

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ziihera 300 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni inniheldur 300 mg af zanidatamabi.

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 50 mg/ml af zanidatamabi.

Zanidatamab er mannaðlagað (IgG1) tvísértækt mótefni sem búið er til í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með raðbrigðærfdæknir.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn (þykkisstofn).

Hvít frostþurrkuð kaka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ziihera sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með óskurðtækt HER2-jákvætt (IHC 3+) krabbamein í gallvegi, langt gengið staðbundið eða með meinvörpum, sem hafa áður fengið a.m.k. eina altæka meðferð (sjá upplýsingar um val á sjúklingum út frá lífmerkjum í kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð sjúklinga með krabbamein í gallvegum á að hefja meðferð með Ziihera. Heilbrigðisstarfsmaður á að sjá um gjöf lyfsins og viðeigandi endurlífgunarbúnaður skal vera tiltækur.

Val á sjúklingum

Sjúklingar sem fá meðferð með Ziihera við krabbameini í gallvegum skulu hafa skráða HER2-jákvæða æxlisstöðu, skilgreinda sem stig 3+ með ónæmisvefjagreiningu (IHC) samkvæmt *in vitro* greiningu með CE-merktu lækningatæki sem ætlað er fyrir slíka greiningu. Ef CE-merkt tæki er ekki tiltækt skal nota annað viðurkennt próf.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Ziihera er 20 mg/kg, gefinn sem innrennslir í bláæð á 2 vikna fresti (með 14 daga millibili) þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturvefkanir koma fram. Tímalengd innrennslis kemur fram í töflu 4.

Lyfjaforgjöf

Gefa skal lyfjaforgjöf 30 til 60 mínútum fyrir hvert innrennsli til að koma í veg fyrir hugsanleg innrennslistengd viðbrögð. Mælt er með lyfjaforgjöf sem inniheldur barkstera, andhistamín og hitalækkandi lyf (sjá kafla 4.4).

Skammtabreytingar vegna starfstruflunar í vinstri slegli

Starfsemi vinstri slegils á að meta í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Ráðleggingar um skammtabreytingar við lækun á útfallsbroti vinstri slegils (LVEF) koma fram í töflu 1.

Tafla 1. Skammtabreytingar við starfstruflun í vinstri slegli

Starfstruflun í vinstri slegli (sjá kafla 4.4)	Alvarleiki	Breyting á meðferð
	Heildarlækkun útfallsbrots vinstri slegils ≥ 16 prósentustig frá upphafsgildum fyrir meðferð	• Gerið hlé á meðferð í a.m.k. 4 vikur. • Endurmetið útfallsbrot vinstri slegils innan 4 vikna. • Hefjið meðferð að nýju innan 4 til 8 vikna, ef útfallsbrot vinstri slegils nær aftur eðlilegum mörkum og heildarlækkun er ≤ 15 prósentustig frá upphafsgildum. • Ef útfallsbrot vinstri slegils hefur ekki náð gildum sem eru innan við 15 prósentustigum frá upphafsgildum skal stöðva meðferð fyrir fullt og allt.
	Gildi útfallsbrots vinstri slegils sem eru undir 50% og heildarlækkun um ≥ 10 prósentustig frá upphafsgildum fyrir meðferð	

Skammtabreytingar vegna innrennslistengdra viðbragða

Til að bregðast við innrennslistengdum viðbrögðum getur þurft að minnka innrennslishraða, gera hlé á meðferð eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 2.

Tafla 2. Breytingar á skömmtum og innrennslistíma vegna innrennslistengdra viðbragða

Innrennslistengd viðbrögð (sjá kafla 4.4 og 4.8)	Alvarleiki	Breyting á meðferð
	Væg (stig 1)	• Minnka skal innrennslishraðann um 50%. • Hefja skal síðari innrennsli með þessum minnkaða hraða. • Fyrir síðari innrennsli má auka innrennslishraða smám saman upp í þann hraða sem lyfið var gefið á áður en einkenni komu fram, eins og þolist.
	Í meðallagi (stig 2)	• Stöðvið innrennsli tafarlaust. • Veitið viðeigandi meðferð. • Hefjið innrennsli aftur með 50% af fyrri innrennslishraða þegar einkennin hafa gengið til baka. • Fyrir síðari innrennsli má auka innrennslishraða smám saman upp í þann hraða sem lyfið var gefið á áður en einkenni komu fram, eins og þolist.
	Alvarleg (stig 3)	• Stöðvið innrennsli tafarlaust. • Veitið viðeigandi meðferð tafarlaust. • Við næsta áætlaða skammt skal hefja innrennsli aftur með 50% af fyrri innrennslishraða þegar einkennin hafa gengið til baka.

		Ef einkenni af stigi 3 koma endurtekið fram skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
	Lífshættuleg (stig 4)	- Stöðvið innrennsli tafarlaust. - Veitið viðeigandi meðferð tafarlaust. - Hættið meðferð fyrir fullt og allt.

Skammtaaðlögun vegna millivefsbólgu í lungum

Til að bregðast við millivefsbólgu í lungum gæti þurft að hætta meðferð eins og lýst er í töflu 3.

Tafla 3. Skammtaaðlögun vegna millivefsbólgu í lungum

Millivefsbólga í lungum (sjá kafla 4.4)	Alvarleiki	Breyting á meðferð
	Staðfest stig ≥ 2	Hættið meðferð fyrir fullt og allt.

