

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziihera 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių flakone yra 300 mg zanidatamabo.

Viename paruošto tirpalo flakone yra 50 mg/ml zanidatamabo.

Zanidatamabas yra humanizuotas (IgG1) bispecifinis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltas liofilizatas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ziihera monoterapija skirta suaugusiųjų, sergančių neoperabiliu lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu HER2 teigiamu (IHC3+) tulžies takų vėžiu (TTV), kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena ankstesnės eilės sisteminė terapija, gydymui (biožymenimis pagrįsti pacientų atrankos kriterijai pateikiami 4.2 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Ziihera būtinai turi pradėti gydytojas, turintis tulžies takų vėžiu sergančių pacientų diagnozavimo ir gydymo patirties. Jį būtinai turi sulašinti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, turintis atitinkamą gaivinimo įrangą.

Pacientų atranka

Pacientams, gydomiems Ziihera nuo TTV, turi būti dokumentais patvirtintas HER2 teigiamas navikas, apibrėžiamas kaip 3 + balų pagal imunohistocheminį (IHC) vertinimą, atliktą CE ženklų pažymėtu atitinkamos paskirties *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos prietaisais. Jei CE ženklų pažymėtas IVD neprieinamas, reikia naudoti alternatyvų validuotą testą.

Dozavimas

Rekomenduojama Ziihera dozė yra 20 mg/kg, suleidžiama intraveninės infuzijos būdu kas 2 savaites (kas 14 dienų), kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Infuzijos trukmė nurodyta 4 lentelėje.

Premedikacija

Iki kiekvienos infuzijos likus 30–60 minučių reikia skirti premedikaciją siekiant išvengti su infuzija susijusios galimos reakcijos. Į premedikaciją rekomenduojama įtraukti kortikosteroidą, antihistamininį vaistinį preparatą ir antipiretiką (žr. 4.4 skyrių).

Dozės keitimas esant kairiojo skilvelio disfunkcijai

Kairiojo skilvelio funkciją būtina įvertinti gydymo pradžioje ir reguliariais intervalais gydymo metu. Rekomendacijos dėl dozės keitimo sumažėjus kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai (KSIF) pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės keitimas esant kairiojo skilvelio disfunkcijai

Kairiojo skilvelio disfunkcija (žr. 4.4 skyrių)	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
	Absoliutusias KSIF sumažėjimas nuo pradinio lygio prieš gydymą ne mažesnis nei 16 % punktų	- Gydymą pertraukite bent 4 savaitėms. - Per 4 savaites dar kartą įvertinkite KSIF. - Jei KSIF grįžta į normalias ribas ir absoliutusias sumažėjimas nuo pradinio lygio neviršija 15 % punktų, gydymą atnaujinkite per 4–8 savaites. - Jeigu KSIF nepadidėja tiek, kad absoliutusias sumažėjimas neviršytų 15 % punktų, gydymą nutraukite visam laikui.
	Mažesnė nei 50 % KSIF vertė ir absoliutusias sumažėjimas nuo pradinio lygio prieš gydymą ne mažesnis nei 10 % punktų	

Dozės keitimas esant su infuzija susijusioms reakcijoms

Siekiant suvaldyti su infuzija susijusią reakciją (SISR) gali tekti sumažinti infuzijos greitį arba gydymą pertraukti ar nutraukti, kaip aprašyta 2 lentelėje.

2 lentelė. Dozės ir infuzijos trukmės keitimas pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms

Su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius)	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
	Lengvos (1 laipsnio)	- Sumažinkite infuzijos greitį 50 %. - Paskesnes infuzijas reikia pradėti tokiu sumažintu greičiu. - Paskesnių infuzijų greitį galima palaipsniui didinti iki prieš simptomams pasireiškiant buvusio greičio, jei toleruojama.
	Vidutinio sunkumo (2 laipsnio)	- Infuziją tuojau pat pristabdykite. - Gydykite taikydami tinkamą terapiją. - Kai simptomai išnyks, infuziją atnaujinkite ankstesnį greitį sumažinę 50 %. - Paskesnių infuzijų greitį galima palaipsniui didinti iki prieš simptomams pasireiškiant buvusio greičio, jei toleruojama.
	Sunkios (3 laipsnio)	- Infuziją tuojau pat pristabdykite. - Tuoju pat gydykite taikydami tinkamą terapiją. - Kai simptomai išnyks, kitą infuziją suplanuotu laiku atnaujinkite ankstesnį greitį sumažinę 50 %. - Jei 3 laipsnio simptomai pasikartoja, gydymą nutraukite visam laikui.

	Pavojingos gyvybei (4 laipsnio)	• Infuziją tuojau pat pristabdykite. • Tuoju pat gydykite taikydami tinkamą terapiją. • Infuziją nutraukite visam laikui.
--	------------------------------------	---

Dozės keitimas esant pneumonitui

Siekiant suvaldyti pneumonitą gali tekti gydymą nutraukti, kaip aprašyta 3 lentelėje.

3 lentelė. Dozės keitimas esant pneumonitui

Pneumonitas (žr. 4.4 skyrių).	Sunkumo laipsnis	Gydymo keitimas
	Patvirtintas ≥ 2 laipsnio	• Gydymą nutraukite visam laikui.

