

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziihera 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene 300 mg di zanidatamab.

Dopo ricostituzione, un flaconcino contiene 50 mg/mL di zanidatamab.

Zanidatamab è un anticorpo bispecifico umanizzato (IgG1) prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere compattata (cake) bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ziihera è indicato in monoterapia per il trattamento di adulti con cancro delle vie biliari (BTC) HER2-positivo (IHC 3+) non resecabile localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattato con almeno una linea di terapia sistemica (per la selezione dei pazienti basata sui biomarcatori, vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Ziihera deve essere avviata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con cancro delle vie biliari. Deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato, che abbia a disposizione attrezzature appropriate per la rianimazione.

Selezione dei pazienti

I pazienti trattati con Ziihera per il BTC devono presentare uno stato tumorale HER2-positivo documentato, definito da un punteggio 3+ ottenuto mediante analisi immunoistochimica (IHC) eseguita con un dispositivo medico diagnostico *in vitro* (IVD) con marcatura CE con la corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un IVD con marcatura CE, deve essere utilizzato un test alternativo convalidato.

Posologia

La dose raccomandata di Ziihera è di 20 mg/kg, somministrata mediante infusione endovenosa ogni 2 settimane (ogni 14 giorni) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Per la durata dell'infusione, vedere Tabella 4.

Premedicazioni

Deve essere somministrata una premedicazione dai 30 a 60 minuti prima di ogni infusione per prevenire potenziali reazioni correlate a infusione. Si raccomanda che la premedicazione contenga un corticosteroide, un antistaminico e un antipiretico (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose in caso di disfunzione del ventricolo sinistro

La funzionalità ventricolare sinistra deve essere valutata al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. Le raccomandazioni sulle modifiche della dose in caso di riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose in caso di disfunzione del ventricolo sinistro

Disfunzione del ventricolo sinistro (vedere paragrafo 4.4)	Gravità	Modifica del trattamento
	Riduzione assoluta di ≥ 16 punti percentuali della LVEF rispetto al basale pre-trattamento	• Sospendere il trattamento per almeno 4 settimane. • Ripetere la valutazione della LVEF entro 4 settimane.
	Valore della LVEF inferiore al 50% e riduzione assoluta di ≥ 10 punti percentuali al di sotto del basale pre-trattamento	• Riprendere il trattamento entro 4-8 settimane, se la LVEF ritorna entro i limiti della norma e la riduzione assoluta è ≤ 15 punti percentuali rispetto al basale. • Se la LVEF non è tornata entro 15 punti percentuali rispetto al basale, interrompere definitivamente.

Modifiche della dose in caso di reazioni correlate a infusione

La gestione delle reazioni correlate a infusione (IRR) potrebbe richiedere la riduzione della velocità di infusione, l'interruzione della somministrazione della dose o l'interruzione del trattamento, come descritto nella Tabella 2.

Tabella 2. Modifiche della dose e della durata dell'infusione in caso di reazioni correlate a infusione

Reazioni correlate a infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	Gravità	Modifica del trattamento
	Lievi (grado 1)	• Ridurre del 50% la velocità di infusione. • Le infusioni successive devono iniziare a questa velocità ridotta. • La velocità di infusione per le infusioni successive può essere aumentata gradualmente fino alla velocità precedente la comparsa dei sintomi, se tollerata.
	Moderate (grado 2)	• Sospendere immediatamente l'infusione. • Trattare con una terapia appropriata. • Dopo la risoluzione dei sintomi, riprendere l'infusione al 50% della velocità di infusione precedente. • La velocità di infusione per le infusioni successive può essere aumentata gradualmente fino alla velocità precedente la comparsa dei sintomi, se tollerata.
	Severa (grado 3)	• Sospendere immediatamente l'infusione. • Trattare tempestivamente con una terapia appropriata. • Dopo la risoluzione dei sintomi, riprendere l'infusione alla dose successiva

		programmata al 50% della velocità di infusione precedente. • Interrompere definitivamente in caso di sintomi ricorrenti di grado 3.
	Potenzialmente letali (grado 4)	• Sospendere immediatamente l'infusione. • Trattare tempestivamente con una terapia appropriata. • Interrompere definitivamente.

Modifiche della dose in caso di polmonite

La gestione della polmonite può richiedere l'interruzione del trattamento, come descritto nella Tabella 3.

Tabella 3. Modifiche della dose in caso di polmonite

Polmonite (vedere paragrafo 4.4)	Gravità	Modifica del trattamento
	Grado ≥ 2 confermato	• Interrompere definitivamente.

