

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziihera 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons pulvera satur 300 mg zanidatamaba (*zanidatamab*).

Pēc sagatavošanas viens flakons satur 50 mg/ml zanidatamaba.

Zanidatamabs ir humanizēta (IgG1) bispecifiska antivielas, kas izstrādāta Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ziihera monoterapijas veidā ir indicēta, lai ārstētu pieaugušos ar neoperējamu lokāli progresējošu vai metastātisku HER2 pozitīvu (IHC3+) žultsvada vēzi (BTC), kas iepriekš ārstēts ar vismaz vienu iepriekšējās izvēles sistēmiskās terapiju (informāciju par pacientu atlasī, kas balstīta uz biomarķieriem, skatīt 4.2. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ziihera lietošana ir jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar žultsvada vēzi diagnostikā un ārstēšanā. Tās jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, nodrošinot, ka tuvumā ir atbilstošs reanimācijas aprīkojums.

Pacientu atlase

Pacientiem, kuriem BTC ārstēja ar Ziihera, jābūt dokumentētam HER2 pozitīvam audzēja statusam, kas definēts kā 3+ ar imūnhistoķīmiju (IHC), kas novērtēta ar CE zīmi marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisko ierīci ar atbilstošu plānoto mērķi. Ja ar CE zīmi marķētā IVD nav pieejama, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests.

Devas

Ieteicamā Ziihera deva ir 20 mg/kg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 2 nedēļām (ik pēc 14 dienām) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Infūzijas ilgumu skatīt 4. tabulā.

Premedikācijas

Premedikācija ir jāievada 30 – 60 minūtes pirms katras infūzijas, lai novērstu iespējamu ar infūziju saistītu reakciju. Premedikācijā ieteicams iekļaut kortikosteroīdus, antihistamīna līdzekļus un pretbrūža līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas modifikācijas kreisā kambara disfunkcijas gadījumā

Kreisā kambara funkcija ir jānovērtē uzsākot ārstēšanu un regulāri ārstēšanas laikā. Ieteikumi par devas pielāgošanu kreisā kambara izsviedes frakcijas (LVEF) samazināšanās gadījumā ir norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Devas modifikācijas kreisā kambara disfunkcijas gadījumā

Kreisā kambara disfunkcija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Smaguma pakāpe	Izmaiņas ārstēšanā
	LVEF absolūtais samazinājums par $\geq 16\%$ punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli pirms ārstēšanas	• Pārtraukt ārstēšanu vismaz uz 4 nedēļām. • Atkārtot LVEF novērtējumu 4 nedēļu laikā. • Atsākt ārstēšanu 4–8 nedēļu laikā, ja LVEF atgriežas normas robežās un absolūtā samazināšanās ir $\leq 15\%$ punktu salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. • Ja LVEF nav atjaunojies 15% punktu robežās no sākotnējā stāvokļa, lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.
	LVEF vērtība zem 50% un absolūtais samazinājums par $\geq 10\%$ punktiem zem sākotnējā stāvokļa pirms ārstēšanas	

Devas modifikācijas ar infūziju saistītām reakcijām

Lai ārstētu ar infūziju saistītu reakciju (IRR), var būt nepieciešams samazināt infūzijas ātrumu, pārtraukt devas ievadīšanu vai pārtraukt ārstēšanu, kā aprakstīts 2. tabulā.

2. tabula. Devas un infūzijas ilguma modifikācijas ar infūziju saistītām reakcijām

Ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)	Smaguma pakāpe	Izmaiņas ārstēšanā
	Vidēja (1. pakāpe)	• Samazināt infūzijas ātrumu par 50%. • Turpmākās infūzijas jāsāk ar šo samazināto ātrumu. • Infūzijas ātrumu turpmākajām infūzijām var pakāpeniski palielināt līdz ātrumam pirms simptomu rašanās atbilstoši panesamībai.
	Vidēji smaga (2. pakāpe)	• Nekavējoties jāpārtrauc infūzija. • Ārstēt ar atbilstošu terapiju. • Kad simptomi izzūd, atsākt infūziju ar 50% no iepriekšējā infūzijas ātruma. • Infūzijas ātrumu turpmākajām infūzijām var pakāpeniski palielināt līdz ātrumam pirms simptomu rašanās atbilstoši panesamībai.
	Smaga (3. pakāpe)	• Nekavējoties jāpārtrauc infūzija. • Savlaicīgi uzsākt ārstēšanu ar atbilstošu terapiju. • Kad simptomi izzūd, atsākt infūziju nākamās plānotās devas laikā ar 50% no iepriekšējā infūzijas ātruma. • Atkārtotu 3. pakāpes simptomu gadījumā pilnīgi pārtraukt ievadīšanu.
	Dzīvībai bīstama (4. pakāpe)	• Nekavējoties jāpārtrauc infūzija.

		- Savlaicīgi uzsākt ārstēšanu ar atbilstošu terapiju. - Pilnīgi pārtraukt lietošanu.
--	--	---

Devas modificēšana pneimonīta gadījumā

Lai ārstētu pneimonītu, var būt nepieciešams pilnīgi pārtraukt lietošanu, kā aprakstīts 3. tabulā.

3. tabula. Devas modificēšana pneimonīta gadījumā

Pneimonīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Smaguma pakāpe	Izmaiņas ārstēšanā
	Apstiprināta ≥ 2 . pakāpe	Pilnīgi pārtraukt lietošanu.

