelő kezelést kell nyújtani. • Végleg le kell állítani a kezelést.
--	-----------------------------	---

Dózismódosítás pneumonitis esetén

A pneumonitis kezelése szükségessé teheti a kezelés abbahagyását a 3. táblázatban leírtak szerint.

3. táblázat. Dózismódosítás pneumonitis esetén

Pneumonitis (lásd 4.4 pont)	Súlyosság	A kezelés módosítása
	Megerősített ≥ 2 fokozat	• Végleges abbahagyás.

Kimaradt dózis

Ha a beteg kihagyja a Ziihera egyik dózisát, minél hamarabb be kell adni a tervezett dózist. Az alkalmazási rendet úgy kell módosítani, hogy megmaradjon a 2 hetes időköz a dózisok között.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (a CKD-EPI képlet használatával becsült eGFR 30–89 ml/perc) szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására. A zanidatamabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő, illetve végstádiumú vesebetegséggel élő, dializált vagy nem dializált betegeknél. Mivel azonban a vesefolyamatok csupán csekély mértékben vesznek részt a zanidatamab eliminációjában, nem javasolt a dózis módosítása vesekárosodásban szenvedő betegeknél, tekintve, hogy nem várható különbség az expozícióban (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (összbilirubinszint $\leq$ felső normálérték [ULN] és GOT-szint $>$ ULN, illetve összbilirubinszint $1\text{--}1,5 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint) szenvedő betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására. A zanidatamabot nem vizsgálták közepesen súlyos (összbilirubinszint $>1,5 \times$ ULN és $\leq 3 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint), illetve súlyos (összbilirubinszint $>3 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint) májkárosodás esetén. Mivel azonban a májfolyamatok csupán csekély mértékben vesznek részt a zanidatamab eliminációjában, nem javasolt a dózis módosítása májkárosodásban szenvedő betegeknél, tekintve, hogy nem várható különbség az expozícióban (lásd 5.2 pont).

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra 65 éves és idősebb betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokba nem választottak be 18 évesnél fiatalabb gyermekeket és serdülőket. Így a zanidatamab biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját ebben a betegcsoportban nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A Ziihera-t intravénás infúzióként kell beadni. Tilos intravénás lökés, illetve gyors egyszeri bolus injekció formájában beadni.

A hígított oldatos infúzió végkoncentrációjának 0,4–6 mg/ml zanidatamabnak kell lennie.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4. táblázat. Az infúzió javasolt időtartama

Dózis	Az infúzió időtartama
Első és második	120–150 perc
Harmadik és negyedik	90 perc, ha az előző infúziókat a beteg jól tolerálta
Továbbiak	60 perc, ha az előző infúziókat a beteg jól tolerálta

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Embryofoetalis toxicitás, terhesség és fogamzásgátlás

Hatásmechanizmusa alapján a zanidatamab terhes nőnél alkalmazva magzatkárosodást okozhat. Más, HER2-t célzó antitestek terhesség alatti alkalmazása, forgalomba hozatal utáni jelentések alapján, pulmonalis hypoplasia formájában manifesztálódó oligohydramniont, vázrendszeri rendellenességeket, valamint újszülöttkori halált okozott (lásd 4.6 pont).

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Ziihera-kezelés alatt kerüljék el a terhességet. A kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni a terhesség kizárására.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Ziihera-kezelés alatt, valamint az utolsó dózist követően még 4 hónapon át (lásd 4.6 pont).

Bal kamrai működészavar

A HER2 aktivitását gátló gyógyszerek, köztük a zanidatamab alkalmazása mellett az LVEF csökkenéséről számoltak be. A Ziihera-kezelés elindítása előtt, valamint a kezelés során rendszeres időközönként echokardiográfiás vizsgálattal vagy többszörösen kapuzott (MUGA) képalkotó vizsgálattal ellenőrizni kell, hogy az LVEF a normális tartományban van-e. Ha az LVEF csökkent, és a következő vizsgálatra nem javult vagy tovább csökkent, a Ziihera-kezelést az 1. táblázatban leírtak szerint le kell állítani (lásd 4.2 pont).

A zanidatamabot nem vizsgálták a következő esetekben: 50% alatti LVEF-érték a kezelés előtt; myocardialis infarctus vagy instabil angina a megelőző 6 hónap anamnézisében; myocardialis infarctusnak megfelelő troponinszint vagy klinikailag szignifikáns szívbetegség, például kezelést igénylő kamrai szívritmuszavar, nem kontrollált hypertonia, illetve tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség (CHF) az anamnézisben.

Infúzióval összefüggő reakciók

A Ziihera infúzióval összefüggő reakciókat (IRR) okozhat (lásd 4.8 pont). Az egyes dózisok előtt premedikációt kell alkalmazni az IRR-ek kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.2 pont).