Dose saltata

Se un paziente salta una dose di Ziihera, la dose programmata deve essere somministrata non appena possibile. Il programma di somministrazione deve essere adattato in modo da mantenere un intervallo di 2 settimane tra le dosi.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (eGFR 30-89 mL/min stimata mediante l'equazione CKD-EPI). Zanidatamab non è stato valutato in pazienti con compromissione renale grave e in pazienti con malattia renale in stadio terminale, sottoposti o meno a dialisi. Tuttavia, in considerazione di un coinvolgimento minore dei processi renali nella clearance di zanidatamab, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale poiché non è attesa nessuna differenza nell'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq$ limite superiore della norma (ULN) e AST $>$ ULN oppure bilirubina totale tra 1 e 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST). Zanidatamab non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica da moderata (bilirubina totale da $>1,5$ a ≤ 3 ULN e qualsiasi AST) a grave (bilirubina totale >3 ULN e qualsiasi AST). Tuttavia, in considerazione di un coinvolgimento minore dei processi epatici nella clearance di zanidatamab, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica poiché non è attesa nessuna differenza nell'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età pari e superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

I bambini di età inferiore a 18 anni non sono stati inclusi negli studi clinici. Pertanto, la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di zanidatamab non sono state stabilite in questa popolazione.

Modo di somministrazione

Ziihera viene somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato mediante spinta endovenosa o singola iniezione rapida in bolo.

La soluzione per infusione diluita deve avere una concentrazione finale di 0,4 - 6 mg/mL di zanidatamab.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 4. Durate raccomandate per le infusioni

Dose	Durata dell'infusione
Prima e seconda	120-150 minuti
Terza e quarta	90 minuti, se le infusioni precedenti sono state ben tollerate
Successive	60 minuti, se le infusioni precedenti sono state ben tollerate

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Tossicità embrio-fetale, gravidanza e contraccezione

Sulla base del meccanismo d'azione, zanidatamab potrebbe causare danno al feto quando somministrato a una donna in gravidanza. Nelle segnalazioni post-marketing di altri anticorpi diretti a HER2, l'uso durante la gravidanza ha causato casi di oligoidramnios che si sono manifestati come ipoplasia del polmone, anomalie scheletriche e morte neonatale (vedere paragrafo 4.6).

È necessario raccomandare alle pazienti di evitare la gravidanza durante il trattamento con Ziihera. Prima dell'inizio del trattamento è necessario eseguire un test di gravidanza per escludere la presenza di una gravidanza.

Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento con Ziihera e per 4 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Disfunzione del ventricolo sinistro

Sono stati segnalati casi di riduzione della LVEF con medicinali che bloccano l'attività di HER2, incluso zanidatamab. La LVEF deve essere valutata mediante ecocardiogramma o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) prima dell'inizio di Ziihera e a intervalli regolari durante il trattamento, per assicurarsi che il valore di LVEF rientri entro i limiti della norma. Se la LVEF diminuisce e non migliora oppure se risulta ulteriormente diminuita alla valutazione successiva, Ziihera deve essere interrotto come raccomandato nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Zanidatamab non è stato studiato in pazienti che presentano un valore della LVEF pre-trattamento <50%; anamnesi di infarto miocardico o angina instabile negli ultimi 6 mesi; livelli di troponina compatibili con infarto miocardico o cardiopatia clinicamente significativa, come aritmia ventricolare che necessita di terapia, ipertensione non controllata o qualsiasi anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica.

Reazioni correlate a infusione

Ziihera può causare reazioni correlate a infusione (IRR) (vedere paragrafo 4.8). Devono essere somministrate premedicazioni prima di ogni dose, per ridurre il rischio di IRR (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di IRR durante la somministrazione e quando clinicamente indicato dopo il completamento dell'infusione. Devono essere disponibili

medicinali e attrezzature di emergenza appropriati per l'uso immediato per il trattamento delle IRR e le IRR devono essere gestite come raccomandato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

Sono stati segnalati casi di polmonite con medicinali che bloccano l'attività di HER2, incluso Ziihera. Sono stati segnalati casi di polmonite nello 0,4% dei 233 pazienti trattati con Ziihera 20 mg/kg per via endovenosa in monoterapia nel corso di studi clinici. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni o sintomi di polmonite. In caso di polmonite di grado ≥ 2 confermato, il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti con effetti noti

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 0,63 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino, equivalenti a 0,105 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi clinici dedicati alla valutazione del potenziale di interazione farmacologica di zanidatamab. Zanidatamab è un anticorpo che non si prevede abbia effetti sugli enzimi del citocromo P450. Inoltre, zanidatamab non è noto per mirare a meccanismi relativi alle citochine proinfiammatorie o a qualsiasi meccanismo correlato alle citochine proinfiammatorie che possa influire sulla PK dei medicinali concomitanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Misure contraccettive nelle donne

Prima di iniziare il trattamento con Ziihera, le donne in età fertile devono essere sottoposte a test di gravidanza per escludere la presenza di una gravidanza.