Ef skammtur fellur úr

Ef sjúklingur fær ekki skammt af Ziihera skal gefa áætlaðan skammt svo fljótt sem auðið er. Aðlaga skal lyfjagjafaráætlunina til að halda 2 vikna bili á milli skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 30 til 89 ml/mín. samkvæmt CKD-EPI). Zanidatamab hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi með eða án skilunar. Þar sem úthreinsun zanidatamabs fer aðeins að litlu leyti fram gegnum nýru er engin skammtaaðlögun ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem ekki er búist við neinum mun á útsetningu (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (heildarbílírúbín $\leq$ efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (ASAT) $>$ ULN eða heildarbílírúbín á bilinu 1 til 1,5 sinnum ULN og hvaða gildi ASAT sem er). Zanidatamab hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með miðlungsmikla (heildarbílírúbín $>$ 1,5 til $\leq$ 3 ULN og hvaða ASAT sem er) til alvarlega (heildarbílírúbín $>$ 3 ULN og hvaða ASAT sem er) skerðingu á lifrastarfsemi. Þar sem úthreinsun zanidatamabs fer aðeins að litlu leyti fram gegnum lifur er engin skammtaaðlögun ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi þar sem ekki er búist við neinum mun á útsetningu (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Börn

Börn yngri en 18 ára tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum. Því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi, verkun og lyfjahvörf zanidatamabs hjá þessum sjúklingahópi.

Lyfjagjöf

Ziihera er gefið með innrennsli í bláæð. Hvorki má gefa lyfið með hraðri inndælingu (push) í bláæð né sem stakan skammt (bolus).

Lokastyrkur þynntrar innrennslislausnar verður að vera 0,4 til 6 mg/ml af zanidatamabi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Tafla 4. Ráðlagður innrennslistími

Skammtur	Tímalengd innrennslis
Fyrsta og annað innrennsli	120–150 mínútur
Þriðja og fjórða innrennsli	90 mínútur, ef fyrri innrennsli þoldust vel
Síðari innrennsli	60 mínútur, ef fyrri innrennsli þoldust vel

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eiturverkanir á fösturvísi/föstur, meðganga og getnaðarvarnir

Með hliðsjón af verkunarhætti getur zanidatamab valdið fösturskaða ef það er gefið á meðgöngu. Í tilkynningum eftir markaðssetningu annarra HER2-miðaðra mótefna leiddi notkun á meðgöngu til tilvika legvatnsbrests (oligohydramnios) sem kom fram sem vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði (sjá kafla 4.6).

Ráðleggja skal sjúklingum að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Ziihera stendur. Framkvæma skal þungunarpróf áður en meðferð er hafin til að útiloka þungun.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ziihera stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá lækun á útfallsbroti vinstri slegils við notkun lyfja sem hindra HER2-virkni, þ.m.t. zanidatamabs. Meta skal útfallsbrot vinstri slegils með hjartaómun eða MUGA-skönnun áður en meðferð með Ziihera er hafin og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur til að tryggja að útfallsbrot vinstri slegils sé innan eðlilegra marka. Ef útfallsbrot vinstri slegils lækkar og lækun gengur ekki til baka, eða hefur lækkað enn frekar við næsta mat, skal stöðva meðferð með Ziihera eins og fram kemur í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Zanidatamab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum þar sem gildi útfallsbrots vinstri slegils voru < 50% fyrir meðferð; sögu um hjartadrep eða hvikula hjartaöng á síðustu 6 mánuðum fyrir meðferð; trópóníngildi í samræmi við hjartadrep eða klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm eins og sleglasláttarglöp sem þarfnast meðferðar, ómeðhöndlaðan háþrýsting eða sögu um hjartabilun með einkennum.

Innrennslistengd viðbrögð

Ziihera getur valdið innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.8). Gefa skal lyfjaforgjöf fyrir hvern skammt til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.2).

Fylgjast skal með teiknum og einkennum innrennslistengdra viðbragða hjá sjúklingum meðan á lyfjagjöf stendur og eftir því sem klínískt ástand gefur tilefni til eftir að innrennsli lýkur. Viðeigandi neyðarlyf og búnaður til að meðhöndla innrennslistengd viðbrögð skulu vera tiltæk til tafarlausrar notkunar og meðhöndla skal innrennslistengd viðbrögð eins og mælt er fyrir um í töflu 2 (sjá kafla 4.2).

Millivefsbólga í lungum

Greint hefur verið frá millivefsbólgu í lungum við notkun lyfja sem hamla virkni HER2, þ.m.t. Ziihera. Greint hefur verið frá millivefsbólgu í lungum hjá 0,4% af 233 sjúklingum sem fengu Ziihera 20 mg/kg í bláæð sem stakt lyf í klínískum rannsóknum. Fylgjast skal með teiknum og einkennum

millivefsbólgu í lungum hjá sjúklingum. Ef millivefsbólga í lungum af stigi ≥ 2 er staðfest skal hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Pólýsorbit 20

Lyfið inniheldur 0,63 mg af pólýsorbiti 20 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,105 mg/ml. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar sérstakar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta möguleika á lyfjamilliverkunum zanidatamabs. Zanidatamab er mótefni sem ekki er búist við að hafi áhrif á cýtókróm P450-ensímín. Einnig er ekki vitað til þess að zanidatamab beinist að verkunarmáta sem tengist bólguhvætjandi frumuboðum eða neinum verkunarmáta sem tengist bólguhvætjandi frumuboðum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf lyfja sem notuð eru samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir kvenna

Til að útiloka þungun skulu konur sem geta orðið þungaðar taka þungunarpróf áður en meðferð með Ziihera er hafin.