A beadás alatt, valamint, ha az klinikailag indokolt, az infúzió befejezését követően is, a betegeknél figyelni kell az IRR-ek jeleit és tüneteit. Azonnali felhasználásra készenlétben kell tartani az IRR-ek kezelésére szolgáló megfelelő sürgősségi gyógyszereket és felszerelést, és az IRR-eket a 2. táblázatban szereplő ajánlásoknak megfelelően kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Pneumonitis

HER2-aktivitást gátló gyógyszerek, köztük a Ziihera alkalmazása során pneumonitisről számoltak be. Klinikai vizsgálatokban intravénásan, önmagában adott 20 mg/kg Ziiherával kezelt 233 beteg 0,4%-ánál jelentettek pneumonitist. A betegeket a pneumonitis jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében

figyelemmel kell kísérni. Megerősített, ≥ 2 -es fokozatú pneumonitis esetén a kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 20

Ez a készítmény 0,63 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,105 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek a zanidatamab gyógyszerkölsönhatási potenciálját értékelő klinikai vizsgálatot. A zanidatamab a citokróm P450 enzimeket várhatóan nem befolyásoló antitest. A zanidatamabról továbbá nem ismert, hogy proinflammatorikus citokinekkal kapcsolatos mechanizmusokat vagy bármely olyan – proinflammatorikus citokinekkal kapcsolatos – mechanizmust célozna, amely befolyásolhatná az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes nők esetén a Ziihera alkalmazásának megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni a terhesség kizárására.

Hatásmechanizmusa alapján a zanidatamab terhesség során alkalmazva embryofoetalis károsodást okozhat. A nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Ziihera-kezelés alatt, valamint az utolsó dózist követően még 4 hónapon át.

Terhesség

Hatásmechanizmusa alapján a zanidatamab terhes nőnél alkalmazva magzatkárosodást okozhat. Nem állnak rendelkezésre emberi vagy állatkísérletes adatok a zanidatamab terhesség alatti alkalmazásáról. Más, HER2-t célzó antitestek terhesség alatti alkalmazása, forgalomba hozatal utáni jelentések alapján, pulmonalis hypoplasia formájában manifesztálódó oligohydramniont, vázrendszeri rendellenességeket, valamint újszülöttkori halált okozott. A Ziihera alkalmazása nem javasolt terhesség során, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél. A betegeket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Azokat a nőket, akik a terhesség alatt, illetve a fogamzás előtti 4 hónapban kaptak Ziihera-t, monitorozni kell az oligohydramnion észlelése érdekében. Oligohydramnion esetén a terhességi kornak és a helyi standard ellátásnak megfelelő magzati vizsgálatokat kell végezni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a zanidatamab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, illetve hogy milyen hatást fejt ki a szoptatott gyermekre vagy a tejtermelésre.

A Ziihera alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából. A mérlegeléskor figyelembe kell venni a 4 hónap kimosási periódust (lásd 5.2 pont).

Termékenység

A zanidatamabbal kapcsolatban termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A zánidatamab kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ziihera alkalmazása mellett fáradtságról számoltak be. Ezért a betegeket óvatosságra kell inteni a gépjárművezetéssel, illetve gépek kezelésével kapcsolatban.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Ziihera összesített biztonságossági populációja 233 olyan betegből áll, aki 20 mg/kg Ziihera-t kapott intravénásan, önmagában, két egykarú vizsgálat keretében. A Ziihera-val kezelt 233 beteg 39%-ánál 6 hónapig vagy tovább, 17%-ánál pedig egy évnél is tovább tartott a kezelés.

Az összesített adatok alapján a betegek 8,2%-ánál figyeltek meg súlyos mellékhatásokat. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a hasmenés (1,7%) és a fáradtság (1,3%) volt.

Az összesített adatokban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hasmenés (48,5%), infúzióval kapcsolatos reakció (30,5%), fáradtság (26,2%), anaemia (21,9%) és kiütés (21,5%).

A Ziihera biztonságosságát a nyílt elrendezésű, többkohorszos, multicentrikus 203-as vizsgálatban határozták meg BTC-ben szenvedő felnőtt betegeknél (N = 87).

A 203-as vizsgálatban (N = 87) súlyos mellékhatás a betegek 16,1%-ánál jelentkezett. A leggyakoribb súlyos mellékhatás a hasmenés (2,3%), a fáradtság (2,3%) és a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) emelkedett szintje (2,3%) volt.

A leggyakoribb mellékhatások a 203-as vizsgálatban (N = 87) a következők voltak: hasmenés (46%), infúzióval összefüggő reakció (33,3%), hasi fájdalom (26,4%), anaemia (25,3%), fáradtság (24,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Hacsak másképp nem jelezzük, a mellékhatások gyakorisága azon a bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapul, amelyeket 233 – két egykarú vizsgálatban 20 mg/kg intravénásan, önmagában alkalmazott Ziihera-val kezelt – betegnél azonosítottak.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerinti sorrendben szerepelnek.