Praleista dozė

Jei pacientas praleidžia Ziihera dozę, suplanuotą dozę reikia sulašinti kuo greičiau. Infuzijų grafiką reikia pakoreguoti taip, kad tarp dozių būtų išlaikytas 2 savaitių intervalas.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo (pagal CKD-EPI apskaičiuotas aGFG nuo 30 iki 89 ml/min), dozės koreguoti nereikia. Zanidatamabas nebuvo įvertintas pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus, ir galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems netaikoma arba taikoma dializė. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad inkstų procesų įtaka zanidatamabo klirensui nedidelė, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama, nes ekspozicijos skirtumo nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas lengvas (bendrojo bilirubino kiekis neviršija viršutinės normos ribos (VNR) ir AST aktyvumas didesnis už VNR arba bendrojo bilirubino kiekis lygus VNR arba ją viršija 1,5 karto esant bet kokiam AST aktyvumui), dozės koreguoti nereikia. Zanidatamabas nebuvo įvertintas pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo daugiau nei 1,5 karto iki 3 kartų viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) arba sunkus (bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui). Tačiau atsižvelgiant į tai, kad kepenų procesų įtaka zanidatamabo klirensui nedidelė, pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama, nes ekspozicijos skirtumo nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

Senyvų pacientų populiacija

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Jaunesni nei 18 metų vaikai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Todėl zanidatamabo saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika šioje populiacijoje neištirti.

Vartojimo metodas

Ziihera skiriamas infuzijos į veną būdu. Jo negalima suleisti į veną greitai arba kaip greitos vienkartinės boluso injekcijos.

Galutinė praskiesto infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,4 iki 6 mg/ml zanidatamabo.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4 lentelė. Rekomenduojama infuzijos trukmė

Dozė	Infuzijos trukmė
Pirmoji ir antroji	120–150 minučių
Trečioji ir ketvirtoji	90 minučių, jei ankstesnės infuzijos buvo gerai toleruojamos
Paskesnės	60 minučių, jei ankstesnės infuzijos buvo gerai toleruojamos

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Toksiškumas embrionui ir vaisiui, nėštumas ir kontracepcija

Dėl jo veikimo mechanizmo, nėštumo metu vartojamas zanidatamabas gali pakenkti vaisiui. Pateikus rinkai kitus į HER2 nukreiptus antikūnus buvo gauta pranešimų apie juos vartojant nėštumo metu pasitaikiusius oligohidramniono atvejus, kurie pasireiškė plaučių hipoplazija, skeleto anomalijomis ir naujagimių mirtimi (žr. 4.6 skyrių).

Pacientėms reikia patarti vengti pastoti Ziihera vartojimo metu. Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti nėštumo testą siekiant įsitikinti, kad pacientė nėra nėščia.

Vaisingos pacientės moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Ziihera metu ir 4 mėnesius po paskutinės dozės (žr. 4.6 skyrių).

Kairiojo skilvelio disfunkcija

Buvo pranešta apie vartojant HER2 aktyvumą blokuojančius vaistinius preparatus, įskaitant zanidatamabą, pasireiškusių KSIF sumažėjimą. Prieš pradėdant gydyti Ziihera ir reguliariais intervalais gydymo metu reikia įvertinti KSIF atliekant echokardiogramą arba radioizotopinės ventrikulografijos (*angl. multigated acquisition, MUGA*) skenavimą, kad būtų galima įsitikinti, jog KSIF neperžengia normos ribų. Jei KSIF mažėja ir nepagerėjo arba atliekant paskesnę įvertinimą buvo nustatyta, kad jis dar labiau sumažėjo, Ziihera vartojimą reikia nutraukti pagal 1 lentelėje pateikiamas rekomendacijas (žr. 4.2 skyrių).

Zanidatamabas nebuvo tirtas pacientams, kurių KSIF vertė prieš gydymą buvo < 50 %; kurie anksčiau per 6 mėnesius buvo patyrę miokardo infarktą arba sirgo nestabiliąja krūtinės angina; kuriems buvo nustatyta miokardo infarktui būdinga troponino koncentracija arba kliniškai reikšminga širdies liga, pvz., skilvelinė aritmija, dėl kurios reikėjo skirti gydymą, nekontroliuojama hipertenzija arba bet koks anksčiau patirtas simptominis stazinis širdies nepakankamumas (SŠN).

Su infuzija susijusios reakcijos

Ziihera gali sukelti su infuzija susijusių reakcijų (SISR) (žr. 4.8 skyrių). Reikia skirti premedikaciją prieš kiekvieną dozę SISR rizikai sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Infuzijos metu ir, jei yra klinikinių indikacijų, infuziją užbaigus pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia SISR požymių ir simptomų. Visuomet reikia šalia turėti tinkamą neatidėliotinos pagalbos vaistinį preparatą bei įrangą tokioms su infuzija susijusioms reakcijoms gydyti ir jas reikia valdyti vadovaujantis 2 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Pneumonitas

Buvo pranešta apie vartojant HER2 aktyvumą blokuojančius vaistinius preparatus, įskaitant Ziihera, pasireiškusių pneumonitą. Klinikinių tyrimų metu apie pneumonitą buvo pranešta 0,4 % iš 233 pacientų, kuriems į veną buvo sulašinta monoterapijai skiriamo Ziihera 20 mg/kg dozė. Pacientus

reikia stebėti, ar nepasireiškia pneumonito požymių ir simptomų. Patvirtinus ≥ 2 laipsnio pneumonitą, gydymą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Polisorbatas 20

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 0,63 mg polisorbato 20, o tai atitinka 0,105 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių galimos zanidatamabo sąveikos su kitais vaistiniais preparatais vertinimo klinikinių tyrimų neatlikta. Zanidatamabas yra antikūnas, kuris neturėtų turėti įtakos citochromo P450 fermentams. Be to, nėra žinoma, kad zanidatamabas būtų nukreiptas į mechanizmus, susijusius su uždegimą skatinančiais citokinais, ar bet koki mechanizmą, susijusį su uždegimą skatinančiais citokinais, kurie gali turėti įtakos kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Ziihera vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą siekiant įsitikinti, kad pacientė nėra nėščia.