Með hliðsjón af verkunarhætti getur zanidatamab valdið fósturvísis-/fósturskaða ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ziihera stendur og í 4 mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Með hliðsjón af verkunarhætti getur zanidatamab valdið fósturskaða ef það er gefið á meðgöngu. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun zanidatamabs á meðgöngu hjá mönnum eða dýrum. Í tilkynningum eftir markaðssetningu annarra HER2-miðaðra mótefna leiddi notkun á meðgöngu til tilvika legvatnsbrests (oligohydramnios) sem kom fram sem vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði. Ziihera er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Sjúklingar skulu fá upplýsingar um hugsanlega áhættu fyrir fósttrið.

Fylgjast skal með legvatnsbresti hjá konum sem fengu Ziihera á meðgöngu eða minna en 4 mánuðum fyrir getnað. Ef vart verður við legvatnsbrest skal framkvæma fósturpróf sem hæfir meðgöngulengd og er í samræmi við viðtekna meðferð á hverjum stað.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort zanidatamab skilst út í brjóstamjólki eða hvaða áhrif það hefur á barn sem er á brjósti eða mjólkurframleiðslu.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með Ziihera fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð. Við matið skal einnig hafa 4 mánaða útskolunartímabilið í huga (sjá kafla 5.2).

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum zanidatamabs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zanidatamab hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu meðan á notkun Ziihera stendur. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samanlagt öryggisþýði Ziihera endurspeglar útsetningu hjá 233 sjúklingum sem fengu Ziihera 20 mg/kg í bláæð sem stakt lyf í tveimur rannsóknum með einum meðferðarhópi. Af 233 sjúklingum sem fengu Ziihera voru 39% útsettir í 6 mánuði eða lengur og 17% voru útsettir í meira en eitt ár.

Í samanteknum gögnum komu alvarlegar aukaverkanir fram hjá 8,2% sjúklinga. Algengustu alvarlegustu aukaverkanirnar voru niðurgangur (1,7%) og þreyta (1,3%).

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í samanteknum gögnum voru niðurgangur (48,5%), innrennslistengd viðbrögð (30,5%), þreyta (26,2%), blóðleysi (21,9%) og útbrot (21,5%).

Öryggi Ziihera hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í gallvegum (N=87) var metið í rannsókn 203, opinni fjölsetra rannsókn með mörgum hópum.

Í rannsókn 203 (N=87) komu alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 16,1% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru niðurgangur (2,3%), þreyta (2,3%) og hækkuð gildi alanínamínótransferasa (2,3%).

Algengustu aukaverkanirnar í rannsókn 203 (N=87) voru niðurgangur (46%), innrennslistengd viðbrögð (33,3%), kviðverkir (26,4%), blóðleysi (25,3%) og þreyta (24,1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum sem komu fram hjá 233 sjúklingum sem fengu Ziihera 20 mg/kg í bláæð sem stakt lyf í tveimur klínískum rannsóknum með einum meðferðarhópi, nema annað sé tekið fram.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Ziihera sem einlyfjameðferð og greint var frá í samanlagða öryggisþýðinu (N=233)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi*
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Hjarta	Algengar	Lækkun útfallsbrots*
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur*
		Kviðverkur ^a
		Ógleði
		Uppköst
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkuð gildi alanínamínótransferasa (ALAT)*
		Hækkuð gildi aspartatamínótransferasa (ASAT)*
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ^b

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta ^c
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar	Innrennslistengd viðbrögð*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Millilífssbólga í lungum

^a Kviðverkur felur í sér kviðverk og verk í efri hluta kviðarhols.

^b Útbrot fela í sér húðbólgu sem líkist þrymlabólum, útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot og ofsakláða.

^c Þreyta felur í sér þróttleysi, þreytu og lasleika.

* Sjá „lýsingu á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum í samanlagða öryggisþýðinu (N=233)

Niðurgangur

Greint var frá niðurgangi hjá 48,5% sjúklinga sem fengu Ziihera. Tíðni tilvika af stigi 3 hjá sjúklingum var 5,2% og engin tilvik af stigi 4 eða 5 komu fram. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvikinu var 10 dagar og miðgildi tíma fram að því að einkenni gengu til baka var 3 dagar. Skammtur Ziihera var minnkaður hjá 1,3% sjúklinga vegna niðurgangs og skammtur var ekki gefinn eða honum frestað hjá 2,6% sjúklinga. Í engum tilvikum var meðferð hætt vegna niðurgangs.

Innrennslistengd viðbrögð

Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá 30,5% sjúklinga sem fengu Ziihera. Tíðni tilvika af stigi 3 hjá sjúklingum var 0,4%; engin tilvik af stigi 4 eða 5 komu fram. Miðgildi tíma þar til tilvikið kom fyrst fram var 1 dagur og miðgildi tíma fram að því að einkenni gengu til baka var 1 dagur. Hlé var gert á innrennsli Ziihera hjá 25,3% sjúklinga og meðferð var hætt hjá 0,4% sjúklinga vegna innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.4).

Blóðleysi

Greint var frá blóðleysi hjá 21,9% sjúklinga sem fengu Ziihera. Tíðni tilvika af stigi 3 hjá sjúklingum var 9,9%, tíðni tilvika af stigi 4 var 0,4% og engin tilvik af stigi 5 komu fram. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvikinu var 42 dagar og miðgildi tíma þar til einkenni gengu til baka var 14 dagar. Innrennsli Ziihera var ekki gefið eða því frestað hjá 0,4% sjúklinga og ekki var gripið til annarra aðgerða hvað varðar Ziihera vegna blóðleysis.