Izlaista deva

Ja pacients ir izlaidis Ziihera devu, plānotā deva ir jāievada pēc iespējas ātrāk. Ievadīšanas grafiks ir jāpielāgo, lai saglabātu 2 nedēļu intervālu starp devām.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (eGFĀ no 30 līdz 89 ml/min aprēķināts, izmantojot CKD-EPI). Zanidatamabs nav novērtēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā ar dialīzi vai bez tās. Tomēr, tā kā zanidatamaba klīrensā ir neliela nieru procesu līdzdalība, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama, jo nav paredzama iedarbības atšķirība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\leq$ normas augšējā robeža (NAR) un ASAT $>$ NAR vai kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 reizēm virs NAR un jebkura ASAT). Zanidatamabs nav novērtēts pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīna līmenis $> 1,5$ līdz ≤ 3 NAR un jebkura ASAT) un smagiem (kopējais bilirubīna līmenis > 3 NAR un jebkura ASAT) aknu darbības traucējumiem. Tomēr, tā kā zanidatamaba klīrensā ir neliela aknu procesu līdzdalība, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama, jo nav sagaidāma iedarbības atšķirība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāku cilvēku populācija

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti bērni, kas jaunāki par 18 gadiem. Līdz ar to zanidatamaba drošums, efektivitāte un farmakokinētika šai populācijai nav pierādīta.

Lietošanas veids

Ziihera ievada ar intravenozu infūziju. To nedrīkst ievadīt ar intravenozu spiedienu vai kā ātru vienreizēju bolus injekciju.

Atšķaidītā šķīduma infūzijām galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,4 līdz 6 mg/ml zanidatamaba.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4. tabula. Ieteicamie infūzijas ilgumi

Deva	Infūzijas ilgums
Pirmā un otrā	120–150 minūtes
Trešā un ceturta	90 minūtes, ja iepriekšējām infūzijām ir laba panesamība
Turpmākā	60 minūtes, ja iepriekšējām infūzijām ir laba panesamība

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Embriofetālā toksicitāte, grūtniecība un kontracepcija

Pamatojoties uz darbības mehānismu, zanidatamabs var kaitēt auglim, ja zāles ievada grūtniecei. Pēcreģistrācijas ziņojumos citu pret HER2 vērstu antivielu lietošana grūtniecības laikā izraisīja oligohidramniju, kas izpaužas kā plaušu hipoplāzija, skeleta anomālijas un jaundzimušo nāve (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Ziihera lietošanas laikā pacientēm ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests, lai izslēgtu grūtniecību.

Sievietēm reproduktīvā vecumā lietošanas laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās Ziihera devas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Kreisā kambara disfunkcija

Ir ziņots par LVEF samazināšanos, lietojot zāles, kas bloķē HER2 aktivitāti, tajā skaitā zanidatamabu. LVEF ir jānovērtē ar ehokardiogrammu vai daudzprojekciju (MUGA) skenēšanu pirms Ziihera lietošanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā, lai nodrošinātu, ka LVEF ir normas robežās. Ja LVEF samazinās un nav uzlabojies vai arī turpmākajā novērtējumā ir samazinājies vēl vairāk, Ziihera ievadīšana jāpārtrauc, kā ieteikts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zanidatamabs nav pētīts pacientiem ar LVEF vērtību pirms ārstēšanas < 50%; miokarda infarktu vai nestabilu stenokardiju anamnēzē 6 mēnešu laikā; troponīna līmeni, kas atbilst miokarda infarktā, vai klīniski nozīmīgu sirds slimību, piemēram, ventrikulāro aritmiju, kurai nepieciešama terapija, nekontrolētu hipertensiju vai jebkuru simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju (SSM) anamnēzē.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ziihera var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas (IRR) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms katras devas ir jāievada premedikācija, lai samazinātu IRR risku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas IRR pazīmes un simptomi ievadīšanas laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām pēc infūzijas pabeigšanas. Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamai atbilstoši neatliekamajai medicīniskajai palīdzībai un aprīkojumam IRR ārstēšanai, un IRR jāārstē, kā ieteikts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pneimonīts

Lietojuot HER2 aktivitāti bloķējošas zāles, tajā skaitā Ziihera, par pneimonītu ir ziņots 0,4% gadījumu no 233 pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar Ziihera 20 mg/kg, zāles ievadot intravenozi monoterapijas veidā. Pacienti ir jānovēro, vai viņiem nerodas pneimonīta simptomi. Ja ir radies 2. pakāpes vai smagākas pakāpes pneimonīts, ārstēšana ir pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāts 20

Šīs zāles satur 0,63 mg polisorbāta 20 katrā flakonā, kas atbilst 0,105 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Īpaši klīniskie pētījumi, lai novērtētu zanidatamaba zāļu mijiedarbības potenciālu, nav veikti. Zanidatamabs ir antiviela, kurai nav sagaidāma ietekme uz citohroma P450 enzīmiem. Tāpat nav zināms, ka zanidatamabs ietekmē mehānismus, kas saistīti ar iekaisuma citokīniem, vai jebkādos mehānismus, kas saistīti ar iekaisuma citokīniem, kas var ietekmēt vienlaicīgi lietoto zāļu FK.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcijas metode sievietēm

Lai izslēgtu grūtniecību, sievietēm reproduktīvā vecumā pirms Ziihera lietošanas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests.