5. táblázat. Ziihera-monoterápiával kezelt betegeknél jelentett mellékhatások az összesített biztonságossági populációban (N = 233)

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent étvágy
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Csökkent ejekciós frakció*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés*
		Hasi fájdalom ^a
		Hányinger

		Hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, ALAT) emelkedett szintje* Glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT, ASAT) emelkedett szintje*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés ^b
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság ^c
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nagyon gyakori	Infúzióval összefüggő reakció*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Pneumonitis

^a A hasi fájdalom magában foglalja a hasi fájdalmat és a has felső részét érintő fájdalmat.

^b A kiütés magában foglalja az acneiform dermatitist, a kiütést, a maculopapularis kiütést, viszkető kiütést és az urticariát.

^c A fáradtság magában foglalja az astheniát, a fáradtságot és a rossz közérzetet.

*Lásd alább: „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása”.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása az összesített biztonságossági populációban (N = 233)

Hasmenés

Hasmenésről a Ziihera-val kezelt betegek 48,5%-ánál számoltak be. A jelentett 3. fokozatú események incidenciája 5,2% volt a betegeknél; 4. fokozatú és 5. fokozatú eseményt nem figyeltek meg. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 10 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 3 nap volt. A Ziihera dózisát hasmenés miatt a betegek 1,3%-ában csökkentették, és a betegek 2,6%-ában függesztették fel vagy késleltették. A kezelést hasmenés miatt nem állították le.

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő reakciókról (IRR) a Ziihera-val kezelt betegek 30,5%-ánál számoltak be. A 3. fokozatú események incidenciája 0,4% volt a betegeknél; 4. fokozatú, illetve 5. fokozatú eseményt nem figyeltek meg. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 1 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 1 nap volt. A Ziihera infúziót a betegek 25,3%-ánál megszakították, és a betegek 0,4%-ánál abbahagyták IRR miatt (lásd 4.4. pont).

Anaemia

Anaemiáról a Ziihera-val kezelt betegek 21,9%-ánál számoltak be. A 3. fokozatú események incidenciája 9,9% volt a betegeknél; a 4. fokozatúé 0,4% volt; 5. fokozatú eseményt nem figyeltek meg. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 42 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 14 nap volt. A Ziihera infúziót a betegek 0,4%-ánál függesztették fel vagy késleltették – más intézkedést nem tettek a Ziihera-kezeléssel kapcsolatban anaemia miatt.

Emelkedett GPT-szint

A GPT-szint emelkedéséről a Ziihera-val kezelt betegek 12,4%-ánál számoltak be. A jelentett 3. fokozatú események incidenciája 1,7% volt a betegeknél; a 4. fokozatúé 0,4% volt; 5. fokozatú eseményt nem figyeltek meg. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 78 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 16 nap volt. A Ziihera infúziót 7 betegnél (3%) függesztették fel vagy késleltették – a GPT-szint növekedése miatt nem történt más intézkedés a Ziihera-kezeléssel kapcsolatban.

Emelkedett GOT-szint

A GOT-szint emelkedéséről a Ziihera-val kezelt betegek 11,6%-ánál számoltak be. A jelentett 3. fokozatú események incidenciája 1,3% volt a betegeknél; a 4. fokozatúé 0,9% volt; 5. fokozatú eseményt nem figyeltek meg. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 87 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 15 nap volt. A Ziihera dózisát 6 betegnél (2,6%) függesztették fel vagy késleltették – a GOT-szint növekedése miatt nem történt más intézkedés a Ziihera-kezeléssel kapcsolatban.

Bal kamrai működészavar

A HER2 aktivitását gátló gyógyszerek, köztük a Ziihera alkalmazása mellett az LVEF csökkenéséről számoltak be. Tíz betegnél (4,3%) 12 esetben figyeltek meg csökkent LVEF-et, és ezen események egyike súlyosnak minősült. A jelentett 3. fokozatú események incidenciája 1,3% volt a betegeknél; nem figyeltek meg 4. fokozatú, illetve 5. fokozatú eseményt. Az első jelentkezésig eltelt medián idő 171 nap, a megszűnésig eltelt medián idő pedig 27 nap volt. A Ziihera dózist 1 betegnél (0,4%) csökkentették, 5 betegnél (2,1%) függesztették fel vagy késleltették, és 2 betegnél (0,9%) állították le.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A zánidatamab még tolerálható maximális dózist nem határozták meg. A klinikai vizsgálatok során a vizsgált maximális dózis 30 mg/kg volt. Túlادagolás esetén a betegeknél szorosan figyelni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit, és szükség esetén megfelelő tüneti kezelést kell indítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, HER2- (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) inhibitorok, ATC-kód: L01FD07

Hatásmechanizmus

A zánidatamab a HER2-t célzó bispecifikus antitest, amely egyidejűleg kötődik két külön HER2-monomer 2-es és 4-es extracelluláris doménjéhez (transz-kötés). A zánidatamab és a HER2 közötti kötődés internalizációt eredményez, ami a sejtfelületen lévő receptorok számának csökkenéséhez vezet. A zánidatamab komplementfüggő citotoxicitást (CDC), antitestfüggő celluláris citotoxicitást (ADCC) és antitestfüggő celluláris fagocitózist (ADCP) vált ki. Ezek a mechanizmusok a tumornövekedés gátlását és a tumorsejtek pusztulását eredményezik.