Dėl jo veikimo mechanizmo, nėštumo metu vartojamas zanidatamabas gali pakenkti embrionui ir vaisiui. Pacientės moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Ziihera metu ir 4 mėnesius po paskutinės dozės.

Nėštumas

Dėl jo veikimo mechanizmo, nėštumo metu vartojamas zanidatamabas gali pakenkti vaisiui. Su žmonėmis ar gyvūnais atliktų tyrimų duomenų apie nėštumo metu vartojamo zanidatamabo poveikį nėra. Pateikus rinkai kitus į HER2 nukreiptus antikūnus buvo gauta pranešimų apie juos vartojant nėštumo metu pasitaikiusius oligohidramniono atvejus, kurie pasireiškė plaučių hipoplazija, skeleto anomalijomis ir naujagimių mirtimi. Ziihera nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Pacientes reikia įspėti apie galimą riziką vaisiui.

Moteris, kurios Ziihera vartojo nėštumo metu arba per 4 mėnesius prieš pastodamos, reikia stebėti, ar nepasireiškia oligohidramnionas. Oligohidramniono atveju reikia atlikti vaisiaus tyrimus, atitinkančius esamą nėštumo trukmę ir vietinius gydymo standartus.

Žindymas

Nežinoma, ar zanidatamabo išsiskiria į gydomų moterų pieną, arba koks yra jo poveikis žindomiems vaikams ar pieno gamybai.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Ziihera Taip pat reikia atsižvelgti į 4 mėnesių pašalinimo iš organizmo laikotarpį (žr. 5.2 skyrių).

Vaisingumas

Zanidatamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zanidatamabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Buvo gauta pranešimų apie vartojant Ziihera pasireiškusių nuovargį. Todėl pacientams reikia patarti imtis atsargumo priemonių vairuojant ar valdant mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jungtinės Ziihera saugumo populiacijos duomenys pagrįsti ekspozicija 233 pacientams, kuriems į veną buvo sulašinta monoterapijai skiriamo Ziihera 20 mg/kg dozė atliekant du vienos grupės tyrimus. Tarp 233 Ziihera gydytų pacientų 39 % vaistinių preparatą vartojo 6 mėnesius ar ilgiau, o 17 % – ilgiau nei vienus metus.

Remiantis bendrais duomenimis, sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos 8,2 % pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (1,7 %) ir nuovargis (1,3 %).

Remiantis bendrais duomenimis, dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (48,5 %), su infuzija susijusi reakcija (30,5 %), nuovargis (26,2 %), anemija (21,9 %) ir išbėrimas (21,5 %).

Ziihera saugumas TTV sergantiems suaugusiems pacientams (N = 87) buvo įvertintas atliekant atvirąjį kelių grupių daugiacentrį tyrimą 203.

Tyrimo 203 (N = 87) sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 16,1 % pacientų. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (2,3 %), nuovargis (2,3 %) ir padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (2,3 %).

Tyrimo 203 (N = 87) dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (46 %), su infuzija susijusi reakcija (33,3 %), pilvo skausmas (26,4 %), anemija (25,3 %) ir nuovargis (24,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, nepageidaujamų reakcijų dažnis pagrįstas 233 pacientams, vartojusiems monoterapijai skiriamo Ziihera 20 mg/kg dozė į veną atliekant du vienos grupės tyrimus, nustatytų nepageidaujamų reiškinių dėl bet kokios priežasties dažniu.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta jungtinės saugumo populiacijos pacientams, kuriems buvo skiriama Ziihera monoterapija (N = 233)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
Širdies sutrikimai	Dažnas	Sumažėjusi išstūmimo frakcija*
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas*
		Pilvo skausmas ^a
		Pykinimas
		Vėmimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas*
		Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išbėrimas ^b
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis ^c
Sužalojimai, apsinaudojimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažnas	Su infuzija susijusi reakcija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Pneumonitas

^a Pilvo skausmas apima pilvo skausmą ir viršutinės pilvo dalies skausmą

^b Išbėrimas apima į spuogus panašų dermatitą, išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą ir dilgėlinę.

^c Nuovargis apima asteniją, nuovargį ir negalavimą.

*Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų jungtinėje saugumo populiacijoje (N = 233) aprašymas

Viduriavimas

Buvo pranešta, kad viduriavimas pasireiškė 48,5 % Ziihera gydytų pacientų. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams buvo 5,2 %, o 4 ir 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 10 dienų, o laiko iki išnykimo mediana buvo 3 dienos. Dėl viduriavimo Ziihera dozę teko sumažinti 1,3 %, o pristabdyti ar atidėti 2,6 % pacientų. Atvejų, kai dėl viduriavimo gydymą būtų tekę nutraukti, nepasitaikė.

Su infuzija susijusios reakcijos

Buvo pranešta, kad su infuzija susijusios reakcijos (SISR) pasireiškė 30,5 % Ziihera gydytų pacientų. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams buvo 0,4 %, o 4 ir 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 1 diena ir laiko iki išnykimo mediana buvo 1 diena. Dėl SISR Ziihera infuziją teko pertraukti 25,3 %, o nutraukti 0,4 % pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Anemija

Buvo pranešta, kad anemija pasireiškė 21,9 % Ziihera gydytų pacientų. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams buvo 9,9 %, 4 laipsnio – 0,4 %, o 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 42 dienos, o laiko iki išnykimo mediana buvo 14 dienų. Ziihera infuziją teko pristabdyti ar atidėti 0,4 % pacientų. Dėl anemijos jokių kitų su Ziihera susijusių veiksmų nebuvo imtasi.