Pamatojoties uz darbības mehānismu, zanidatamabs var kaitēt auglim, ja zāles ievada grūtniecības laikā. Sievietēm ārstēšanas ar Ziihera laikā un 4 mēnešus pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Pamatojoties uz darbības mehānismu, zanidatamabs var kaitēt auglim, ja zāles ievada grūtniecei. Dati par zanidatamaba lietošanu grūtniecības laikā cilvēkiem vai dzīvniekiem nav pieejami. Pēcreģistrācijas ziņojumos par citām pret HER2 vērstām antivielām lietošana grūtniecības laikā izraisīja oligohidramniju, kas izpaudās kā plaušu hipoplāzija, skeleta anomālijas un jaundzimušo nāve. Ziihera nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus. Pacienti jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Sievietes, kuras saņēma Ziihera grūtniecības laikā vai 4 mēnešu laikā pirms grūtniecības, ir jākontrolē, vai nerodas oligohidramnijs. Ja rodas oligohidramnijs, jāveic gestācijas laikam un vietējiem aprūpes standartiem atbilstoša augļa izmeklēšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai zanidatamabs izdalās mātes pienā un kā tas ietekmē ar krūti barotu bērnu vai piena ražošanu.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Ziihera terapijas sievietei. Šajā apsvērumā ir jāņem vērā arī 4 mēnešu zāļu izvadīšanas periods (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar zanidatamabu nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zanidatamabs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Saistībā ar Ziihera lietošanu ir ziņots par nogurumu. Tādēļ pacientiem ir jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apvienotā Ziihera drošuma populācija atspoguļo iedarbību 233 pacientiem, kuriem Ziihera 20 mg/kg deva tika ievadīta intravenozi monoterapijā divos vienas grupas pētījumos. No 233 pacientiem, kuri saņēma Ziihera, 39% tika pakļauti iedarbībai 6 mēnešus vai ilgāk, bet 17% – ilgāk par vienu gadu.

Apvienotajos datos nopietnas nevēlamās blakusparādības tika konstatētas 8,2% pacientu. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (1,7%) un nogurums (1,3%).

Apvienotajos datos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (48,5%), ar infūziju saistīta reakcija (30,5%), nogurums (26,2%), anēmija (21,9%) un izsitumi (21,5%).

Ziihera drošums pieaugušiem pacientiem ar BCT (N=87) tika noteikts pētījumā 203, kas bija atklāts, vairāku kohortu daudzcentru pētījums.

Pētījumā 203 (N=87) nopietnas blakusparādības radās 16,1% pacientu. Biežākās nopietnās blakusparādības bija caureja (2,3%), nogurums (2,3%) un paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (2,3%).

Pētījumā 203 (N=87) visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (46%), ar infūziju saistīta reakcija (33,3%), vēdera sāpes (26,4%), anēmija (25,3%) un nogurums (24,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Ja nav norādīts citādi, blakusparādību biežums pamatojas uz jebkura iemesla izraisītu blakusparādību biežumu, kas novērots 233 pacientiem, kuri saņēma Ziihera 20 mg/kg devā intravenozi kā monoterapiju divos vienas grupas pētījumos.

Biežumi ir definēti šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma Ziihera monoterapiju, apvienotajā drošuma populācijā (N=233)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Samazināta izsviedes frakcija*
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja*
		Vēdera sāpes ^a
		Slikta dūša
		Vemšana
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis*
		Paaugstināts aspartāminotransferāze līmenis*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi ^b
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums ^c

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ļoti bieži	Ar infūziju saistīta reakcija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Pneimonīts

^a Vēdera sāpes ietver vēdera sāpes un sāpes vēdera augšdaļā.

^b Izsitumi ietver aknei līdzīgu dermatītu, izsitumus, makulopapulozus izsitumus, niezošus izsitumus un nātreni.

^c Nogurums ietver astēniju, nogurumu un sliktu pašsajūtu.

* Skatīt tēmu "Atlasīto blakusparādību apraksts" tālāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts apvienotajā drošuma populācijā (N=233)

Caureja

Par caureju ziņoja 48,5% pacientu, kuri saņēma Ziihera. Ziņojumos minēto 3. pakāpes notikumu sastopamība bija 5,2%. 4. vai 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz pirmajam sākumam mediāna bija 10 dienas, un laika līdz izzušanai mediāna bija 3 dienas. Caurejas dēļ Ziihera devu samazināja 1,3% pacientu, pārtrauca vai atlika 2,6% pacientu. Terapija netika pārtraukta caurejas dēļ.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Par reakcijām, kas saistītas ar infūziju (IRR), ziņoja 30,5% pacientu, kuri saņēma Ziihera. Ziņojumos minēto ar infūziju saistītu 3. pakāpes reakciju sastopamība bija 0,4%, un 4. vai 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz notikuma sākumam mediāna bija 1 diena, un laika līdz izzušanai mediāna bija 1 diena. Ar infūziju saistītas reakcijas dēļ Ziihera infūzija tika pārtraukta 25,3% pacientu un pilnīgi izbeigta – 0,4% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Anēmija

Par anēmiju ziņoja 21,9% pacientu, kuri saņēma Ziihera. Ziņojumos minēto 3. pakāpes notikumu sastopamība bija 9,9%, 4. pakāpes notikumu biežums bija 0,4% un 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz pirmajam sākumam mediāna bija 42 dienas, un laika līdz izzušanai mediāna bija 14 dienas. Ziihera infūzija tika pārtraukta vai atlikta 0,4% pacientu, bet citas darbības ar Ziihera anēmijas dēļ netika veiktas.