Hækkuð gildi ALAT

Greint var frá hækkuðum gildum ALAT hjá 12,4% sjúklinga sem fengu Ziihera. Tíðni tilvika af stigi 3 hjá sjúklingum var 1,7%, tíðni tilvika af stigi 4 var 0,4% og engin tilvik af stigi 5 komu fram. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvikinu var 78 dagar og miðgildi tíma þar til einkenni gengu til baka var 16 dagar. Innrennsli Ziihera var ekki gefið eða því frestað hjá 7 sjúklingum (3%) og ekki var gripið til annarra aðgerða hvað varðar Ziihera vegna hækkaðra gilda ALAT.

Hækkuð gildi ASAT

Greint var frá hækkuðum gildum ASAT hjá 11,6% sjúklinga sem fengu Ziihera. Tíðni tilvika af stigi 3 hjá sjúklingum var 1,3%, tíðni tilvika af stigi 4 var 0,9% og engin tilvik af stigi 5 komu fram. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvikinu var 87 dagar og miðgildi tíma þar til einkenni gengu til baka var 15 dagar. Skammtur Ziihera var ekki gefinn eða honum frestað hjá 6 sjúklingum (2,6%) og ekki var gripið til annarra aðgerða hvað varðar Ziihera vegna hækkaðra gilda ASAT.

Starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá lækun á útfallsbroti vinstri slegils við notkun lyfja sem hindra HER2-virkni, þ.m.t. Ziihera. Tólf tilvik lækunar á útfallsbroti vinstri slegils komu fram hjá 10 sjúklingum (4,3%) og eitt þessara tilvika var talið alvarlegt. Tíðni tilvika af stigi 3 var 1,3%, engin tilvik af stigi 4 eða 5 komu fram. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilvikinu var 171 dagar og miðgildi tíma þar til einkenni gengu til baka var 27 dagar. Skammtur Ziihera var minnkaður hjá 1 sjúklingi (0,4%), honum var sleppt eða frestað hjá 5 sjúklingum (2,1%) og notkun lyfsins var hætt hjá 2 sjúklingum (0,9%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hámarksskammtur sem þolist af zanidatamabi hefur ekki verið ákvarðaður. Í klínískum rannsóknum var hámarksskammtur sem var prófaður 30 mg/kg. Ef um ofskömmun er að ræða þarf að fylgjast náið með teiknum eða einkennum aukaverkana hjá sjúklingum og hefja viðeigandi einkenameðferð ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), HER2-blokkar, ATC-flokkur: L01FD07.

Verkunarháttur

Zanidatamab er HER2-miðað tvísértækt mótefni sem binst samtímis utanfrumusvæðum 2 og 4 á aðskildum HER2-einliðum („binding in trans“). Binding zanidatamabs við HER2 leiðir til innhverfingar (internalization) sem leiðir til þess að viðtakinn á yfirborði frumunnar minnkar. Zanidatamab veldur komplementháðu frumumiðluðu drápi (CDC, complement-dependent cytotoxicity), mótefnaháðu frumumiðluðu drápi (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) og mótefnaháðu frumuáti (ADCP, antibody-dependent cellular phagocytosis). Þessi verkunarháttur leiðir til þess að vöxtur æxlis er hindraður og æxlisfrumur drepast.

Ónæmingargeta

Tíðni mótefna gegn lyfinu er mjög háð næmi og sértæki greiningarinnar. Mismunur á greiningaraðferðum kemur í veg fyrir marktækan samanburð á tíðni mótefna gegn lyfinu (ADA) í rannsóknunum sem lýst er hér að neðan við tíðni mótefna gegn lyfjum í öðrum rannsóknum.

Mótefni gegn lyfinu greindust mjög sjaldan. Zanidatamab er flokkað sem áhættulítill sameind til að kalla fram ónæmissvörum á grundvelli mats á áhættuþáttum ónæmingargetu og lágrí tíðni mótefna gegn lyfinu sem sést hefur í rannsókn 203 (1,2% [1 af 85 þátttakendum sem hægt var að meta]). Engar vísbendingar sáust um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi, en gögn eru þó takmörkuð.

Raflífeðlisfræði hjartans

Tengslin milli tímaparaðrar sermipéttni zanidatamabs og ΔQTcF-mælinga voru metin út frá gögnum sem fengust við meðferð með zanidatamabi hjá þátttakendum í rannsókn 101. Í gagnasafninu sem notað var í C-QT-greininguna voru mælingar á QTcF frá 179 af 192 þátttakendum sem skráðir voru í rannsókn 101. Zanidatamab hafði engin áhrif á QTc-bil og engin tengsl voru á milli útsetningar fyrir zanidatamabi og breytinga á QTc-bili.

Verkun og öryggi

Virkni Ziihera var metin í hópi 1 (N=62) í ZWI-ZW25-203 (rannsókn 203), fjölsetra, opinni rannsókn með einum meðferðarhópi hjá sjúklingum með langt gengið, staðbundið, óskurðtækt krabbamein í gallvegum eða krabbamein í gallvegum með meinvörpum, sem höfðu áður fengið að minnsta kosti eina altæka krabbameinslyfjameðferð sem innihélt gemcítabín við langt gengnum sjúkdómi og höfðu eftir það fengið versnun sjúkdóms eða óþol fyrir þeirri meðferð sem síðast var gefin, og þar sem æxlið hafði verið metið sem HER2-jákvætt (IHC3+).