ALT aktyvumo padidėjimas

Buvo pranešta, kad ALT aktyvumo padidėjimas pasireiškė 12,4 % Ziihera gydytų pacientų. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams buvo 1,7 %, 4 laipsnio – 0,4 %, o 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 78 dienos, o laiko iki išnykimo mediana buvo 16 dienų. Ziihera infuziją teko pristabdyti ar atidėti 7 pacientams (3 %). Dėl ALT aktyvumo padidėjimo jokių kitų su Ziihera susijusių veiksmų nebuvo imtasi.

AST aktyvumo padidėjimas

Buvo pranešta, kad AST aktyvumo padidėjimas pasireiškė 11,6 % Ziihera gydytų pacientų. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams buvo 1,3 %, 4 laipsnio – 0,9 %, o 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 87 dienos, o laiko iki išnykimo mediana buvo 15 dienų. Ziihera dozę teko pristabdyti ar atidėti 6 pacientams (2,6 %). Dėl AST aktyvumo padidėjimo jokių kitų su Ziihera susijusių veiksmų nebuvo imtasi.

Kairiojo skilvelio disfunkcija

Buvo pranešta apie vartojant HER2 aktyvumą blokuojančius vaistinius preparatus, įskaitant Ziihera, pasireiškusių KSIF sumažėjimą. Dešimčiai pacientų (4,3 %) buvo pastebėta dvilyka KSIF sumažėjimo reiškinių; vienas iš šių reiškinių buvo laikomas sunkiu. Praneštų 3 laipsnio reiškinių dažnis pacientams

buvo 1,3 %, o 4 ir 5 laipsnio reiškinių nebuvo pastebėta. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 171 diena, o laiko iki išnykimo mediana buvo 27 dienos. Ziihera dozę teko sumažinti 1 pacientui (0,4 %), pristabdyti ar atidėti 5 pacientams (2,1 %) ir nutraukti 2 pacientams (0,9 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia toleruojama zanidatamabo dozė nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu didžiausia tirta dozė buvo 30 mg/kg. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių arba simptomų, ir prireikus pradėti reikiamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, HER2 (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2) inhibitoriai, ATC kodas – L01FD07

Veikimo mechanizmas

Zanidatamabas yra dvigubas į HER2 nukreiptas bispecifinis antikūnas, kuris vienu metu sujungia 2 ir 4 ekstraląstelinius domenų ant atskirų HER2 monomerų (transjungimas). Zanidatamabui prisijungus prie HER2 įvyksta internalizacija, dėl kurios sumažėja receptorių kiekis ląstelės paviršiuje.

Zanidatamabas sukelia nuo komplemento priklausomą citotoksiškumą (*angl. complement-dependent cytotoxicity, CDC*), nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą (*angl. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (*angl. antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP*). Šie mechanizmai slopina naviko augimą ir sukelia naviko ląstelių žūtį.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinį preparatą aptikimo dažnis labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo. Dėl tyrimų metodų skirtumų negalima tinkamai palyginti antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP) dažnio toliau aprašytuose tyrimuose su APVP dažnumu kituose tyrimuose.

APVP buvo aptinkama retai. Remiantis imunogeniškumo rizikos veiksnių įvertinimu ir tuo, kad iki šiol atliktuose klinikiniuose tyrimuose APVP buvo aptinkama retai (1,6 % [3 iš 183 dalyvių, kuriuos buvo galima įvertinti] ir 1,2 % [1 iš 85 dalyvių, kuriuos buvo galima įvertinti] atitinkamai tyrimuose 101 ir 203), laikoma, kad imuninio atsako į zanidatamabo molekulę rizika yra maža. APVP poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui įrodymų nepastebėta, tačiau duomenų vis dar yra nedaug.

Elektrofiziologiniai širdies tyrimai

Ryšys tarp pagal laiką suderintos zanidatamabo koncentracijos serume ir $\Delta QTcF$ matavimų buvo įvertintas remiantis duomenimis, gautais zanidatamabu gydant į tyrimą 101 įtrauktus dalyvius. C-QT analizės duomenų rinkinys apėmė 179 iš 192 dalyvių, kurie buvo įtraukti į tyrimą 101, QTcF matavimus. Zanidatamabas neturi jokio poveikio QTc intervalui ir nebuvo ryšio tarp zanidatamabo ekspozicijos ir QTc intervalo pokyčio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ziihera veiksmingumas buvo įvertintas su 1 grupe (N = 62) daugiacentriame atvirajame vienos grupės tyrime ZWI-ZW25-203 (tyrime 203), kuriame dalyvavo lokaliai išplitusiu neoperabiliu arba metastazavusiu tulžies takų vėžiu sergantys pacientai, kuriems anksčiau išplitusiai ligai gydyti buvo

taikomas bent vienas sisteminės chemoterapijos gemcitabinu režimas ir kuriems po gydymo liga progresavo arba kurie paskutinės ankstesnės terapijos nebegalėjo toleruoti, o naviko HER2 tyrimo rezultatas buvo teigiamas (IHC 3+).