Sulla base del meccanismo d'azione, zanidatamab potrebbe causare danno embrio-fetale quando somministrato durante la gravidanza. Le pazienti di sesso femminile devono usare una contraccezione efficace durante il trattamento con Ziihera e per 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Sulla base del meccanismo d'azione, zanidatamab potrebbe causare danno al feto quando somministrato a una donna in gravidanza. Non sono disponibili dati sull'uso di zanidatamab in gravidanza negli esseri umani o negli animali. Nelle segnalazioni post-marketing di altri anticorpi diretti a HER2, l'uso durante la gravidanza ha causato casi di oligoidramnios che si sono manifestati come ipoplasia del polmone, anomalie scheletriche e morte neonatale. L'uso di Ziihera non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non utilizzano misure contraccettive. I pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto.

Le donne che hanno ricevuto Ziihera durante la gravidanza o nei 4 mesi precedenti il concepimento devono essere monitorate per l'oligoidramnios. In caso di oligoidramnios, è necessario eseguire test fetali appropriati per l'età gestazionale e coerenti con gli standard di cura locali.

Allattamento

Non è noto se zanidatamab sia escreto nel latte materno o quale effetto abbia su un bambino allattato al seno o sulla produzione di latte.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Ziihera per

la donna. Questa considerazione deve inoltre tenere conto del periodo di washout di 4 mesi (vedere paragrafo 5.2).

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità con zanidatamab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zanidatamab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stata segnalata stanchezza con l'uso di Ziihera. Pertanto, è necessario raccomandare ai pazienti di usare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

La popolazione aggregata, valutabile ai fini della sicurezza di Ziihera riflette l'esposizione in 233 pazienti che sono stati trattati con Ziihera 20 mg/kg per via endovenosa in monoterapia nel corso di due studi a braccio singolo. Tra i 233 pazienti trattati con Ziihera, il 39% è stato esposto per 6 mesi o più e il 17% è stato esposto per più di un anno.

Dai dati aggregati, sono state osservate reazioni avverse gravi nell'8,2% dei pazienti. Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state diarrea (1,7%) e stanchezza (1,3%).

Le reazioni avverse più comuni osservate nei dati aggregati sono state diarrea (48,5%), reazione correlata a infusione (30,5%), stanchezza (26,2%), anemia (21,9%) ed eruzione cutanea (21,5%).

La sicurezza di Ziihera nei pazienti adulti con BTC (N=87) è stata valutata nello Studio 203, una sperimentazione multicentrica in aperto, a più coorti.

Nello Studio 203 (N=87), si sono verificate reazioni avverse gravi nel 16,1% dei pazienti. Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state diarrea (2,3%), stanchezza (2,3%) e alanina aminotransferasi aumentata (2,3%).

Le reazioni avverse più comuni nello Studio 203 (N=87) sono state diarrea (46%), reazione correlata a infusione (33,3%), dolore addominale (26,4%), anemia (25,3%) e stanchezza (24,1%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Se non indicato diversamente, le frequenze delle reazioni avverse sono basate sulle frequenze degli eventi avversi dovuti a tutte le cause, identificati in 233 pazienti esposti a 20 mg/kg di Ziihera somministrati per via endovenosa in monoterapia nel corso di due studi a braccio singolo.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 5. Reazioni avverse in pazienti trattati con Ziihera in monoterapia, segnalate nella popolazione di sicurezza aggregata (N=233)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto

Patologie cardiache	Comune	Frazione di eiezione ridotta*
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea*
		Dolore addominale ^a
		Nausea
		Vomito
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata*
		Aspartato aminotransferasi aumentata*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea ^b
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza ^c
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Molto comune	Reazione correlata a infusione*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Polmonite

^a Dolore addominale include dolore addominale e dolore addominale superiore

^b Eruzione cutanea include dermatite acneiforme, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa e orticaria.

^c Stanchezza include astenia, stanchezza e malessere.

* Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate" di seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate nella popolazione di sicurezza aggregata (N=233)

Diarrea

La diarrea è stata segnalata nel 48,5% dei pazienti che hanno ricevuto Ziihera. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata del 5,2%, non sono stati osservati eventi di grado 4 e grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 10 giorni e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 3 giorni. La dose di Ziihera è stata ridotta a causa della diarrea nell'1,3% dei pazienti ed è stata sospesa o ritardata nel 2,6% dei pazienti. Non si sono verificate interruzioni del trattamento dovute a diarrea.

Reazioni correlate a infusione

Le reazioni correlate a infusione (IRR) sono state segnalate nel 30,5% dei pazienti che hanno ricevuto Ziihera. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata dello 0,4%; non sono stati osservati eventi di grado 4 e grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 1 giorno e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 1 giorno. Nel 25,3% dei pazienti l'infusione di Ziihera è stata interrotta e nello 0,4% dei pazienti è stata sospesa a causa di IRR (vedere paragrafo 4.4).

Anemia

L'anemia è stata segnalata nel 21,9% dei pazienti che hanno ricevuto Ziihera. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata del 9,9%, dello 0,4% per eventi di grado 4 e non sono stati osservati eventi di grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 42 giorni e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 14 giorni. L'infusione di Ziihera è stata sospesa o ritardata nello 0,4% dei pazienti e non sono state intraprese altre azioni con Ziihera a causa dell'anemia.