Immunogenitás

A gyógyszer elleni antitestek megfigyelt incidenciája nagymértékben függ az alkalmazott teszt szenzitivitásától és specifitásától. A teszt módszerek közötti különbségek kizárják az értékelhető összehasonlítást a gyógyszer elleni antitestek (ADA-k) alább ismertetett vizsgálatokban megfigyelt incidenciája és a más vizsgálatokban megfigyelt ADA-incidenciák között.

ADA-t ritkán mutattak ki. Az immunogenitási kockázati tényezők értékelése és az ADA-k klinikai vizsgálatokban megfigyelt alacsony incidenciája (1,6% [183 értékelhető résztvevőből 3-nál] a 101-es vizsgálatban, illetve 1,2% [85 értékelhető résztvevőből 1-nél] a 203-as vizsgálatban) alapján a zánidatamab alacsony kockázatú molekulának minősül az immunválasz kiváltása szempontjából. Nem figyeltek meg ADA-k által a farmakokinetikára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra kifejtett hatást, azonban egyelőre korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Szív-elektrofiziológia

A 101-es vizsgálatban részt vevő betegektől a zánidatamab-kezelés során kapott adatok alapján értékelték az időben illesztett zánidatamab-szérumkoncentrációk és a Δ QTcF-mérések közötti kapcsolatot. A C-QT-elemzés adatállománya a 101-es vizsgálat 192 résztvevője közül 179 beteg QTcF-mérését tartalmazta. A zánidatamab nincs hatással a QTc-szakaszra, és nem volt kapcsolat a zánidatamab expozíciója és a QTc-szakasz változása között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Ziihera hatásosságát a ZWI-ZW25-203 vizsgálat (a 203-as vizsgálat) 1. kohorszában (n = 62) értékelték ki; ez egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat volt, amelybe olyan, lokálisan előrehaladott, irresecabilis vagy metasztatizáló epeúti daganatos betegeket választottak be, akik korábban legalább egy, gemcitabint tartalmazó, előrehaladott betegség esetén alkalmazott szisztémás kemoterápiát kaptak, és a legutóbbi kezelés után betegségprogresszió jelentkezett, illetve a legutóbbi kezeléssel szembeni intolerancia alakult ki náluk, valamint akiknek a daganata HER2-pozitívnak bizonyult (IHC: 3+).

A betegek 2 hetente 20 mg/kg Ziihera-t kaptak intravénásan. A gyógyszert a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazták. A fő hatásossági paraméterek a következők voltak: igazolt objektív terápiás válaszarány (cORR) és a terápiás válasz időtartama (DoR) – független központi értékelés (ICR) által a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, szolid tumorokra vonatkozó válaszerőtelési kritériumok) 1.1-es verziója szerint megállapítva.

A medián életkor 64 év volt (tartomány: 38–79 év), a betegek 47%-a volt 65 éves vagy idősebb; 55%-uk volt nő; 61%-uk ázsiai, 31%-uk pedig fehér bőrű. Valamennyi beteg ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítményszűrésű 0 (32%) vagy 1 (68%) volt.

A betegek 53%-ának epehólyagrákja, 27%-ának intrahepaticus cholangiocarcinómája, 19%-ának pedig extrahepaticus cholangiocarcinómája volt. A betegek 40%-a egyénél több korábbi terápiás vonalban részesült áttétes vagy lokálisan előrehaladott betegségére. A gemcitabinon kívül a leggyakrabban alkalmazott korábbi kezelések a következők voltak: ciszplatin (76%), oxaliplatin (16%), 5-fluoruracil (39%) és PD-1- vagy PD-L1-gátló (26%). A medián teljes túlélés (OS) az IHC3+ populációban 18,1 hónap volt (95%-os CI: 12,2; 22,9). A vizsgálati utánkövetés medián időtartama az IHC3+ populációban 34,0 hónap volt.

A hatásossági eredményeket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat. A 203-as vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter*	n = 62
Igazolt objektív terápiás válaszarány (cORR)	
n	32
% (95%-os CI)	51,6 (38,6; 64,5)
Teljes terápiás válasz, n (%)	3 (4,8)
Parciális válasz, n (%)	29 (46,8)
A terápiás válasz időtartama (DOR)	n = 32
Medián†, hónap (95%-os CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Független központi értékelés által meghatározva

†Kaplan–Meier-bebecslés alapján

Utolsó beteg utolsó vizsgálata: 2024. július 11.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Ziihera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől epeúti daganatos betegség esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A zánidatamab farmakokinetikája nemlineáris kinetikát mutatott, 5 és 30 mg/kg közötti kisebb dózisok

esetén gyorsabb clearance-szel (CL). Az első dózist követően a zanidatamab C_{max} -értékének mértani átlaga az adagok növelésével dózisarányosan emelkedett, míg a teljes szisztémás expozíció ($AUC_{0-\infty}$) az adagok növelésével meghaladta a dózisarányos emelkedést. A dinamikus egyensúlybeli $C_{mélyponti}$ -értéken alapuló akkumulációs index mértani átlaga körülbelül 2,7 volt a zanidatamab 2 hetente 20 mg/kg-os dózisszintje esetén. A zanidatamab megfigyelt expozíciója és farmakokinetikai paraméterei az első ciklusban történő első beadást követően, valamint dinamikus egyensúlyi állapotban, az elérhető mintavételi terv alapján, a 7. táblázatban láthatók.