Pacientams buvo kas 2 savaites į veną lašinama Zihera 20 mg/kg dozė. Ji buvo skiriama, kol liga ėmė progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo patvirtinto objektyvaus atsako dažnis (pOAD) ir atsako trukmė (AT), nustatyti atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą (NCP) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (*angl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST v1.1*).

Amžiaus mediana buvo 64 metai (intervalas: nuo 38 iki 79 metų), 47 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni; 55 % buvo moterys; 61 % buvo azijiečiai, 31 % buvo baltaodžiai. Visų pacientų funkcinės būklės įvertinimas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (*angl. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę tyrimo pradžioje buvo 0 (32 %) arba 1 (68 %).

Penkiasdešimt trims procentams pacientų buvo nustatytas tulžies pūslės vėžys, 27 % – intrahepatinė cholangiokarcinoma ir 19 % – ekstrahepatinė cholangiokarcinoma. Keturiasdešimčiai procentų pacientų anksčiau buvo taikyta daugiau nei vienos ankstesnės eilės terapija metastazavusiai arba lokaliai išplitusiai ligai gydyti. Be gemcitabino, anksčiau dažniausiai buvo taikomas gydymas: cisplatina (76 %), oksaliplatina (16 %), 5-fluoruracilu (39 %) ir PD-1 arba PD-L1 inhibitoriumi (26 %). Bendrojo išgyvenamumo (BI) mediana IHC3+ populiacijoje buvo 18,1 mėnesio (95 % PI: 12,2; 22,9). Tyrimo IHC3+ populiacijos stebėjimo trukmės mediana buvo 34,0 mėnesiai.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai tyrime 203

Veiksmingumo parametras*	N = 62
Patvirtinto objektyvaus atsako dažnis (pOAD)	
n	32
% (95 % PI)	51,6 (38,6; 64,5)
Visiškas atsakas, n (%)	3 (4,8)
Dalinis atsakas, n (%)	29 (46,8)
Atsako trukmė (AT)	N = 32
Mediana †, mėnesiai (95 % PI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Įvertinta atlikus nepriklausomą centrinę peržiūrą

†Pagal Kaplano-Mejerio įvertį

PPPV = paskutinio paciento paskutinis vizitas 2024 m. liepos 11 d.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Zihera tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis tulžies takų vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir, prireikus, atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zanidatamabo FK pasižymėjo nelinijine kinetika ir greitesniu klirensu (KL) skiriant mažas nuo 5 iki 30 mg/kg dozes. Po pirmosios dozės zanidatamabo C_{max} geometrinis vidurkis buvo proporcingas dozei didinant dozes, o bendra sisteminė ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) buvo didesnė nei proporcinga dozei didinant dozes. C_{trough} esant pusiausvyrinei apykaitai pagrįstų kaupimosi rodiklių geometrinis vidurkis buvo apytikriai 2,7, kai 20 mg/kg zanidatamabo dozė buvo skiriama kartą kas 2 savaites. Po pirmosios dozės pastebėti zanidatamabo ekspozicijos ir FK parametrai pirmojo gydymo ciklo metu esant

pusiausvyrinei apykaitai, pagrįsti turimu imties planu, aprašyti 7 lentelėje.

Zanidatamabo farmakokinetika HER2 ekspresuojančiu vėžiu sergantiems dalyviams atlikus intraveninę infuziją buvo įvertinta atliekant 279 dalyvių populiacijos farmakokinetikos modelio analizę. Remiantis populiacijos FK analize buvo prognozuojama, kad TTV sergančių dalyvių tipinė KL vertė bus 0,0115 l/h, tipinė Vc vertė – 3,51 l, tipinė Vp vertė – 3,95 l ir apskaičiuotas $t_{1/2}$ – maždaug 21 diena. Remiantis apskaičiuotu $t_{1/2}$, pusiausvyrinei apykaitai nusistovėti po kartotinių zanidatamabo dozių infuzijos prireiktų maždaug 3,5 mėnesio (t. y. 5 pusinės eliminacijos periodų).

7 lentelė. Tyrimas 203. Zanidatamabo farmakokinetiniai parametrai (geometrinis vidurkis [procentinis variacijos koeficientas]) TTV sergantiems pacientams sulašinus pirmąją Q2W skiriamą zanidatamabo 20 mg/kg dozę 1 gydymo ciklo metu ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Ciklas	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dienos * µg/ml)
1 ciklas N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
4 ar vėlesni ciklai (pusiausvyrinė apykaita) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Santrumpos: AUC_{0-tau} = plotas po kreive dozavimo intervalo metu; C_{max} = didžiausia koncentracija; C_{trough} = mažiausia koncentracija; Q2W = kartą per 2 savaites

Pastaba. 1 ir 4 ciklai vadinami atitinkamai „pirmosios dozės“ ir „pusiausvyrinės apykaitos“ ciklais; šie terminai vienas kitą pakeičia.

Absorbcija

Ziihera skiriamas infuzijos į veną būdu.

Pasiskirstymas

Po infuzijos į veną, zanidatamabo eliminacija iš kraujotakos yra dvifazė. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize buvo prognozuojama, kad HER2 amplifikuotu TTV sergančių dalyvių tipinė Vc vertė bus 3,51 l, o tipinė Vp vertė – 3,95 l.

Eliminacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize buvo prognozuojama, kad TTV sergantiems dalyviams kas 2 savaites skiriant 20 mg/kg zanidatamabo dozę tipinis KL bus 0,0115 l/h, o apskaičiuotas $t_{1/2}$ – maždaug 21 diena esant pusiausvyrinei apykaitai.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų zanidatamabo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi (24–88 m.), lytimi, rase (baltaodžiai, juodaodžiai, azijiečiai), ir kūno svoriu (nuo 35,4 kg iki 128 kg).