ALT aumentata

L'ALT aumentata è stata segnalata nel 12,4% dei pazienti che hanno ricevuto Ziihera. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata dell'1,7%, dello 0,4% per eventi di grado 4 e non sono stati osservati eventi di grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 78 giorni e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 16 giorni. L'infusione di Ziihera è stata sospesa o ritardata in 7 pazienti (3%) e non sono state intraprese altre azioni con Ziihera a causa dell'ALT aumentata.

AST aumentata

L'AST aumentata è stata segnalata nell'11,6% dei pazienti che hanno ricevuto Ziihera. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata dell'1,3%, dello 0,9% per eventi di grado 4 e non sono stati osservati eventi di grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 87 giorni e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 15 giorni. La somministrazione della dose di Ziihera è stata sospesa

o ritardata in 6 pazienti (2,6%) e non sono state intraprese altre azioni con Ziihera a causa dell'AST aumentata.

Disfunzione del ventricolo sinistro

Sono stati segnalati casi di riduzione della LVEF con medicinali che bloccano l'attività di HER2, incluso Ziihera. Sono stati osservati dodici eventi di riduzione della LVEF in 10 pazienti (4,3%) e uno di questi eventi è stato considerato grave. L'incidenza di eventi di grado 3 segnalati nei pazienti è stata dell'1,3%, non sono stati osservati eventi di grado 4 e di grado 5. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 171 giorni e il tempo mediano alla risoluzione è stato di 27 giorni. La dose di Ziihera è stata ridotta in 1 paziente (0,4%), è stata sospesa o ritardata in 5 pazienti (2,1%) ed è stata interrotta in 2 pazienti (0,9%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose tollerata massima di zanidatamab non è stata determinata. Negli studi clinici, la dose massima valutata è stata di 30 mg/kg. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori dell'HER2 (recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano), codice ATC: L01FD07

Meccanismo d'azione

Zanidatamab è un anticorpo bispecifico mirato a HER2, che si lega contemporaneamente ai domini extracellulari 2 e 4 su monomeri separati di HER2 (legame in trans). Il legame di zanidatamab con HER2 determina l'internalizzazione che porta a una riduzione del recettore sulla superficie cellulare. Zanidatamab induce citotossicità complemento-dipendente (CDC), citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP). Questi meccanismi determinano l'inibizione della crescita tumorale e la morte delle cellule tumorali.

Immunogenicità

L'incidenza osservata di anticorpi anti-farmaco è altamente dipendente dalla sensibilità e dalla specificità dell'analisi. Le differenze nei metodi analitici impediscono confronti significativi tra l'incidenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) negli studi descritti di seguito e l'incidenza di ADA in altri studi.

Gli ADA sono stati rilevati raramente. Zanidatamab è classificato come una molecola a basso rischio di indurre una risposta immunitaria sulla base della valutazione dei fattori di rischio di immunogenicità e della bassa incidenza di ADA osservata fino a oggi negli studi clinici (rispettivamente 1,6% [3 su 183 partecipanti valutabili] e 1,2% [1 su 85 partecipanti valutabili] nello Studio 101 e nello Studio 203). Non è stata osservata alcuna evidenza di impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza, tuttavia i dati sono ancora limitati.

Elettrofisiologia cardiaca

La correlazione temporale tra le concentrazioni sieriche di zanidatamab e le misurazioni di $\Delta QTcF$ è stata valutata in base ai dati ottenuti durante il trattamento con zanidatamab nei partecipanti allo Studio 101. La serie di dati dell'analisi di C-QT ha incluso le misurazioni di QTcF in 179 partecipanti

su 192 arruolati nello Studio 101. Zanidatamab non ha effetto sull'intervallo QTc e non è stata osservata alcuna correlazione tra l'esposizione a zanidatamab e la variazione dell'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Ziihera è stata valutata nella Coorte 1 (N=62) dello studio ZWI-ZW25-203 (Studio 203), una sperimentazione multicentrica in aperto a braccio singolo condotta in pazienti con cancro delle vie biliari localmente avanzato non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto almeno un regime chemioterapico sistemico precedente contenente gemcitabina per la malattia avanzata e che hanno mostrato progressione della malattia dopo la terapia precedente più recente o hanno sviluppato intolleranza alla terapia precedente più recente e il cui tumore è risultato HER2-positivo (IHC 3+).

I pazienti hanno ricevuto Ziihera ogni 2 settimane a una dose di 20 mg/kg per via endovenosa. È stato somministrato fino alla progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I principali endpoint di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva confermata (cORR) e la durata della risposta (DoR), determinati mediante revisione centrale indipendente (ICR) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi), v1.1.