Sjúklingar fengu Zihera á 2 vikna fresti í bláæð í skammtinum 20 mg/kg. Lyfið var gefið þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Aðalmælikvarði á verkun voru staðfest hlutlæg svörunartíðni (cORR) og svörunarlengd (DoR) sem metin voru af óháðri miðlægni matsnefnd (ICR) samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) útg. 1.1.

Miðgildi aldurs var 64 ár (bil: 38 til 79 ár), 47% sjúklinganna voru 65 ára eða eldri; 55% voru konur; 61% voru asískir, 31% voru hvítir. Í upphafi voru allir sjúklingar með færiskorið 0 (32%) eða 1 (68%) á ECOG-kvarða (Eastern Cooperative Oncology Group).

Fimmtíu og þrjú prósent sjúklinganna var með krabbamein í gallblöðru, 27% voru með gallrásakrabbamein í lifur og 19% voru með gallrásakrabbamein utan lifrar. Fjörutíu prósent sjúklinga höfðu áður fengið fleiri en eina meðferð við sjúkdómi með meinvörpum eða langt gengnum staðbundnum sjúkdómi. Algengustu fyrri meðferðir, aðrar en gemcítabín, voru: cisplatín (76%), oxalíplatín (16%), 5-flúoróúrasíl (39%) og PD-1 eða PD-L1 hemill (26%). Miðgildi heildarlifunar (OS) í IHC3+ þýðinu var 18,1 mánuður (95% öryggisbil: 12,2; 22,9). Miðgildi tímalengdar eftirfylgni rannsóknar í IHC3+ þýðinu var 34,0 mánuður.

Virkniniðurstöður eru teknar saman í töflu 6.

Tafla 6. Niðurstöður verkunar í rannsókn 203

Verkunarbreyta*	N=62
Staðfest hlutlæg svörunartíðni (cORR)	
n	32
% (95% öryggisbil)	51,6 (38,6; 64,5)
Full svörun, n (%)	3 (4,8)
Hlutasvörun, n (%)	29 (46,8)
Svörunarlengd (DoR)	N=32
Miðgildi [†] , mánuðir (95% öryggisbil)	14,9 (7,4; 24,0)

*Metið af óháðri miðlægni matsnefnd.

[†]Byggt á Kaplan-Meier mati.

LPLV = Síðasta heimsókn síðasta sjúklings þann 11. júlí 2024.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Zihera hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í gallvegum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt markaðsleyfi

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf zanidatamabs voru ólínuleg og úthreinsun (CL) var hraðari við litla skammta á bilinu 5 til 30 mg/kg. Eftir fyrsta skammtinn var margfeldismeðaltal C_{max} fyrir zanidatamab í réttu skammtahlutfalli við hækkandi skammta, en heildarútsetning ($AUC_{0-\infty}$) var meiri en í réttu skammtahlutfalli við hækkandi skammta.

Margfeldismeðaltal uppsöfnunarstuðla $C_{laggildi}$ er um það bil 2,4. Útsetningu fyrir zanidatamabi og lyfjahvarfabreytum eftir fyrstu gjöf í fyrstu meðferðarlotu og við stöðugt ástand, byggt á tiltækri sýnatökuáætlun er lýst í töflu 7.

Lyfjahvörf zanidatamabs eftir innrennsli í bláæð hjá þátttakendum með krabbamein með HER2 tjáningu voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvarfalíkani frá 279 þátttakendum. Út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfalíkani var ályktað að dæmigerð úthreinsun hjá þátttakendum með krabbamein í gallvegum

væri 0,0110 l/klst., dæmigert dreifingarrúmmál miðhólfs (volume of distribution of the central compartment, V_c) 3,22 l, dæmigert dreifingarrúmmál jaðarhólfs (volume of distribution of the peripheral compartment, V_p) 3,20 l og áætlað $t_{1/2}$ um það bil 19 dagar. Miðað við áætlaðan $t_{1/2}$ myndi það taka um það bil 3,2 mánuði (þ.e. 5 helmingunartíma) að ná jafnvægi eftir gjöf endurtekinna skammta af zanidatamabi.

Tafla 7. Rannsókn 203: Lyfjahvarfabreytur (margfeldismeðaltal [hundraðshlutfall frávíksstuðuls]) zanidatamabs eftir fyrstu gjöf 20 mg/kg af zanidatamabi á 2 vikna fresti í meðferðarlotu 1 og í jafnvægi hjá sjúklingum með krabbamein í gallvegum

Meðferðarlota	C_{max} (míkróg/ml)	$C_{lágigildi}$ (míkróg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (dagar*míkróg/ml)
Meðferðarlota 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2.280 (22,7)
Meðferðarlota 4 eða síðari (jafnvægi) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3.980 (22,5)

Skammtastafanir: $AUC_{0-\tau}$ = flatarmál undir ferli á skammtabilinu; C_{max} = hámarksstyrkur; $C_{lágigildi}$ = lágmarksstyrkur; Q2W = einu sinni á 2 vikna fresti.

Athugasemd: Meðferðarlota 1 og meðferðarlota 4 eru nefndar „fyrsti skammtur“ og „jafnvægi“, í sömu röð; þessi hugtök eru jafngild.