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų zanidatamabo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su lengvu ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (pagal CKD-EPI apskaičiuotas aGFG nuo 30 iki 89 ml/min.). Zanidatamabo farmakokinetika pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir galutinės stadijos inkstų liga bei taikoma arba netaikoma hemodializė, nėra žinoma. Vis dėlto daugiausia IgG monokloninių antikūnų eliminuojama ne per inkstus, todėl pakitusi inkstų funkcija neturėtų keisti zanidatamabo ekspozicijos.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų zanidatamabo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (bendrojo bilirubino kiekis neviršija viršutinės normos ribos (VNR) ir AST aktyvumas didesnis už VNR arba

bendrojo bilirubino kiekis lygus VNR arba ją viršija 1,5 karto esant bet kokiam AST aktyvumui). Zanidatamabo farmakokinetika pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo daugiau nei 1,5 karto iki 3 kartų viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui) arba sunkus (bendrojo bilirubino kiekis daugiau nei 3 kartus viršija VNR esant bet kokiam AST aktyvumui), nežinoma. Vis dėlto daugiausia IgG monokloninių antikūnų eliminuojama ne per kepenis, todėl pakitusi kepenų funkcija neturėtų keisti zanidatamabo ekspozicijos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeniškumas

Tyrimų galimam zanidatamabo kancerogeniškumui įvertinti neatlikta.

Genotoksiškumas

Tyrimų galimam zanidatamabo mutageniškumui įvertinti neatlikta.

Kartotinių dozių toksiškumas

Su krabaėdėmis makakomis atliktame 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrime, kurio metu joms vieną kartą per savaitę (į veną) buvo skiriamos tokios dozės, dėl kurių ekspozicijos ribos buvo iki ne mažiau kaip 10 kartų didesnės už ekspoziciją, kuri susidaro žmogui, zanidatamabas buvo paprastai gerai toleruojamas. Esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai kurį laiką buvo pastebėta nedaug nuo dozės nepriklausančių ir su gydymu susijusių minkštų / vandeningų išmatų. Kai kuriems (bet ne visiems) gyvūnams minkštos arba vandeningos išmatos koreliavo su nedideliais šlapalo azoto ir albumino kiekio kraujyje pokyčiais. Nuo 22 dienos per visą dozės skyrimo laikotarpį ŠAKK paprastai buvo padidėjęs (iki 45 %), o albumino kiekis dažnai buvo sumažėjęs (iki 12 %). Tačiau ryšio tarp šių verčių ir dozės nebuvo ir jos neperžengė istoriškai nustatyto kontrolės intervalo.

Toksinis poveikis vystymuisi ir reprodukcijai

Zanidatamabo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta. Tačiau buvo pastebėta, kad antikūnai, kurie prisijungia prie HER2, sukelia sunkų toksinį poveikį embrionui ir vaisiui. Zanidatamabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Su krabaėdėmis makakomis atliktame 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrime, kurio metu joms vieną kartą per savaitę (į veną) buvo skiriamos tokios dozės, dėl kurių ekspozicijos ribos buvo iki ne mažiau kaip 10 kartų didesnės už ekspoziciją, kuri susidaro žmogui, zanidatamabas neturėjo jokio poveikio patinų ir patelių reprodukciniams organams, vertinant pagal organų svorį ir histopatologiją.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 20 (E432)
Dinatrio sukcinatas
Gintaro rūgštis (E363)
Sacharozė
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Paruoštas tirpalas

Paruošto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 6 valandų kambario temperatūroje (nuo 18 °C iki 24 °C) ir iki 24 valandų nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant, nebent tirpalui ruošti naudojamas metodas, kuris užtikrina apsaugą nuo mikrobiologinio užteršimo. Jei tirpalas nėra tuoj pat suvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas. Tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 4 valandas kambario temperatūroje (18 °C – 24 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiestas tirpalas

Praskiesto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 24 valandų kambario temperatūroje (nuo 18 °C iki 24 °C) ir nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei tirpalas nėra tuoj pat suvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas. Tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 12 valandų kambario temperatūroje (18 °C – 24 °C) arba ilgiau kaip 24 valandų šaldytuve (2 °C – 8 °C). Ši laikymo trukmė pradedama skaičiuoti nuo tirpalo paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml I tipo stiklo flakonas su chlorobutilo kamščiu ir nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 arba 2 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ziihera reikia paruošti su steriliu injekciniu vandeniu ir tuomet praskiesti su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės infuziniu tirpalu.

Ziihera ruošiant ir skiedžiant būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

Ruošimas

- Apskaičiuokite rekomenduojamą Ziihera dozę pagal paciento kūno svorį, kad nustatytumėte reikalingų flakonų skaičių.
- Išimkite flakoną (-us) iš šaldytuvo ir leiskite jiems sušilti iki kambario temperatūros.
- Kiekvieną flakoną paruoškite su 5,7 ml sterilaus injekcinio vandens, kad gautumėte 50 mg/ml koncentracijos 6 ml ištraukiamo tūrio.
- Flakoną švelniai pasukite, kol milteliai visiškai ištirps. Negalima kratyti. Paruošimas turi trukti ne ilgiau kaip 10 minučių.
- Paruoštą flakoną palikite nusistovėti, kad išsisklaidytų burbuliukai.
- Apžiūrėkite ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Paruoštas vaistinis preparatas turi būti bespalvis arba šviesiai geltonas, skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis tirpalas, kuriame iš esmės neturi būti dalelių. Jei pastebėjote spalvos pakitimą ar dalelių, paruoštą flakoną išmeskite.