Paaugstināts ALAT līmenis

Par paaugstinātu ALAT līmeni ziņoja 12,4% pacientu, kuri saņēma Ziihera. Ziņojumos minēto 3. pakāpes notikumu sastopamība bija 1,7%, 4. pakāpes notikumu biežums bija 0,4% un 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz pirmajam sākumam mediāna bija 78 dienas, un laika līdz izzušanai mediāna bija 16 dienas. Ziihera infūzija tika pārtraukta vai atlikta 7 pacientiem (3%), bet citas darbības ar Ziihera paaugstināta ALAT līmeņa dēļ netika veiktas.

Paaugstināts ASAT līmenis

Par paaugstinātu ASAT līmeni ziņoja 11,6% pacientu, kuri saņēma Ziihera. Ziņojumos minēto 3. pakāpes notikumu sastopamība bija 1,3%, 4. pakāpes notikumu biežums bija 0,9% un 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz pirmajam sākumam mediāna bija 87 dienas, un laika līdz izzušanai mediāna bija 15 dienas. Ziihera deva tika pārtraukta vai atlikta 6 pacientiem (2,6%), bet citas darbības ar Ziihera paaugstināta ASAT līmeņa dēļ netika veiktas.

Kreisā kambara disfunkcija

Ir ziņots par LVEF samazināšanos, lietojot zāles, kas bloķē HER2 aktivitāti, tajā skaitā Ziihera. 10 pacientiem (4,3%) tika novēroti divpadsmit LVEF samazināšanās notikumi, un viens no šiem notikumiem tika uzskatīts par nopietnu. Ziņojumos minēto 3. pakāpes notikumu biežums pacientiem bija 1,3%; 4. vai 5. pakāpes notikumi netika novēroti. Laika līdz pirmajam sākumam mediāna bija 171 diena, un laika līdz izzušanai mediāna bija 27 dienas. Ziihera deva tika samazināta 1 pacientam (0,4%), deva tika pārtraukta vai atlikta 5 pacientiem (2,1%), un ievadīšana tika pilnīgi pārtraukta 2 pacientiem (0,9%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Maksimālā panesamā zanidatamaba deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos maksimālā pārbaudītā deva bija 30 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un, ja nepieciešams, jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, HER2 (cilvēka epidermas augšanas faktora 2 receptora) inhibitori, ATĶ kods: L01FD07

Darbības mehānisms

Zanidatamabs ir uz HER2 mērķēta bispecifiska antivielā, kas vienlaikus saistās ar 2. un 4. ārpusšūnu domēnu atsevišķiem HER2 monomēriem (saistoties pār.). Zanidatamaba saistīšanās ar HER2 izraisa internalizāciju, kas izraisa receptoru samazināšanos uz šūnas virsmas. Zanidatamabs izraisa no komplementa atkarīgu citotoksicitāti (CDC), no antivielām atkarīgu šūnu citotoksicitāti (ADCC) un no antivielām atkarīgu šūnu fagocitozi (ADCP). Šie mehānismi izraisa audzēja augšanas kavēšanu un audzēja šūnu nāvi.

Imūngenitāte

Novērotā antivielu pret zālēm sastopamība ir ļoti atkarīga no testa jutīguma un specifiskuma. Testa metožu atšķirības neļauj jēgpilni salīdzināt antivielu pret zālēm (ADA) sastopamību tālāk aprakstītajos pētījumos ar ADA sastopamību citos pētījumos.

ADA reti tika konstatēta. Zanidatamabs ir klasificēts kā zema riska molekula, kas izraisa imūno atbildes reakciju, pamatojoties uz imūngenitātes riska faktoru novērtējumu un zemo ADA sastopamību, kas līdz šim novērota klīniskajos pētījumos (1,6% [3 no 183 novērtējamajiem dalībniekiem] un 1,2% [1 no 85 novērtējamajiem dalībniekiem] attiecīgi pētījumā 101 un 203). Pierādījumi par ADA ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu netika iegūti, tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Sirds elektrofizioloģija

Attiecība starp laikā saskaņotām zanidatamaba koncentrācijām serumā un Δ QTcF mērījumiem tika vērtēta, pamatojoties uz pētījuma 101 dalībnieka datiem, kas iegūti ārstēšanas ar zanidatamabu laikā. C-QT analīzes datu kopā ietilpa 179 no pētījumā 101 iekļauto 192 dalībnieku QTcF mērījumu rezultāti. Zanidatamabs neietekmē QTc intervālu, un zanidatamaba iedarbība nav saistīta ar izmaiņām QTc intervālā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ziihera efektivitāte tika novērtēta ZWI-ZW25-203 (pētījums 203) daudzcentru, atklātā, vienas grupas pētījuma 1. grupā (N = 62), kurā piedalījās pacienti ar lokāli progresējošu neoperējamu vai metastātisku žultsvada vēzi, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu gemcitabīnu saturošu sistēmisku ķīmijterapijas shēmu progresējošas slimības ārstēšanai, un kuriem slimība progresēja pēc pēdējās terapijas vai kuriem attīstījusies tās nepanesamība un kuru audzēji tika uzrādīti kā HER2 pozitīvi (IHC3+).

Pacienti saņēma Ziihera 20 mg/kg devu intravenozi ik pēc 2 nedēļām. Tā tika ievadīta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Galvenie efektivitātes iznākuma rādītāji bija apstiprināts

objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (cORR) un atbildes reakcijas ilgums (DoR), kā noteikts neatkarīgā centrālajā pārskatā (ICR) saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem (RECIST) v1.1.

Vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 38 līdz 79 gadiem), 47% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki; 55% bija sievietes; 61% bija aziāti, 31% bija baltie. Visiem pacientiem sākotnējais Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (ECOG) funkcionālais stāvoklis bija 0 (32%) vai 1 (68%).

Piecdesmit trim procentam pacientu bija žultspūšļa vēzis, 27% bija intrahepātiska holangiokarcinoma un 19% bija ārpusaknu holangiokarcinoma. Četrdesmit procenti pacientu bija saņēmuši vairāk nekā vienu iepriekšēju terapiju metastātiskas vai lokāli progresējošas slimības ārstēšanai. Visbiežāk saņemtie iepriekšējie ārstēšanas veidi, izņemot gemcitabīnu, ietvēra cisplatīnu (76%), oksaliplatīnu (16%), 5-fluoruracilu (39%) un PD-1 vai PD-L1 inhibitoru (26%). Kopējās dzīvildzes (OS) mediāna IHC3+ populācijā bija 18,1 mēnesis (95% TI: 12,2; 22,9). Pētījuma novērošanas ilguma mediāna IHC3+ populācijā bija 34,0 mēneši.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā 203

Efektivitātes parametrs*	N = 62
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs (cORR)	
n	32
% (95% TI)	51,6 (38,6, 64,5)
Pilnīga atbildes reakcija, n (%)	3 (4,8)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	29 (46,8)
Atbildes ilgums (DOR)	N = 32
Mediāna †, mēneši (95% TI)	14,9 (7,4, 24,0)

*Novērtēts ar neatkarīgu centrālo pārskatu.

†Ņemot vērā Kaplāna-Meijera aprēķinu.

LPLV = Pēdējā pacienta pēdējā vizīte (Last patient last visit) 2024. gada 11. jūlijā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ziihera visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar žultsvada vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Zāles, kas reģistrētas ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zanidatamaba FK uzrādīja nelineāru kinētiku ar ātrāku klīrensu (CL) zemās devās no 5 līdz 30 mg/kg. Pēc pirmās devas zanidatamaba ģeometriskais vidējais C_{max} , palielinoties devām, bija proporcionāls devai, savukārt kopējā sistēmiskā iedarbība ($AUC_{0-\infty}$) bija lielāka nekā deva proporcionālam devu palielinājumam. Ģeometriskie vidējie uzkrāšanās indeksi, pamatojoties uz C_{trough} līdzsvara stāvoklī, bija aptuveni 2,7 20 mg/kg zanidatamaba devai reizi 2 nedēļās. Novērotā zanidatamaba iedarbība un FK parametri pēc pirmās ievadīšanas pirmajā ciklā un līdzsvara stāvoklī, pamatojoties uz pieejamo paraugu ņemšanas shēmu, ir aprakstīti 7. tabulā.

Zanidatamaba farmakokinētika pēc intravenozas infūzijas dalībniekiem ar vēzi, kas ekspresē HER2, tika novērtēta populācijas farmakokinētikas modeļa analizē, kurā piedalījās 279 dalībnieki. Saskaņā ar PopFK analīzi dalībniekiem ar BTC tika prognozēts, ka tipiskais CL ir 0,0115 l/h, tipiskais V_c — 3,51 l, tipiskais V_p — 3,95 l un aplēstais $t_{1/2}$ ir aptuveni 21 diena. Pamatojoties uz aplēsto $t_{1/2}$, pēc vairāku zanidatamaba devu ievadīšanas līdzsvara stāvokļa sasniegšanai būtu nepieciešami aptuveni 3,5 mēneši (t. i., 5 eliminācijas pusperiodi).

7. tabula. Pētījums 203. Zanidatamaba farmakokinētikas rādītāji (ģeometriskais vidējais [mainības procentuālais koeficients]) pēc pirmās zanidatamaba ievadīšanas 20 mg/kg Q2W 1. ciklā un līdzsvara stāvoklī BTC pacientiem

Cikls	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dienas*µg/ml)
1. cikls N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
4. vai vēlākais cikls (līdzsvara stāvoklis) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Saīsinājumi: AUC_{0-tau} = zemlīknes laukums devu intervāla laikā; C_{max} = maksimālā koncentrācija; C_{trough} = minimālā koncentrācija; Q2W = reizi 2 nedēļās

Piezīme. 1. un 4. cikls ir attiecīgi apzīmēti kā "pirmā deva" un "līdzsvara stāvoklis"; šie termini ir savstarpēji aizstājami.