Frásög

Ziihera er gefið sem innrennsli í bláæð.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð gengst zanidatamab undir tvífasa brotthvarf úr blóðrásinni. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum var ályktað að þátttakendur með HER2 magnað krabbamein í gallvegum hefðu dæmigert V_c sem nam 3,22 l og dæmigert V_p sem nam 3,20 l.

Brotthvarf

Út frá þýðisgreiningu á lyfjahvarfalíkani var ályktað að dæmigerð úthreinsun hjá þátttakendum með krabbamein í gallvegum væri 0,0110 l/klst. og áætlað $t_{1/2}$ væri um það bil 19 dagar fyrir zanidatamab sem gefið var í skammtinum 20 mg/kg á 2 vikna fresti við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum varð ekki vart við klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum zanidatamabs með tilliti til aldurs (24 til 88 ára), kyns, kynþáttar (hvítir, svartir, asískir) eða líkamsþyngdar (35,4 kg til 128 kg).

Skert nýrnastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum varð ekki vart við klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum zanidatamabs á grundvelli vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúnaðarhraði 30 til 89 ml/mín. samkvæmt CKD-EPI). Lyfjahvörf zanidatamabs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi, með eða án blóðskilunar, eru ekki þekkt. Þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um nýru er ekki gert ráð fyrir að breyting á nýrnastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir zanidatamabi.

Skert lifrastarfsemi

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum varð ekki vart við klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum zanidatamabs á grundvelli vægrar skerðingar á lifrastarfsemi (heildarbilírúbín $\leq$ efri viðmiðunarmörk (ULN) og ASAT $>$ ULN eða heildarbilírúbín á bilinu 1 til 1,5 sinnum ULN og hvaða gildi ASAT sem er). Lyfjahvörf zanidatamabs hjá sjúklingum með miðlungsmikla (heildarbilírúbín $>$ 1,5 til $\leq 3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (heildarbilírúbín $>$ $3 \times$ ULN og hvaða ASAT sem er) eru ekki þekkt. Þar sem úthreinsun IgG einstofna mótefna er ekki fyrst og fremst um lifur er ekki gert ráð fyrir að breyting á lifrastarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir zanidatamabi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til að meta krabbameinsvaldandi áhrif zanidatamabs.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til að meta stökkbreytandi áhrif zanidatamabs.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Zanidatamab þoldist almennt vel í 13 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus-öpum sem fengu gjöf einu sinni í viku (í bláæð) í skömmtum sem leiddu til útsetningarmarka sem voru allt að a.m.k. tífold útsetning hjá mönnum. Við klínískt marktæka útsetningu sáust tímabundnar, ekki skammtaháðar og ekki alvarlegar meðferðartengdar mjúkar/vatnskenndar hægðir. Hjá sumum, en ekki öllum, dýrum höfðu mjúkar eða vatnskenndar hægðir fylgni við breytingar á þéttni úreaníturs í blóði og þéttni albúmíns í blóði sem ekki voru alvarlegar. Frá degi 22 jókst úreanitur í blóði yfirleitt (allt að 45%) og þéttni albúmíns var oft lægri (allt að 12%) í skammtafasanum. Hins vegar voru þessi gildi ekki skammtaháð og héldust innan sögulegra viðmiðunarmarka.

Eiturverkanir á þroska og æxlun

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska með zanidatamabi. Hins vegar hefur komið í ljós að mótefni sem bindast HER2 hafa valdið alvarlegum eiturverkunum á fósturvísu og fóstur.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum zanidatamabs á frjósemi. Í 13 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá cynomolgus-öpum sem fengu gjöf einu sinni í viku (í bláæð) í skömmtum sem leiddu til útsetningarmarka sem voru allt að a.m.k. tífold útsetning hjá mönnum, hafði zanidatamab engin áhrif á æxlunarfæri karlkyns og kvenkyns dýra við mat út frá þyngd líffæra og vefjameinafræði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20 (E432)

Dínatríumsúksínat

Rafsýra (E363)

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar í allt að 6 klukkustundir við stofuhita (18 °C til 24 °C) og í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blandaða lausn tafarlaust nema aðferðin sem notuð er við blöndun lyfsins útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust er geymslutími við

notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og má ekki fara yfir 4 klukkustundir við stofuhita (18 °C til 24 °C) eða í kæli (2 °C til 8 °C).

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar í allt að 24 klukkustundir við stofuhita (18 °C til 24 °C) og við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og má ekki fara yfir 12 klukkustundir við stofuhita (18 °C til 24 °C) eða 24 klukkustundir í kæli við 2 °C til 8 °C. Þessi geymslutími er talinn frá því að blöndun hefst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

20 ml hettuglas úr gleri af gerð I með klóróbútýltappa og smelluloki.

Hver pakkning inniheldur annaðhvort 1 hettuglas eða 2 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blanda verður Ziihera með sæfðu vatni fyrir stungulyf og þynna síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósa til innrennslis.

Viðhafa verður smitgát við blöndun og þynningu Ziihera.

Blöndun

- Reiknið út ráðlagðan skammt af Ziihera byggt á þyngd sjúklings til að ákvarða fjölda þeirra hettuglasa sem til þarf.
- Takið hettuglasið/hettuglösin úr kæli og látið þau ná stofuhita.
- Blandið hvert hettuglas með 5,7 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf til að fá þéttni sem nemur 50 mg/ml í uppdraganlegu rúmmáli sem nemur 6 ml.
- Snúið hettuglasinu varlega í hringi þar til efnið hefur alveg leyst upp. Má ekki hrista. Blöndun ætti ekki að taka meira en 10 mínútur.
- Látið blandaða hettuglasið standa þannig að loftbólur hverfi.
- Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Blandað lyf á að vera litlaus til ljósgul, tær til örlítið ópallýsandi lausn sem er sem næst laus við agnir. Fargið blandaða hettuglasinu ef litabreytingar eða agnir koma fram.