A zanidatamab farmakokinetikáját intravénás infúziót követően, HER2-expresszálo daganatban szenvedő résztvevőknél egy 279 résztvevőt magában foglaló populációs farmakokinetikai modell elemzésével értékelték ki. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az epeúti daganatos résztvevők körében az előrejelzett jellemző CL: 0,0115 liter/óra, a jellemző Vc: 3,51 liter, a jellemző Vp 3,95 liter, a becsült $t_{1/2}$ pedig körülbelül 21 nap volt. A becsült $t_{1/2}$ alapján körülbelül 3,5 hónapba (vagyis a felezési idő 5-szörösébe) telne a dinamikus egyensúlyi állapot elérése a zanidatamab ismétlődő dózisának beadása után.

7. táblázat. 203-as vizsgálat: a zanidatamab farmakokinetikai paraméterei (mértani átlag [százalékos variációs együttható]) a 2 hetente 20 mg/kg dózisban alkalmazott zanidatamab 1. ciklusban történő első beadása után, valamint dinamikus egyensúlyi állapotban, epeúti daganatos betegeknél

Ciklus	C_{max} (µg/ml)	$C_{mélyponti}$ (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (nap*µg/ml)
1. ciklus n = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
4. vagy későbbi ciklus (dinamikus egyensúlyi állapot) n = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Rövidítések: $AUC_{0-\tau}$ = görbe alatti terület az adagolási intervallum során; C_{max} = maximális koncentráció;

$C_{mélyponti}$ = mélyponti koncentráció

Megjegyzés: Az 1. ciklusra „első dózisként”, a 4. ciklusra „dinamikus egyensúlyi állapotként” hivatkoznak; ezek a kifejezések egymással felcserélhetők.

Felszívódás

A Ziihera-t intravénás infúzióként kell beadni.

Eloszlás

Intravénás adagolást követően a zanidatamab eliminációja a keringésből két fázisban történik. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a HER2-amplifikált epeúti daganatos résztvevőknél 3,51 liter jellemző Vc-értéket és 3,95 liter jellemző Vp-értéket jeleztek előre.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az epeúti daganatos résztvevők körében az előrejelzett jellemző CL 0,0115 liter/óra, a becsült $t_{1/2}$ pedig körülbelül 21 nap volt a 2 hetente 20 mg/kg dózisban alkalmazott zanidatamab dinamikus egyensúlyi állapotában.

Különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a zanidatamab farmakokinetikájában az életkor (24–88 év), a nem, a rassz (fehér bőrű, fekete bőrű, ázsiai) és a testtömeg (35,4–128 kg) függvényében.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a zanidatamab farmakokinetikájában enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás (a CKD-EPI képlet használatával becsült eGFR 30–89 ml/perc) esetén. A zanidatamab farmakokinetikája súlyos vesekárosodásban szenvedő, illetve végstádiumú vesebetegséggel élő, hemodializált vagy nem

hemodializált betegeknél nem ismert. Mivel azonban az IgG monoklonális antitestek nem elsősorban a vesén keresztül eliminálódnak, a vesefunkció változása várhatóan nem befolyásolja a zanidatamab-expozíciót.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbséget a zanidatamab farmakokinetikájában enyhe májkárosodás (összbilirubinszint $\leq$ felső normálérték [ULN] és GOT-szint $>$ ULN, illetve összbilirubinszint $1-1,5 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint) esetén. A zanidatamab farmakokinetikája közepesen súlyos (összbilirubinszint $>1,5 \times$ ULN és $\leq 3 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint), illetve súlyos (összbilirubinszint $>3 \times$ ULN és bármekkora GOT-szint) májkárosodás esetén nem ismert. Mivel azonban az IgG monoklonális antitestek nem elsősorban a májon keresztül eliminálódnak, a májfunkció változása várhatóan nem befolyásolja a zanidatamab-expozíciót.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitás

Nem végeztek a zanidatamab karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatot.