L'età mediana era di 64 anni (intervallo: da 38 a 79 anni), il 47% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni, il 55% era costituito da soggetti di sesso femminile, il 61% da soggetti asiatici e il 31% da soggetti caucasici. Tutti i pazienti presentavano al basale un performance status secondo l'ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) di 0 (32%) o 1 (68%).

Il 53% dei pazienti era affetto da cancro della colecisti, il 27% da colangiocarcinoma intraepatico e il 19% da colangiocarcinoma extraepatico. Il 40% dei pazienti era già stato trattato con più di una linea precedente di terapia per la malattia metastatica o localmente avanzata. I trattamenti precedenti più comuni, diversi dalla gemcitabina, hanno incluso: cisplatino (76%), oxaliplatino (16%), 5-fluorouracile (39%) e inibitore PD-1 o PD-L1 (26%). La sopravvivenza complessiva (OS) mediana nella popolazione IHC3+ è stata di 18,1 mesi (IC al 95%: 12,2; 22,9). La durata mediana del follow-up dello studio nella popolazione IHC3+ è stata di 34,0 mesi.

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6. Risultati di efficacia nello Studio 203

Parametro di efficacia*	N=62
Tasso di risposta obiettiva confermata (cORR)	
n	32
% (IC al 95%)	51,6 (38,6; 64,5)
Risposta completa, n (%)	3 (4,8)
Risposta parziale, n (%)	29 (46,8)
Durata della risposta (DOR)	N=32
Mediana †, mesi (IC al 95%)	14,9 (7,4; 24,0)

*Valutata mediante revisione centrale indipendente

†Basata su una stima di Kaplan-Meier

LPLV = ultima visita dell'ultimo paziente 11 luglio 2024

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ziihera in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per cancro delle vie biliari (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di zanidatamab ha mostrato un andamento non lineare, con una clearance (CL) più rapida a dosi basse comprese tra 5 e 30 mg/kg. Dopo la prima dose, la media geometrica della C_{max} di zanidatamab era proporzionale alla dose con dosi crescenti, mentre l'esposizione sistemica totale ($AUC_{0-\infty}$) era più che proporzionale alla dose con dosi crescenti. La media geometrica degli indici di accumulo basati sulla C_{trough} allo stato stazionario era di circa 2,7 per il livello di dose di 20 mg/kg di zanidatamab una volta ogni 2 settimane. L'esposizione di zanidatamab e i parametri farmacocinetici osservati dopo la prima somministrazione nel primo ciclo e dopo lo stato stazionario, in base allo schema di campionamento disponibile, sono descritti nella Tabella 7.

La farmacocinetica di zanidatamab dopo l'infusione endovenosa in partecipanti con forme di cancro che esprimono HER2 è stata valutata in un'analisi di un modello farmacocinetico di popolazione in cui sono stati inclusi 279 partecipanti. Sulla base dell'analisi PopPK è stato previsto che i partecipanti con BTC presentassero una CL tipica di 0,0115 L/ora, un V_c tipico di 3,51 L, un V_p tipico di 3,95 L e un $t_{1/2}$ stimato di circa 21 giorni. In base al $t_{1/2}$ stimato, sarebbero necessari circa 3,5 mesi (ovvero 5 emivite) per raggiungere lo stato stazionario dopo la somministrazione di più dosi di zanidatamab.

Tabella 7. Studio 203: parametri farmacocinetici (media geometrica [coefficiente di variazione percentuale]) di zanidatamab dopo la prima somministrazione di zanidatamab a una dose di 20 mg/kg Q2W nel ciclo 1 e dopo lo stato stazionario in pazienti con BTC

Ciclo	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (giorni*µg/mL)
Ciclo 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Ciclo 4 o successivi (stato stazionario) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Abbreviazioni: $AUC_{0-\tau}$ = area sotto la curva durante l'intervallo di somministrazione; C_{max} = concentrazione massima; C_{trough} = concentrazione minima; Q2W = una volta ogni 2 settimane

Nota: Ciclo 1 e Ciclo 4 sono detti rispettivamente "prima dose" e "stato stazionario"; questi termini sono intercambiabili.

Assorbimento

Ziihera viene somministrato mediante infusione endovenosa.

Distribuzione

Dopo la somministrazione per via endovenosa, zanidatamab subisce l'eliminazione bifasica dalla circolazione. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, è stato previsto che i partecipanti con BTC caratterizzato da amplificazione di HER2 presentassero un V_c tipico di 3,51 L e un V_p tipico di 3,95 L.

Eliminazione

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, è stato previsto che i partecipanti con BTC presentassero una CL tipica di 0,0115 L/ora e un $t_{1/2}$ stimato di circa 21 giorni per zanidatamab somministrato a una dose di 20 mg/kg una volta ogni 2 settimane allo stato stazionario.

Popolazioni speciali

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zanidatamab per quanto riguarda età (da 24 a 88 anni), sesso, etnia (caucasica, nera, asiatica) e peso corporeo (da 35,4 kg a 128 kg).