Skiedimas

- Iš kiekvieno flakono ištraukite reikiamą tūrį atsižvelgdami į apskaičiuotą dozę.
- Lėtai suleiskite reikiamą dozės tūrį į atitinkamo dydžio infuzinį maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % infuzinės gliukozės. Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,4 mg/ml iki 6 mg/ml.
- Maišelį atsargiai pavartykite, kad praskiestas tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti.
- Infuzinis tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas be matomų dalelių. Jei pastebėjote dalelių arba spalvos pakitimų, tirpalą išmeskite.
- Buvo įrodyta, kad praskiestas Ziihera tirpalas suderinamas su toliau nurodytomis intraveninių infuzinių priemonių medžiagomis.
 - Intraveninis infuzinis maišelis: polivinilchloridas (PVC), poliolefinas (PO), etilo vinilacetatas (EVA), polipropilenas (PP) ir etileno-propileno kopolimeras.
 - Infuziniai rinkiniai: polivinilchloridas / bis (2-etilheksil) ftalatas (PVC / DEHP), poliuretanai (PUR), polietilenu (PE) padengtas akrilnitrilo-butadieno-stirenas (ABS).
 - Vidiniai filtrai: polietersulfono (PES) tirpalo filtras, polivinilideno fluorida (PVDF) oro filtras.
 - Uždarosios sistemos perpylimo priemonės: akrilnitrilo-butadieno stirenas (ABS), akrilo kopolimeras, polikarbonatas (PC), poliizoprenas (PI), poliesterio polipropilenas (PP), politetrafluoretilenas (PTFE), silikonas ir nerūdijantysis plienas.

Lašinimas

- Ziihera sulašinkite intraveninės infuzijos būdu su 0,2 arba 0,22 mikrono filtru.
- Ziihera negalima lašinti kartu su kitais intraveniniais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę liniją.

Atliekų tvarkymas

Ziihera flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Likusį nesunaudotą paruoštą tirpalą išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Kad būtų patvirtintas zanidatamabo veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiuosius, sergančius neoperabiliu lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu HER2 teigiamu tulžies takų vėžiu, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena ankstesnės eilės sisteminė terapija, registruotojas turi pateikti šiuo metu vykdomo atvirojo III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo JZP598-302 rezultatus. Šio tyrimo tikslas – įvertinti zanidatamabo kartu su standartiniu gydymo būdu veiksmingumą ir saugumą, palyginti su vien tik standartiniu išplitusio HER2 teigiamo tulžies takų vėžio gydymo būdu.	2029 m. rugsėjo 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ziihera 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
zanidatamabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 300 mg zanidatamabo.

Viename 6 ml paruošto tirpalo flakone yra 50 mg/ml zanidatamabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: polisorbato 20 (E432), dinatrio sukcinato, gintaro rūgšties (E363), sacharozės ir injekcinio vandens. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas

2 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Paruošus ir praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONAS
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Ziihera 300 mg milteliai koncentratui
zanidatamabas

2. VARTOJIMO METODAS

Paruošus ir praskiedus leisti i.v.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ziihera 300 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui zanidatamabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ziihera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Ziihera
3. Kaip Ziihera Jums bus lašinamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ziihera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ziihera ir kam jis vartojamas

Kaip Ziihera veikia

Ziihera yra vaistas, savo sudėtyje turintis veikliosios medžiagos zanidatamabo. Zanidatamabas yra bispecifinis antikūnas, kuris prisijungia prie specifinių vėžio ląstelių baltymų arba antigenų. Jis atpažįsta baltymą, vadinamą žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2), ir prie jo prisijungia. Daug HER2 randama ant kai kurių vėžio ląstelių paviršiaus, kur jis skatina jų augimą. Kai zanidatamabas prisijungia prie vėžio ląstelių HER2, jis sulėtina ar sustabdo vėžio ląstelių augimą ir gali jas sunaikinti.

Kam Ziihera vartojamas

Ziihera skiriamas suaugusiems pacientams, kurie serga tulžies takų (vamzdelių, kuriuose kaupiasi ir kuriais teka tulžis) vėžiu. Jis vartojamas, kai:

- ant vėžio ląstelių paviršiaus yra daug HER2 baltymo (šis vėžys taip pat vadinamas „HER2 teigiamu“);
- vėžio negalima pašalinti chirurginiu būdu (jis yra neoperabilus) ir jis išplito į netoliese esančius audinius (lokaliai) ar į kitas kūno dalis (metastazavo); ir
- vėžys atsinaujino ar pasunkėjo po ankstesnio gydymo chemoterapija.

2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Ziihera

Ziihera vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija zanidatamabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate tikri, ar esate alergiški, prieš Jums lašinant Ziihera pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Ziihera arba gydymo metu, jei prieš gydymą Ziihera arba jo metu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų:

- dusulio jausmas,
- kosulys,
- nuovargio jausmas,
- kulkšnių ar kojų patinimas,
- nereguliarus širdies plakimas,
- staigus kūno masės padidėjimas,
- svaigimo jausmas arba
- sąmonės netekimas.