Genotoxicitás

Nem végeztek a zanidatamab mutagén potenciálját értékelő vizsgálatot.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A zanidatamab általánosságban jól tolerálható volt egy 13 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban, amelyben közönséges makákókat kezeltek heti egyszer (intravénásan) olyan dózisszintekkel, amelyek legalább 10-szer akkora expozíciót eredményeztek, mint a humán expozíció a betegeknél. A lágy vagy híg széklet nem súlyos, átmeneti, nem dózisfüggő, kezeléssel összefüggő előfordulását figyelték meg klinikailag releváns expozíció mellett. Néhány, de nem minden állat esetén a lágy vagy híg széklet korrelált a vér karbamid-nitrogén- (BUN-) és albuminszintjének nem súlyos változásával. A 22. naptól kezdve a BUN általában emelkedett (akár 45%-kal), az albuminszint pedig az adagolási fázis során általában csökkent (akár 12%-kal). Ezek az értékek azonban nem függtek össze az alkalmazott dózissal, és a korábbi (historikus) kontrolltartományokon belül voltak.

Fejlődésre és reprodukcióra kifejtett toxicitás

A zanidatamabbal kapcsolatban nem végeztek reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatot. A HER2-höz kötődő antitestek esetén azonban azt figyelték meg, hogy súlyos embryofoetális toxicitást okoznak.

A zanidatamabbal kapcsolatban termékenységi vizsgálatot nem végeztek. Egy 13 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban, amelyben közönséges makákókat kezeltek heti egyszer (intravénásan) olyan dózisszintekkel, amelyek legalább 10-szer akkora expozíciót eredményeztek, mint a humán expozíció a betegeknél, a zanidatamab nem volt hatással a hím és nőstény nemi szervekre azok tömegének és kórszövettanának vizsgálata alapján.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

poliszorbát 20 (E432)
dinátrium-szukcinát
borostyánkősav (E363)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év.

Elkészített oldat

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (18–24 °C-on) legfeljebb 6 óráig, illetve 2–8 °C-on legfeljebb 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha az elkészítés módszere kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem haladhatja meg a 4 órát szobahőmérsékleten (18–24 °C-on) vagy hűtőszekrényben (2–8 °C-on) történő tároláskor.

Hígított oldat

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (18–24 °C-on) és 2–8 °C-on legfeljebb 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, és a tárolási idő nem haladhatja meg a 12 órát szobahőmérsékleten (18–24 °C-on), illetve a 24 órát hűtőszekrényben (2–8 °C-on) történő tároláskor. Ezt a tárolási időt a feloldás időpontjától kell számítani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es I-es típusú injekciós üveg klórbutil dugóval és lepattintható kupakkal.

Csomagolásonként 1 vagy 2 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Ziihera-t steril injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval kell hígítani.

A Ziihera feloldása és hígítása során aseptikus technikát kell alkalmazni.

Feloldás

- A beteg testtömege alapján számítsa ki a Ziihera javasolt dózist, hogy megállapíthassa az injekciós üvegek szükséges számát.
- Vegye ki az injekciós üveg(ek)et a hűtőszekrényből, és hagyja őket szobahőmérsékletűre melegedni.
- Oldja fel az egyes injekciós üvegek tartalmát 5,7 ml steril injekcióhoz való vízzel, hogy 50 mg/ml-es koncentrációt kapjon 6 ml felszívható térfogatban.
- Finoman mozgassa körkörösén az injekciós üveget, amíg a készítmény teljesen fel nem oldódik. Ne rázza! A feloldás nem tarthat 10 percnél hosszabb ideig.

- Hagyja állni az elkészített oldatot az injekciós üvegben, hogy a buborékok távozhassanak belőle.
- Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nem észlelhető-e szemcse vagy elszíneződés az elkészített oldatban. A feloldott készítménynek színtelen vagy világossárga, tiszta vagy enyhén opálos oldatnak kell lennie, amely természetesen szemcsementes. Semmisítse meg az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üveget, ha bármilyen elszíneződést vagy szemcsét észlel benne.

Hígítás

- Szívja fel az egyes injekciós üveg(ek)ből a kiszámított dózishoz szükséges térfogatot.
- Lassan fecskendezze a szükséges térfogatot megfelelő méretű, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glükóz oldatos infúziótt tartalmazó infúziós zsákba. A hígított oldat végkoncentrációjának 0,4 mg/ml és 6 mg/ml között kell lennie.
- Az infúziós zsák többszöri, óvatos átfordításával keverje össze a hígított oldatot. Ne rázza!
- Az infúziós oldatnak tiszta, színtelen, látható szemcséket nem tartalmazó oldatnak kell lennie. Ha szemcsét vagy elszíneződést észlelnék, az oldatot meg kell semmisíteni.
- A hígított Ziihera oldat és a következő anyagokból készült, intravénás gyógyszeralkalmazáshoz használt eszközök között igazoltak kompatibilitást:
 - Infúziós zsák: poli(vinil-klorid) (PVC), poliolefin (PO), etil-vinil-acetát (EVA), polipropilén (PP) és etilén-propilén kopolimer.
 - Infúziós szerelék: poli(vinil-klorid)/bisz-(2-etilhexil)-ftalát (PVC/DEHP), poliuretán (PUR), polietilénnel bélelt (PE-bélelt) akrilnitril-butadién-sztirol (ABS).
 - In-line filterek: poliéterszulfon (PES) oldatszűrő, polivinilidén-fluorid (PVDF) levegőszűrő.
 - Zárt rendszerű gyógyszerátviteli eszközök (CSTD): akrilnitril-butadién-sztirol (ABS), akril kopolimer, polikarbonát (PC), poliizoprén (PI), poliészter polipropilén (PP), poli(tetrafluoretilén) (PTFE), szilikon és rozsdamentes acél (SS).