Uzsūkšanās

Ziihera ievada ar intravenozu infūziju.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas zanidatamabs tiek izvadīts no asinsrites divfāzu veidā. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika prognozēts, ka dalībniekiem ar HER2 pastiprinātu BTC tipiskais V_c bija 3,51 l un tipiskais V_p — 3,95 l.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika prognozēts, ka dalībniekiem ar BTC tipiskais CL bija 0,0115 l/h un aplēstais t_{1/2} aptuveni 21 diena, ja zanidatamabs tika ievadīts 20 mg/kg ik pēc 2 nedēļām līdzsvara stāvoklī.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas zanidatamaba farmakokinētikas atšķirības atkarībā no vecuma (no 24 līdz 88 gadiem), dzimuma, rases (balts, melns, aziāts), un ķermeņa masas (no 35,4 kg līdz 128 kg).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas zanidatamaba farmakokinētikas atšķirības, pamatojoties uz viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ no 30 līdz 89 ml/min, kas aprēķināts, izmantojot CKD-EPI). Zanidatamaba farmakokinētika pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā ar hemodialīzi vai bez tās nav zināma. Tomēr, tā kā IgG monoklonālās antivielas netiek izvadītas galvenokārt caur nierēm, nav sagaidāms, ka nieru darbības izmaiņas ietekmētu zanidatamaba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, netika novērotas klīniski nozīmīgas zanidatamaba farmakokinētikas atšķirības, pamatojoties uz viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis ≤ normas augšējā robeža (NAR) un ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns no 1 līdz 1,5 reizēm augstāks par NAR un jebkuru ASAT). Zanidatamaba farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīna līmenis no > 1,5 līdz ≤ 3 NAR un jebkura ASAT) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīna līmenis > 3 NAR un jebkura ASAT) nav zināma. Tomēr, tā kā IgG monoklonālās antivielas netiek izvadītas galvenokārt caur aknām, nav sagaidāms, ka aknu darbības izmaiņas ietekmētu zanidatamaba iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kancerogenitāte

Pētījumi, lai novērtētu zanidatamaba kancerogēno potenciālu, nav veikti.

Genotoksicitāte

Pētījumi, lai novērtētu zanidatamaba mutagēno potenciālu, nav veikti.

Atkārtotas devas toksicitāte

Kopumā zanidatamabam bija laba panesamība 13 nedēļu atkārtotas devas toksicitātes pētījumā makaku sugas pērtiķiem, kuriem devu ievadīja vienu reizi nedēļā (intravenozi), iedarbības robežas līdz vismaz 10 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem. Pie klīniski nozīmīgas iedarbības tika novērota nesmaga, pārejoša, no devas neatkarīga, mīkstu vai ūdeņainu fekāliju sastopamība. Dažiem, bet ne visiem, dzīvniekiem mīksts vai ūdeņains fekāliju korelēja ar nesmagām urīnvielas slāpekļa līmeņa asinīs un albumīna līmeņa izmaiņām. No 22. dienas BUN bija kopumā paaugstināts (līdz 45% ieskaitot), bet albumīna līmenim asinīs bija tendence būt pazeminātam (līdz 12% ieskaitot) visu lietošanas fāzi. Tomēr šīs vērtības nebija saistītas ar devu un parasti bija vēsturiskās kontroles diapazonos.

Attīstības un reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar zanidatamabu nav veikti. Tomēr ir novērots, ka antivielas, kas saistās ar HER2, izraisa smagu embriofetālu toksicitāti.

Fertilitātes pētījumi ar zanidatamabu nav veikti. 13 nedēļu atkārtotas devas toksicitātes pētījumā makaku sugas pērtiķiem, kuriem deva tika ievadīta vienu reizi nedēļā (intravenozi) tādās devās, kas radīja iedarbības robežas līdz vismaz 10 reizēm attiecībā pret iedarbību cilvēkiem, zanidatamabs neietekmēja vīriešu un sieviešu reproduktīvos orgānus un to patoloģiju, vērtējot pēc orgānu svara.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20 (E432)

Nātrija sukcināts

Dzintarskābe (E363)

Saharoze

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Sagatavotais šķīdums

Sagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 6 stundām istabas temperatūrā (no 18 °C līdz 24 °C) un līdz 24 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien sagatavošanas metode neizslēdz mikrobu piesārņojuma risku, sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 4 stundas istabas temperatūrā (no 18 °C līdz 24 °C) vai ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C).

Atšķaidītais šķīdums

Ir pierādīta atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā līdz 24 stundām istabas temperatūrā (no 18 °C līdz 24 °C) un no 2 °C līdz 8 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa produkts jāizlieto nekavējoties. Ja to neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 12 stundas istabas temperatūrā (no 18 °C līdz 24 °C) vai 24 stundas ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Šos uzglabāšanas laikus sāk skaitīt no sagatavošanas brīža.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml I klases stikla flakons ar hlorbutila aizbāzni un noņemamu vāciņu.

Katrs iepakojums satur 1 flakonu vai 2 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ziihera ir jāsagatavo, izmantojot sterilu ūdeni injekcijām un pēc tam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozi infūzijām.

Ziihera sagatavošanai un atšķaidīšanai jāizmanto aseptiska tehnika.

Sagatavošana

- Aprēķiniet ieteicamo Ziihera devu, pamatojoties uz pacienta svaru, lai noteiktu nepieciešamo flakonu skaitu.
- Izņemiet flakonu(-s) no ledusskapja un ļaujiet tiem sasniegt istabas temperatūru.
- Katram flakonam pievienojiet 5,7 ml sterila ūdens injekcijām, lai iegūtu ekstrahējamo tilpumu 6 ml ar koncentrāciju 50 mg/ml.
- Saudzīgi virpiniet flakonu, līdz saturs pilnībā izšķīst. Nekratīt. Sagatavošanai nevajadzētu ilgt vairāk par 10 minūtēm.
- Ļaujiet sagatavotā flakona saturam nosēsties, lai ļautu burbuļiem izkļūst.
- Vizuāli pārbaudiet, vai sagatavotajā šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Sagatavotajam produktam jābūt bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam, dzidram vai viegli opaliscējošam šķīdumam, kas būtībā nesatur daļiņas. Izmetiet sagatavoto flakonu, ja novērojat jebkādas krāsas izmaiņas vai daļiņas.