Þynning

- Dragið upp nauðsynlegt rúmmál úr hverju hettuglasi til að fá útreiknaðan skammt.
- Bætið nauðsynlegum skammti hægt út í innrennslispoka af viðeigandi stærð sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn fyrir stungulyf eða 5% glúkósainnrennslislausn. Lokastyrkur blönduðu lausnarinnar skal vera á milli 0,4 mg/ml og 6 mg/ml.
- Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Má ekki hrista.
- Innrennslislausnin á að vera tær, litlaus lausn án sýnilegra agna. Farga verður lausninni ef agnir eða litabreytingar sjást.

- Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika þynntrar Ziihera lausnar við eftirfarandi efni sem notuð eru við gjöf í bláæð:
 - Innrennslispoki: pólývínýlklóríð (PVC), pólýólefín (PO), etýlvínýlasetat (EVA), pólýprópýlen (PP) og etýlen-própýlen samfjölíða.
 - Innrennslissett: pólývínýlklóríð/ bis (2-etýlhexýl) þalat (PVC/DEHP), pólýúretan (PUR), pólýetýlenfóðrað (PE-fóðrað) akrýlnítrílbútadíenstýren (ABS).
 - Síur í slöngu: pólýetersúlfón (PES) sía fyrir lausn, pólývínýlidenflúoríð loftsía (PVDF).
 - Millistykki með lokuðu kerfi: akrýlnítrílbútadíenstýren (ABS), akrýlsamfjölíða, pólýkarbónat (PC), pólýísópren (PI), pólýesterpólýprópýlen (PP), pólýtetraflúoroetýlen (PTFE), silíkon og ryðfrítt stál (SS).

Lyfjagjöf

- Gefið Ziihera sem innrennsli í bláæð með 0,2 eða 0,22 míkrona síu.
- Ekki má gefa Ziihera og önnur lyf sem gefin eru í bláæð samtímis um sömu bláæðarslöngu.

Förgun

Ziihera hettuglös innihalda eingöngu einn skammt.

Farga skal öllum leifum blandaðrar lausnar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júní 2025
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. apríl 2026

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta verkun og öryggi zanidatamabs við meðferð hjá fullorðnum með óskurðtækt HER2-jákvætt krabbamein í gallvegum, langt gengið staðbundið eða með meinvörpum, sem hafa áður fengið a.m.k. eina altæka meðferð, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr yfirstandandi opnu, slembiröðuðu, fasa III klínísku rannsókninni JZP598-302, þar sem metin eru verkun og öryggi zanidatamabs ásamt hefðbundinni meðferð samanborið við hefðbundna meðferð eina og sér við langt gengnu HER2-jákvæðu krabbameini í gallvegum.	30. september 2029

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Ziihera 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
zanidatamab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 300 mg af zanidatamabi.

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 6 ml af lausn 50 mg/ml af zanidatamabi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: pólýsorbit 20 (E432), tvínatríumsúksínat, rafsýru (E363), súkrósa og vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

1 hettuglas

2 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ziihera 300 mg þykknisstofn
zanidatamab

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ziihera 300 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn zanidatamab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ziihera og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Ziihera
3. Hvernig Ziihera er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ziihera
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ziihera og við hverju það er notað

Hvernig Ziihera virkar

Ziihera er lyf sem inniheldur virka efnið zanidatamab. Zanidatamab er tvísértækt mót efni sem binst ákveðnu próteini eða mótefnavökum á krabbameinsfrumum. Það þekkir og binst við prótein sem kallast HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). HER2 finnst í miklu magni á yfirborði tiltekinnar krabbameinsfrumna þar sem það örvar vöxt þeirra. Þegar zanidatamab binst HER2 á krabbameinsfrumum hægir það á eða hindrar vöxt krabbameinsfrumnanna og getur drepit þær.

Við hverju Ziihera er notað

Ziihera er notað hjá fullorðnum sjúklingum með gallvegakrabbamein, sem er krabbamein í líffærum sem geyma og flytja gall. Það er notað þegar krabbameinið:

- inniheldur mikið magn af HER2-próteininu á yfirborðinu (einnig þekkt sem „HER2-jákvætt“),
- er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð (er óskurðtækt) og hefur dreifst til nærliggjandi vefja (staðbundið langt gengið) eða til annarra hluta líkamans (meinvörp) og
- hefur tekið sig upp að nýju eða versnað eftir fyrri krabbameinslyfjameðferð.

2. Áður en byrjað er að gefa Ziihera

Ekki má gefa þér Ziihera

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir zanidatamabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss hvort þú ert með ofnæmi skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið Ziihera.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Ziihera eða meðan á meðferð stendur ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum fyrir eða meðan á meðferð með Ziihera stendur:

- mæði,
- hósti,
- þreyta,
- þroti á ökkum eða fótleggjum,
- óreglulegur hjartsláttur,
- skyndileg þyngdaraukning,
- sundl eða
- meðvitundarleysi.