Alkalmazás

- A Ziihera-t intravénás infúzióként, 0,2 vagy 0,22 mikrométeres szűrőn keresztül kell beadni.
- Ne adja be egyidejűleg a Ziihera-t más intravénás gyógyszerekkel ugyanazon az intravénás kanülön keresztül.

Megsemmisítés

A Ziihera injekciós üvegek tartalma kizárólag egy egyszeri dózis beadásához használható fel.

A megmaradt, fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1931/001

EU/1/25/1931/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve

(a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha egy PSUR benyújtása és a kockázatkezelési terv frissítése egybeesik, ezek egyszerre is benyújthatók.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az irresecabilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló, HER2-pozitív epeúti daganatos betegségben szenvedő, előzőleg legalább egy, szisztémás kezelési vonalban részesült felnőttek kezelésére alkalmazott zanidatamab hatásosságának és biztonságosságának igazolására a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a folyamatban lévő, nyílt elrendezésű, III. fázisú, randomizált JZP598-302-es klinikai vizsgálat eredményeit (a vizsgálatban a zanidatamabbal kiegészített standard kezelés hatásosságát és biztonságosságát értékelik ki, az önmagában alkalmazott standard kezeléssel összehasonlítva).	2029. szeptember 30.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ziihera 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
zanidatamab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg zanidatamabot tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után: 6 ml, 50 mg/ml koncentrációjú zanidatamab-oldatot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E432), dinátrium-szukcinát, borostyánkősav (E363), szacharóz és injekcióhoz való víz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

1 injekciós üveg

2 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ziihera 300 mg por koncentrátumhoz
zanidatamab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldást és hígítást követően iv. alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ziihera 300 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz zanidatamab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziihera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ziihera alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be Önnek a Ziihera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ziihera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ziihera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Hogyan hat a Ziihera?

A Ziihera gyógyszer hatóanyaga a zanidatamab. A zanidatamab egy bispecifikus antitest, amely daganatos sejteken lévő egy bizonyos fehérjéhez vagy antigénhez kötődik. Felismeri a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) nevű fehérjét, és hozzákötődik. A HER2 nagy mennyiségben található egyes daganatos sejtek felszínén, és serkenti a növekedésüket. Amikor a zanidatamab hozzákötődik a daganatos sejteken lévő HER2-höz, lelassítja vagy leállítja a daganatos sejtek növekedését, és elpusztíthatja a daganatos sejteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Ziihera-t?

A Ziihera-t olyan felnőtteknél alkalmazzák, akik epeúti daganatos betegségben szenvednek, amely az epe tárolására és szállítására szolgáló rendszer valamely részének daganata. Akkor alkalmazzák, ha a daganat:

- felszínén magas a HER2 fehérje szintje (ezt „HER2-pozitívnak” is nevezik);
- műtéttel nem távolítható el, és a daganat átterjedt a közeli szövetekre (helyileg előrehaladott állapotú) vagy más testrészekre (áttétes), illetve
- az előző kemoterápiás kezelést követően kiújult vagy súlyosbodott.

2. Tudnivalók a Ziihera alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Ziihera-t:

- ha allergiás a zanidatamabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiekre allergiás-e, a Ziihera beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Ziihera beadása előtt vagy a kezelés közben beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a Ziihera-val végzett kezelés előtt vagy közben a következő tünetek bármelyikét észleli:

- légszomj,
- köhögés,
- fáradtságérzés,
- a boka vagy a láb duzzanata,
- szabálytalan szívverés,
- hirtelen testsúlygyarapodás,
- szédülés érzése vagy
- eszméletvesztés.

Ezek csökkent bal kamrai ejekciós frakció tünetei lehetnek, ami azt jelenti, hogy a szíve nem képes elég jól pumpálni a vért. A Ziihera-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön szív működését. A szívproblémák figyelendő jeleivel kapcsolatos további részleteket lásd a 4. pontban („Súlyos mellékhatások”).

Infúziós reakciók

A Ziihera-t vénába csepegtetve (intravénás infúzióban) adják be. Az infúzióval szemben reakciók léphetnek fel. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió közben és után szükség szerint figyelemmel kíséri az Ön állapotát a mellékhatások észlelése érdekében. Ha bármilyen súlyos reakció jelentkezik, kezelőorvosa leállíthatja a Ziihera-kezelést. Az infúzió közben és után figyelendő infúziós reakciókkal kapcsolatos további részleteket lásd a 4. pontban („Súlyos mellékhatások”).