Compromissione renale

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zanidatamab per quanto riguarda la compromissione renale lieve e moderata (eGFR da 30 a 89 mL/min stimata mediante l'equazione CKD-EPI). La farmacocinetica di zanidatamab nei pazienti con compromissione renale grave e malattia renale in stadio terminale, sottoposti o meno a emodialisi non è nota. Tuttavia, poiché gli

anticorpi monoclonali IgG non vengono escreti principalmente per via renale, non si prevede una variazione della funzionalità renale tale da influenzare l'esposizione di zanidatamab.

Compromissione epatica

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di zanidatamab per quanto riguarda la compromissione epatica lieve (bilirubina totale $\leq$ limite superiore della norma (ULN) e AST $>$ ULN o bilirubina totale tra 1 e 1,5 volte l'ULN e qualsiasi AST). La farmacocinetica di zanidatamab nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale da $>1,5$ a ≤ 3 ULN e qualsiasi AST) o grave (bilirubina totale >3 ULN e qualsiasi AST) non è nota. Tuttavia, poiché gli anticorpi monoclonali IgG non vengono escreti principalmente per via epatica, non si prevede una variazione della funzionalità epatica tale da influenzare l'esposizione di zanidatamab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno di zanidatamab.

Genotossicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno di zanidatamab.

Tossicità a dosi ripetute

Zanidatamab è stato generalmente ben tollerato in uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 13 settimane in scimmie cynomolgus trattate una volta alla settimana (per via endovenosa) a livelli di dose che hanno determinato margini di esposizione fino ad almeno 10 volte l'esposizione nei pazienti umani. A un'esposizione clinicamente rilevante, sono state osservate feci molli o acquose correlate al trattamento, non gravi, transitorie e non dipendenti dalla dose. In alcuni animali, ma non in tutti, le feci molli o acquose erano correlate a variazioni non gravi dei livelli di azoto ureico ematico (BUN) e di albumina ematica. Dal giorno 22, il BUN risultava generalmente aumentato (fino al 45%) e i livelli di albumina tendevano a risultare diminuiti (fino al 12%) durante l'intera fase di somministrazione. Tuttavia, questi valori non erano correlati alla dose e sono rimasti entro intervalli di controllo anamnestici.

Tossicità dello sviluppo e riproduttiva

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo con zanidatamab.

Tuttavia, è stato osservato che gli anticorpi che si legano a HER2 causano tossicità embrio-fetale grave.

Non sono stati effettuati studi di fertilità con zanidatamab. In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 13 settimane in scimmie cynomolgus trattate una volta alla settimana (per via endovenosa) a livelli di dose che hanno determinato margini di esposizione fino ad almeno 10 volte l'esposizione nei pazienti umani, zanidatamab non ha causato effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili in base a una valutazione dei pesi degli organi e dell'istopatologia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20 (E432)

Succinato disodico

Acido succinico (E363)

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione ricostituita è stata dimostrata fino a 6 ore a temperatura ambiente (18 °C – 24 °C) e fino a 24 ore a 2 °C – 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 4 ore a temperatura ambiente (18 °C – 24 °C) o in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita è stata dimostrata fino a 24 ore a temperatura ambiente (18 °C – 24 °C) e a 2 °C – 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 12 ore a temperatura ambiente (18 °C – 24 °C) o le 24 ore in frigorifero a 2 °C – 8 °C. I tempi di conservazione decorrono dal momento della ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del prodotto, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I da 20 mL con tappo in clorobutile e capsula di chiusura a strappo.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino o 2 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ziihera deve essere ricostituito con acqua sterile per preparazioni iniettabili e successivamente diluito con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o 5% di glucosio per infusione.

Per la ricostituzione e la diluizione di Ziihera si deve utilizzare una tecnica asettica.

Ricostituzione

- Calcolare la dose raccomandata di Ziihera in base al peso del paziente per determinare il numero di flaconcini necessari.
- Estrarre il/i flaconcino/i dal frigorifero e attendere che raggiunga/raggiungano la temperatura ambiente.
- Ricostituire ogni flaconcino con 5,7 mL di acqua sterile per preparazioni iniettabili per ottenere una concentrazione di 50 mg/mL in un volume estraibile di 6 mL.

- Ruotare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare. La ricostituzione dovrebbe essere effettuata in non più di 10 minuti.
- Lasciare riposare il flaconcino ricostituito per permettere la dissipazione delle bolle d'aria.
- Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per individuare eventuale particolato o alterazione del colore. Il prodotto ricostituito deve essere una soluzione da incolore a giallo chiaro, da limpida a leggermente opalescente, essenzialmente priva di particelle. Se si osserva alterazione del colore o presenza di particolato, smaltire il flaconcino ricostituito.