Þetta geta verið einkenni um minnkað útfallsbrot vinstri slegils, ástand þar sem hjartað getur ekki dælt blóði nægilega vel. Áður en meðferð með Ziihera hefst metur læknirinn hjartastarfsemi þína. Í kafla 4 „Alvarlegar aukaverkanir“ eru nánari upplýsingar um einkenni frá hjarta sem fylgjast þarf með.

Innrennslisviðbrögð

Ziihera er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð. Viðbrögð við innrennslinu geta komið fram. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn munu fylgjast með aukaverkunum meðan á innrennslinu stendur og eftir það eftir þörfum. Ef einhver alvarleg viðbrögð koma fram stöðvar læknirinn hugsanlega meðferð með Ziihera. Í kafla 4 „Alvarlegar aukaverkanir“ eru nánari upplýsingar um innrennslisviðbrögð sem fylgjast þarf með meðan innrennslið er gefið og að því loknu.

Börn og unglingar

Ziihera er ekki ætlað börnum eða unglingum. Það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ziihera

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal upplýsa lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en meðferð hefst.

Ziihera getur skaðað ófætt barn. Læknirinn mun upplýsa þig um áhættu fyrir barnið þitt ef þú færð Ziihera meðan þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Ef þú getur orðið barnshafandi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð með Ziihera lýkur. Ráðfærðu þig við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best. Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Ziihera stendur eða innan 4 mánaða eftir að meðferð lýkur.

Ekki er vitað hvort Ziihera berst í brjóstamjólki. Leitaðu ráða hjá læknum um hvort þú megir gefa barni brjóst meðan á meðferð með Ziihera stendur eða fyrstu 4 mánuðina á eftir, þar sem það getur verið skaðlegt fyrir barnið. Læknirinn mun meta ávinning barnsins af brjóstagjöf og ávinning lyfjameðferðarinnar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir þreytu eftir að hafa fengið Ziihera. Ef svo er skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

Ziihera inniheldur natríum

Ziihera inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ziihera inniheldur pólýsorbát 20

Ziihera inniheldur 0,63 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,105 mg/ml.

Pólýsorbát getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

3. Hvernig Ziihera er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Ziihera á sjúkrahúsi eða læknastofu.

- Það er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð á tveggja vikna fresti.
- Læknirinn reiknar út magn lyfsins sem þér er gefið út frá þyngd þinni.
- Tíminn sem innrennslið tekur getur verið annar fyrir fyrsta skammtinn en síðari skammta, allt eftir því hversu vel þú þolir að fá innrennslið.
- Fjöldi skipta sem þú færð lyfið fer eftir:
 - hvernig sjúkdómurinn bregst við meðferðinni,
 - hversu vel þú þolir meðferðina.
- Læknirinn/hjúkrunarfræðingurinn gefur þér hugsanlega lyf fyrir hverja lyfjagjöf til að koma í veg fyrir innrennslisviðbrögð. Þetta geta verið andhistamín (lyf til að draga úr ofnæmisviðbrögðum), barksterar (lyf sem lina verki og bólgu) og hitalækkandi lyf sem þú færð 30–60 mínútum áður en þú færð innrennslið.

Ef þú mætir ekki í lyfjagjöf

Ef þú gleymir að mæta eða missir af gjöf Ziihera skaltu panta annan tíma hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum eins fljótt og hægt er.

Ef hætt er að nota Ziihera

Ekki má hætta að nota lyfið nema ræða það fyrst við lækinn. Mikilvægt er að þú fáið öll innrennslin sem meðferðarteymið hefur ráðlagt að þú fáið.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverri eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Innrennslisviðbrögð. Viðbrögð geta verið annaðhvort væg eða alvarlegri. Einkennin geta m.a. verið ógleði, hiti, kuldaþrollur, þreyta, höfuðverkur, lysterleysi, lið- og vöðvaverkir og hitakóf.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkað útfallsbrot. Lyfið getur valdið hjartavandamálum sem draga úr getu hjartans til að dæla blóði. Einkenni þess eru m.a. mæði, hósti, þreyta, bólga á ökkulum eða fótleggjum, óreglulegur hjartsláttur, skyndileg þyngdaraukning, svimi eða meðvitundarleysi.

Aðrar aukaverkanir

Tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi eftir því hvaða skammt þú færð af lyfinu. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- kviðverkir
- ógleði
- uppköst
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- útbrot
- lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi), kemur fram í blóðprufum
- óeðlileg lifrarstarfsemi, kemur fram í blóðprufum

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- einkenni fyrir brjosti, eins og þurr hósti eða mæði (millivefsbólga í lungum)

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna aukaverkana eftir meðferð með Ziihera og láttu einnig vita að þú sért að fá meðferð með Ziihera.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ziihera

Heilbrigðisstarfsfólk geymir Ziihera á sjúkrahúsinu eða læknaðstöfunni þar sem þú færð meðferðina. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Ziihera eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Má ekki frjósna.
- Nota skal þynntu lausnina strax eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Lyfjafræðingurinn mun farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ziihera inniheldur

- Virka innihaldsefnið er zanidatamab.
- Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykknir, lausn, inniheldur 300 mg af zanidatamabi. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 6 ml af lausn 50 mg/ml af zanidatamabi.
- Önnur innihaldsefni eru pólýsorbit 20 (E432), tvínatríumsúksínat, rafsýra (E363), súkrósi og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2).

Lýsing á útliti Ziihera og pakkningastærðir

Ziihera er hvítt frostþurrkað duft sem kemur í hettuglasi úr gleri með tappa og smelluloki.

Ein askja inniheldur 1 eða 2 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.