Gyermekek és serdülők

A Ziihera alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt. A gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Ziihera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

A kezelés megkezdése előtt szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

A Ziihera károsíthatja a születendő gyermeket. Terhesség vagy szoptatás esetén kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a Ziihera születendő gyermekre gyakorolt kockázatairól. Ha Ön fogamzóképes, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt és a Ziihera-kezelés befejezése után még 4 hónapon át. Beszéljen kezelőorvosával az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátlásról. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a Ziihera-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő 4 hónapon belül teherbe esik.

Nem ismert, hogy a Ziihera bekerül-e az anyatejbe. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e a Ziihera-kezelés alatt és a kezelést követő 4 hónapban, mert ez káros lehet a gyermekre. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyét a gyermek szempontjából, valamint a kezelés előnyét az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Miután megkapta a Ziihera-t, fáradtnak érezheti magát. Ebben az esetben ne vezessen gépjárművet, ne használjon semmilyen szerszámot, és ne kezeljen gépet.

A Ziihera nátriumot tartalmaz

A Ziihera kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Ziihera poliszorbát 20-at tartalmaz

A Ziihera 0,63 mg poliszorbát 20-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,105 mg/ml koncentrációnak felel meg.

A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be Önnek a Ziihera-t?

A Ziihera-t egy orvos vagy egészségügyi szakember egy kórházban vagy klinikán adja be Önnek.

- A gyógyszert vénába csepegtetve (intravénás infúzióban) adják be kéthetente egyszer.
- A kapott gyógyszer mennyisége az Ön testsúlyától függ, és kezelőorvosa számítja ki.
- Az infúzió időtartama eltérő lehet az első adag és a későbbi adagok esetén, attól függően, hogy milyen jól tolerálja Ön az infúziót.
- Az Önnek beadandó infúziók száma a következőktől függ:
 - hogyan reagál a betegsége a kezelésre,
 - milyen jól tolerálja Ön a kezelést.
- Az egyes infúziók előtt kezelőorvosa/a gondozását végző egészségügyi szakember néhány gyógyszert adhat Önnek az infúziós reakciók megelőzésére. Ezek közé tartozhatnak antihisztaminok (az allergiás reakciókat csökkentő gyógyszerek), kortikoszteroidok (fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő gyógyszerek) és lázcsillapítók, amelyeket Ön 30–60 perccel az infúzió beadása előtt kap.

Ha nem megy el egy időpontra

Ha elfelejti vagy elmulasztja a Ziihera beadására megbeszélt időpontot, minél hamarabb kérjen új időpontot kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Ha idő előtt abbahagyja a Ziihera alkalmazását

Ne hagyja abba a gyógyszerrel végzett kezelést anélkül, hogy ezt előbb megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy a kezelését végző szakemberek által javasolt összes infúziót megkapja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, a betegtájékoztatóban fel nem soroltakat is beleértve, szóljon kezelőorvosának.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal szóljon egy orvosnak vagy egészségügyi szakembernek, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Infúziós reakciók. A reakciók lehetnek enyhék vagy súlyosabbak. A tünetek a következők lehetnek: hányinger (émelygés), láz, hidegrázás, fáradtságérzés, fejfájás, étvágytalanság, ízületi fájdalmak és izomfájdalmak, valamint kipirulással járó hőhullámok.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Csökkent ejekciós frakció. Ez a gyógyszer szívproblémákat okozhat, amelyek csökkentik a szív vérpumpáló képességét. Ez a következő tünetekkel járhat: légszomj, köhögés, fáradtságérzés, a

boka vagy a láb duzzanata, szabálytalan szívverés, hirtelen testsúlygyarapodás, szédülés érzése, illetve eszméletvesztés.

Egyéb mellékhatások

A mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott adagtól függően változhat. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a következők bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés
- hasi fájdalom
- hányinger (émelygés)
- hányás
- fáradtságérzés
- csökkent étvágy
- kiütés
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), a vérvizsgálatok alapján
- kóros májműködés, a vérvizsgálatok alapján

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi tünetek, például száraz köhögés vagy légszomj (pneumonitis).

Ha a Ziihera-kezelést követően a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, és mondja el neki, hogy Ziihera-kezelésben részesül.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ziihera-t tárolni?

A Ziihera-t az egészségügyi szakemberek tárolják a kórházban vagy a klinikán, ahol a kezelést kapja. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Ziihera-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A hígított oldatot az elkészítést követően azonnal fel kell használni.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízbe dobni. Gyógyszerésze gondoskodik az Ön által már nem alkalmazott gyógyszerek megsemmisítéséről. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ziihera?

- A készítmény hatóanyaga a zanidatamab.

- Egy injekciós üveg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 300 mg zanidatamabot tartalmaz. Feloldás után 6 ml, 50 mg/ml koncentrációjú zanidatamab-oldatot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E432), dinátrium-szukcinát, borostyánkősav (E363), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd a 2. pontot).

Milyen a Ziihera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ziihera dugóval és lepattintható kupakkal rendelkező injekciós üvegbe töltött fehér liofilizált por.

1 vagy 2 injekciós üveg, dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

IV. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat–előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.