Atšķaidīšana

- No katra flakona ievelciet aprēķinātajai devai nepieciešamo tilpumu.
- Lēnām pievienojiet nepieciešamo devas tilpumu atbilstoša izmēra infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozi infūzijām. Atšķaidītā šķīduma galīgajai koncentrācijai jābūt no 0,4 mg/ml līdz 6 mg/ml.
- Atšķaidīto šķīdumu sajauciet, saudzīgi apvēršot. Nekratīt.
- Šķīdumam infūzijām ir jābūt dzidram, bezkrāsainam šķīdumam bez redzamām daļiņām. Ja tiek konstatētas daļiņas vai krāsas maiņa, šķīdums ir jāiznīcina.
- Saderība ar intravenozas ievadīšanas materiāliem un atšķaidītu Ziihera šķīdumu ir pierādīta tālāk norādītajos materiālos:
 - Intravenozais maiss: polivinilhlorīds (PVH), poliolefīns (PO), etilvinilacetāts (EVA), polipropilēns (PP) un etilēna-propilēna kopolimērs.
 - Infūziju komplekti: polivinilhlorīds/bis(2-etilheksil)ftalāts (PVH/DEHF), poliuretāns (PU), polietilēna oderējums (ar PE) akrilnitrila-butadiēna-stirols (ABS).

- Iekšpusē filtri: poliētersulfona šķīduma filtrs (PES), polivinilidēna fluorīda gaisa filtrs (PVDF).
- Slēgto sistēmu pārnese ierīces: akrilnitrila-butadiēna-stirols (ABS), akrila kopolimērs, polikarbonāts (PK), poliizoprēns (PI), poliestera polipropilēns (PP), politetrafluoretilēns (PTFE), silikons un nerūsējošais tērauds (NT).

Ievadīšana

- Ievadiet Ziihera intravenozas infūzijas veidā, izmantojot 0,2 vai 0,22 mikronu filtru.
- Neievadiet Ziihera un citas intravenozas zāles vienlaikus, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu.

Likvidēšana

Ziihera flakoni ir paredzēti tikai vienai devai.

Izmetiet visu neizlietoto sagatavotā šķīduma daļu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR iesniegšana un RPP atjauninājums sakrīt, tos var iesniegt vienlaikus.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu zanidatamaba efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos ar neoperējamu lokāli progresējošu vai metastātisku HER2 pozitīvu žultsvada vēzi, kas iepriekš ārstēti ar vismaz vienu iepriekšēju sistēmisko terapiju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz notiekoša atklāta III fāzes randomizēta klīniskā pētījuma JZP598-302 rezultāti, lai novērtētu zanidatamaba un standarta terapijas salīdzinājumā ar standarta terapijas vienas pašas efektivitāti un drošumu progresējoša HER2 pozitīva žultsvada vēža ārstēšanai.	2029. gada 30. septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ziihera 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
zanidatamab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 300 mg zanidatamaba.

Pēc sagatavošanas viens flakons ar 6 ml šķīduma satur 50 mg/ml zanidatamaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā arī: polisorbāts 20 (E432), nātrija sukcināts, dzintarskābe (E363), saharoze un ūdens
injekcijām. Papildu informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ziihera 300 mg pulveris koncentrātam
zanidatamab

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ziihera 300 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai zanidatamab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ziihera un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ziihera lietošanas
3. Kā tiks dotas Ziihera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ziihera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ziihera un kādam nolūkam tās lieto

Kā Ziihera darbojas

Ziihera ir zāles, kas satur aktīvo vielu zanidatamabu. Zanidatamabs ir bispecifiska antivielas, kas saistās ar specifiskiem proteīniem vai antigēniem vēža šūnās. Zāles atpazīst proteīnu, ko sauc par “cilvēka epidermas augšanas faktora receptoru 2” (HER2), un pievienojas tam. HER2 lielos daudzumos ir atrodams uz dažu vēža šūnu virsmas, kur tas stimulē to augšanu. Kad zanidatamabs piesaistās HER2 uz vēža šūnām, tas palēnina vai aptur vēža šūnu augšanu un var tās iznīcināt.

Kas ir Ziihera un kādam nolūkam tās lieto

Ziihera lieto pieaugušiem pacientiem ar vēža veidu, kas pazīstams kā žultsvadu, tas ir struktūru, kuras uzglabā un transportē žulti, vēzis:

- ir audzējs ar augstu HER2 olbaltumvielas līmeni uz tā virsmas (pazīstams arī kā “HER2 pozitīvs”);
- nav izoperējams (tas nav rezecējams), un tas ir izplatījies tuvējos audos (lokāli progresējis) vai citās organisma daļās (metastāzes);
- ir atgriezies vai pasliktinājies pēc iepriekšējas ķīmijterapijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Ziihera lietošanas

Jums nedrīkst lietot Ziihera

- Ja Jums ir alerģija pret zanidatamabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, vai Jums ir alerģija, pirms Ziihera saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ziihera saņemšanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem pirms ārstēšanas ar Ziihera vai ārstēšanas laikā:

- elpas trūkums,
- klepus,
- noguruma sajūta,
- potīšu vai kāju pietūkums,
- neregulāra sirdsdarbība,
- pēkšņs svara pieaugums,
- reibonis,
- samaņas zudums.