Tai gali būti sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos simptomai. Esant šiai būklei širdis nepajėgia pakankamai gerai pumpuoti kraujo. Gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Ziihera, patikrins Jūsų širdies veiklą. Daugiau informacijos apie širdies sutrikimų požymius, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, rasite 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Su infuzija susijusios reakcijos

Ziihera lašinamas į veną (infuzijos į veną būdu). Gali pasireikšti reakcijų į infuziją. Gydytojas arba slaugytojas prireikus stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis infuzijos metu ir po jos. Jeigu pasireišk kokia nors sunki reakcija, gydytojas gydymą Ziihera gali nutraukti. Daugiau informacijos apie reakcijas į infuziją, į kurias reikia atkreipti dėmesį infuzijos metu ir po jos, rasite 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

Ziihera nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Su šia amžiaus grupe jis nebuvo ištirtas.

Kiti vaistai ir Ziihera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kokių nors kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Ziihera gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Gydytojas pasakys, kokią riziką Ziihera kelia kūdikiui, jei jį vartosite būdama nėščia arba žindydama kūdikį. Jei Jūs gali pastoti, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos (apsisaugojimo nuo nėštumo) metodą gydymo metu ir 4 mėnesius po gydymo Ziihera nutraukimo. Pasitarkite su gydytoju apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą. Nedelsdama pasakykite gydytojui, jei pastojote gydymo Ziihera metu arba per 4 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nežinoma, ar Ziihera patenka į motinos pieną. Paklauskite gydytojo, ar galite žindyti kūdikį gydymo Ziihera metu ir 4 mėnesius po gydymo, nes žindymas kūdikiui gali pakenkti. Gydytojas įvertins žindymo naudą kūdikiui ir šio vaisto vartojimo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Sulašinus Ziihera galite jaustis pavargę. Jei taip nutiktų, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Ziihera sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Ziihera sudėtyje yra polisorbato 20

Kiekviename Ziihera flakone yra 0,63 mg polisorbato 20, o tai atitinka 0,105 mg/ml.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Pasakykite gydytojui, jeigu yra bet kokių žinomų alergijų.

3. Kaip Ziihera Jums bus lašinamas

Ziihera Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas ligoninėje arba klinikoje.

- Ziihera lašinamas į veną (infuzijos į veną būdu) kas dvi savaites.
- Jums bus sulašintas pagal Jūsų svorį gydytojo apskaičiuotas vaisto kiekis.
- Pirmosios ir tolesnių dozių infuzijos trukmė gali būti nevienoda ir priklausys nuo to, kaip gerai infuzijas toleruosite.
- Jums skiriamų infuzijų skaičius priklauso nuo šių dalykų:
 - ligos atsako į gydymą,
 - kaip gerai gydymą toleruojate.
- Prieš kiekvieną infuziją gydytojas ir (arba) slaugytojas gali skirti vaistų reakcijoms į infuziją išvengti. Tai gali būti antihistamininiai vaistai (alergines reakcijas mažinantys vaistai), kortikosteroidai (skausmą ir uždegimą mažinantys vaistai) ir antipiretikai (karščiavimą mažinantys vaistai). Jie bus skiriami likus 30–60 minučių iki infuzijos.

Jei neatvykote paskirtu laiku

Jei paskirtą Ziihera infuzijos procedūrą pamiršote arba praleidote, kuo greičiau susitarkite su gydytoju arba slaugytoju dėl kito laiko.

Nustojus vartoti Ziihera

Nenutraukite gydymo šiuo vaistu prieš tai nepasitarę su gydytoju. Svarbu atlikti visas Jūsų gydymo komandos rekomenduotas infuzijas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei pastebėsite bet kurį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Su infuzija susijusios reakcijos. Reakcijos gali būti lengvos arba sunkesnės. Gali pasireikšti šleikštulys (pykinimas), karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargio jausmas, galvos skausmas, apetito praradimas, sąnarių ir raumenų skausmai, karščio antplūdžiai.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjusi išstūmimo frakcija. Šis vaistas gali sukelti širdies sutrikimų, dėl kurių sumažėja širdies gebėjimas pumpuoti kraują. Dėl to gali pasireikšti dusulio jausmas, kosulys, nuovargio jausmas, kulkšnių ar kojų patinimas, nereguliarus širdies plakimas, staigus kūno masės padidėjimas, svaigimo jausmas ar sąmonės netekimas.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Šalutinio poveikio reiškinių dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo vartojamos dozės.

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas,
- pilvo skausmas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- nuovargio jausmas (nuovargis),
- sumažėjęs apetitas,
- išbėrimas,
- kraujo tyrimais nustatytas mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija),
- kraujo tyrimais nustatyta sutrikusi kepenų funkcija.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Krūtinės simptomai, tokie kaip sausas kosulys arba dusulys (pneumonitas).

Jei po gydymo Ziihera pasireiškė bet kuris iš pirmiau nurodytų šalutinio poveikio reiškinų, tuojau pat pasikalbėkite su gydytoju ir pasakykite, kad esate gydomi Ziihera.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ziihera

Ziihera laikys sveikatos priežiūros specialistai ligoninėje ar klinikoje, kurioje būsite gydomi. Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Paruošus praskiestą tirpalą reikia nedelsiant suvartoti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją. Paprašykite vaistininko, kad išmestų nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ziihera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zanidatamabas.
- Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 300 mg zanidatamabo. Viename 6 ml paruošto tirpalo flakone yra 50 mg/ml zanidatamabo.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbato 20 (E432), dinatrio sukcinatas, gintaro rūgštis (E363), sacharozė ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių).

Ziihera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ziihera yra balti, liofilizuoti milteliai, tiekiami stikliniame flakone su kamščiu ir nuplėšiamu dangteliu.

Vienoje dėžutėje yra 1 arba 2 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.