Diluzione

- Aspirare da ogni flaconcino il volume necessario per la dose calcolata.
- Aggiungere lentamente il volume necessario per la dose in una sacca da infusione di dimensioni adeguate contenente soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o glucosio per infusione al 5%. La concentrazione finale della soluzione diluita deve essere compresa tra 0,4 mg/mL e 6 mg/mL.
- Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. Non agitare.
- La soluzione per infusione deve essere una soluzione limpida, incolore, senza particelle visibili. Se si osserva presenza di particolato o alterazione del colore, smaltire la soluzione.
- È stata dimostrata la compatibilità tra la soluzione diluita di Ziihera e i materiali per somministrazione endovenosa indicati di seguito:
 - Sacca per somministrazione endovenosa: polivinilcloruro (PVC), poliolefina (PO), etilene vinil acetato (EVA), polipropilene (PP) e copolimero etilene-propilene.
 - Set per infusione: polivinilcloruro/ bis (2-etilessil) ftalato (PVC/DEHP), poliuretano (PUR), acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS) rivestito di polietilene (PE).
 - Filtri in linea: filtro per soluzione in polietersulfone (PES), filtro dell'aria in fluoruro di polivinilidene (PVDF).
 - Dispositivi di trasferimento a sistema chiuso: acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), copolimero acrilico, policarbonato (PC), poliisoprene (PI), poliestere polipropilene (PP), politetrafluoroetilene (PTFE), silicone e acciaio inossidabile (SS).

Somministrazione

- Somministrare Ziihera mediante infusione endovenosa con un filtro da 0,2 o 0,22 micron.
- Non co-somministrare Ziihera e altri medicinali endovenosi contemporaneamente nella stessa linea endovenosa.

Smaltimento

I flaconcini di Ziihera sono esclusivamente monouso.

Smaltire la parte di soluzione ricostituita che rimane inutilizzata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
 ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-
 AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo

del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati contemporaneamente.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per confermare l'efficacia e la sicurezza di zanidatamab nel trattamento di adulti con cancro delle vie biliari HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico, già trattato con almeno una linea precedente di terapia sistemica, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio clinico randomizzato in aperto di fase III tuttora in corso JZP598-302 per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di zanidatamab più terapia standard rispetto alla sola terapia standard per il cancro avanzato delle vie biliari HER2-positivo.	30 settembre 2029

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ziihera 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
zanidatamab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 300 mg di zanidatamab.

Dopo ricostituzione, un flaconcino da 6 mL di soluzione contiene 50 mg/mL di zanidatamab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: polisorbato 20 (E432), succinato disodico, acido succinico (E363), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino

2 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ziihera 300 mg polvere per concentrato
zanidatamab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso e.v. dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ziihera 300 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione zanidatamab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ziihera e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ziihera
3. Come le verrà somministrato Ziihera
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ziihera
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ziihera e a cosa serve

Come agisce Ziihera

Ziihera è un medicinale che contiene il principio attivo zanidatamab. Zanidatamab è un anticorpo bispecifico che si lega a una proteina o antigeni specifici sulle cellule tumorali. Riconosce e si lega a una proteina chiamata recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2). L'HER2 si trova in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando zanidatamab si lega a HER2 sulle cellule tumorali, ne rallenta o arresta la crescita e può ucciderle.

A cosa serve Ziihera

Ziihera viene usato in adulti affetti da cancro delle vie biliari, un cancro delle strutture che conservano e trasportano la bile. È usato quando il cancro:

- presenta sulla sua superficie livelli elevati di proteina HER2 (anche noto come 'HER2 positivo');
- non può essere asportato chirurgicamente (non resecabile) e si è diffuso ai tessuti circostanti (localmente avanzato) o ad altre parti del corpo (metastatizzato); e
- si è ripresentato o è peggiorato dopo il trattamento chemioterapico precedente.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ziihera

Ziihera non le deve essere somministrato

- Se è allergico a zanidatamab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro di essere allergico, si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Ziihera.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Ziihera, o durante il trattamento, se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi prima o durante il trattamento con Ziihera:

- sensazione di mancanza di respiro,
- tosse,
- sensazione di stanchezza,
- gonfiore delle caviglie o delle gambe,
- battito cardiaco irregolare,
- improvviso aumento di peso,
- sensazione di capogiro o
- perdita di coscienza.

Questi potrebbero essere sintomi di una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, una condizione in cui il cuore non riesce a pompare il sangue in modo sufficientemente efficace. Prima di iniziare il trattamento con Ziihera, il medico le controllerà la funzionalità cardiaca. Per ulteriori informazioni sui segni di problemi cardiaci a cui prestare attenzione, vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati gravi".

Reazioni all'infusione

Ziihera viene somministrato con una flebo in una vena (infusione endovenosa). Possono verificarsi reazioni all'infusione. Se necessario, il medico o l'infermiere la monitoreranno per individuare eventuali effetti indesiderati durante e dopo l'infusione. In caso di reazione grave, il medico potrebbe interrompere il trattamento con Ziihera. Per ulteriori informazioni sulle reazioni all'infusione a cui prestare attenzione durante e dopo l'infusione, vedere paragrafo 4 "Effetti indesiderati gravi".

Bambini e adolescenti

Ziihera non è raccomandato nei bambini o negli adolescenti. Non è stato valutato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ziihera

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico o l'infermiere prima di iniziare il trattamento se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Ziihera potrebbe essere dannoso per il feto. Il medico la informerà dei rischi per il bambino associati all'assunzione di Ziihera durante la gravidanza o l'allattamento. Se lei è in grado di iniziare una gravidanza, dovete usare un metodo contraccettivo (di controllo delle nascite) efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Ziihera. Chieda al medico quali sono i metodi contraccettivi migliori per lei. Informi immediatamente il medico se inizia una gravidanza durante il trattamento con Ziihera o nei 4 mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Non è noto se Ziihera passi nel latte materno. Chieda al medico se può allattare durante il trattamento con Ziihera e nei 4 mesi successivi al trattamento, poiché potrebbe essere dannoso per il bambino. Il medico soppeserà i benefici dell'allattamento per il bambino con i benefici per lei del trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo la somministrazione di Ziihera potrebbe avvertire una sensazione di stanchezza. In tal caso, non guidi e non utilizzi utensili o macchinari.

Ziihera contiene sodio

Ziihera contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Ziihera contiene polisorbato 20

Ziihera contiene 0,63 mg di polisorbato 20 in ogni flaconcino, equivalenti a 0,105 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come le verrà somministrato Ziihera

Ziihera le può essere somministrato da un medico o da un infermiere in un ospedale o in un ambulatorio.

- Viene somministrato con una flebo in una vena (infusione endovenosa) una volta ogni due settimane.
- La quantità di medicinale somministrato dipende dal suo peso e sarà calcolata dal medico.
- La durata dell’infusione potrebbe essere diversa tra la prima dose e quelle successive, a seconda della sua tollerabilità alle infusioni.
- Il numero di infusioni che le verranno somministrate dipenderà:
 - dalla risposta della malattia al trattamento,
 - da quanto bene lei tolleri il trattamento.
- Prima di ogni infusione, il medico/l’infermiere potrebbe somministrare dei medicinali per prevenire le reazioni all’infusione. Questi possono includere antistaminici (medicinali per ridurre le reazioni allergiche), corticosteroidi (medicinali per trattare il dolore e l’infiammazione) e antipiretici (medicinali per ridurre la febbre) e le saranno somministrati 30-60 minuti prima della somministrazione dell’infusione.

Se salta un appuntamento

Se dimentica o salta l’appuntamento in cui le deve essere somministrato Ziihera, ne fissi un altro con il medico o l’infermiere il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Ziihera

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. È importante che le vengano somministrate tutte le infusioni raccomandate dal personale curante.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, informi il medico.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico o l’infermiere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni all’infusione. Le reazioni possono essere lievi o più gravi. I sintomi possono includere sensazione di star male (nausea), febbre, brividi, sensazione di stanchezza, mal di testa, perdita di appetito, dolori articolari e muscolari e vampate di calore.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Frazione di eiezione ridotta. Questo medicinale può causare problemi cardiaci che riducono la capacità del cuore di pompare il sangue. I sintomi includono sensazione di mancanza di respiro,

tosse, sensazione di stanchezza, gonfiore delle caviglie o delle gambe, battito cardiaco irregolare, improvviso aumento di peso, sensazione di capogiro o perdita di coscienza.

Altri effetti indesiderati

La frequenza e la gravità degli effetti indesiderati possono variare a seconda della dose somministrata. Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti, si rivolga al medico o all'infermiere:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- dolore alla pancia (addominale)
- sensazione di star male (nausea)
- vomito
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- appetito ridotto
- eruzione cutanea
- bassi livelli di globuli rossi (anemia) evidenziati dagli esami del sangue
- funzionalità anormale del fegato evidenziata dagli esami del sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sintomi al torace, come tosse secca o respiro corto (polmonite)

Se dopo il trattamento con Ziihera si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati indicati sopra, deve rivolgersi immediatamente al medico e informarlo che è in trattamento con Ziihera.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ziihera

Ziihera verrà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o nell'ambulatorio in cui le viene somministrato il trattamento. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi Ziihera dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
- La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente dopo la preparazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico. Il farmacista eliminerà i medicinali che lei non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ziihera

- Il principio attivo è zanidatamab.
- Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 300 mg di zanidatamab. Dopo ricostituzione, un flaconcino da 6 mL di soluzione contiene 50 mg/mL di zanidatamab.
- Gli altri componenti sono polisorbato 20 (E432), succinato disodico, acido succinico (E363), saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Ziihera e contenuto della confezione

Ziihera è una polvere bianca liofilizzata fornita in un flaconcino di vetro con un tappo e una capsula di chiusura a strappo.

Una scatola contiene 1 o 2 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).