Tie var būt simptomi, kas liecina par kreisā kambara izsviedes frakcijas samazināšanos — stāvokli, kad jūsu sirds nespēj pietiekami labi sūknēt asinis. Pirms ārstēšanas ar Ziihera uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu sirdsdarbību. Plašāku informāciju par sirdsdarbības traucējumu pazīmēm, kurām jāpievērš uzmanība, skatiet 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ziihera ievada ar sistēmu vēnā (intravenoza infūzija). Var rasties reakcijas uz infūziju. Ārsts vai medmāsa pēc vajadzības uzraudzīs, vai infūzijas laikā un pēc tās nerodas blakusparādības. Ja Jums rodas nopietna reakcija, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar Ziihera. Plašāku informāciju par ar infūziju saistītām reakcijām, kurām jāpievērš uzmanība infūzijas laikā un pēc tās, skatiet 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”.

Bērni un pusaudži

Ziihera nav ieteicams bērniem vai pusaudžiem. Šajā vecuma grupā zāles nav pārbaudītas.

Citas zāles un Ziihera

Pastāstiet medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jāpastāsta ārstam vai medmācai, ja esat grūtniece vai barojat ar krūti, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.

Ziihera var nodarīt kaitējumu nedzimušajam mazulim. Ārsts norādīs Ziihera lietošanas riskus Jūsu bērnam grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 4 mēnešus pēc ārstēšanas ar Ziihera pārtraukšanas. Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas līdzekli. Ja Jums iestājas grūtniecība, ārstējoties ar Ziihera vai 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas, nekavējoties informējiet ārstu.

Nav zināms, vai Ziihera izdalās mātes pienā. Jautāriet ārstam, vai varat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Ziihera un 4 mēnešus pēc ārstēšanas, jo tas varētu kaitēt bērnam. Ārsts apsvērs barošanas ar krūti ieguvumus Jūsu bērnam un ieguvumus no šo zāļu lietošanas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūs varat justies noguris pēc Ziihera saņemšanas. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiēt nekādus instrumentus vai mehānismus.

Ziihera satur nātriju

Ziihera satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Ziihera satur polisorbātu 20

Ziihera katrā flakonā satur 0,63 mg polisorbāta 20, kas atbilst 0,105 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā tiks lietota Ziihera

Ziihera Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai klīnikā.

- To ievada ar sistēmu vēnā (intravenoza infūzija) vienu reizi divās nedēļās.
- Jums ievadītais zāļu daudzums ir atkarīgs no Jūsu svara, un to aprēķinās ārsts.
- Infūzijas ilgums var atšķirties pirmajai devai un vēlākajām devām atkarībā no tā, cik labi jūs panesat infūzijas.
- Jums ievadīto infūziju skaits ir atkarīgs no:
 - tā, kā slimība reaģē uz ārstēšanu,
 - tā, kā panesat ārstēšanu.
- Pirms katras infūzijas ārsts/medmāsa var Jums ievadīt dažas zāles, lai palīdzētu novērst infūzijas reakcijas. Šādas zāles var būt antihistamīnu (zāles, kuras lieto alerģisko reakciju mazināšanai), kortikosteroīdi (zāles sāpju un iekaisuma ārstēšanai) un pretvīrusa līdzekļi (zāles drudža mazināšanai), un tās ievadīs 30-60 minūtes pirms infūzijas ievadīšanas.

Ja nokavējat vizīti

Ja esat aizmirsis vai nokavējis apmeklējumu Ziihera saņemšanai, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja vairs nesaņemat Ziihera

Nepārtrauciet ārstēšanu ar šīm zālēm, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi, lai Jums tiktu ievadītas visas infūzijas, ko ieteikusi Jūsu ārstēšanas komanda.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, tajā skaitā tās, kas nav minētas instrukcijā.

Dažas blakusparādības var būt smagas. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja pamanāt kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Ar infūziju saistītas reakcijas. Reakcijas var būt vieglas vai smagākas. Simptomi var būt slikta dūša, drudzis, drebuļi, noguruma sajūta, galvassāpes, apetītes zudums, locītavu un muskuļu sāpes un karstuma viļņi.

Bieži (var skart ne vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Samazināta izsviedes frakcija. Šīs zāles var izraisīt sirdsdarbības traucējumus, kas samazina sirds spēju sūknēt asinis. Tās simptomi ir elpas trūkums, klepus, noguruma sajūta, potīšu vai kāju pietūkums, neregulāra sirdsdarbība, pēkšņs svara pieaugums, reibonis vai samaņas zudums.

Citas blakusparādības

Blakusparādību biežums un smagums var atšķirties atkarībā no saņemtās devas. Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas kāda no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja
- Sāpes vēderā
- Slikta dūša
- Vemšana

- Noguruma sajūta (nogurums)
- Samazināta ēstgriba
- Izsitumi
- Zems sarkano asins šūnu līmenis (anēmija), kā liecina asins analīzes
- Patoloģiska aknu darbība, kā liecina asins analīzes

Retāk (var skart ne vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Krūšu kurvja simptomi, tādi kā sauss klepus vai elpas trūkums (pneimonīts)

Ja pēc ārstēšanas ar Ziihera Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pastāstiet viņam, ka tiek ārstēts ar Ziihera.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ziihera

Ziihera uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā, kurā saņemat ārstēšanu. Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Ziihera pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona uzlīmes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Atšķaidītais šķīdums jāizlieto uzreiz pēc pagatavošanas.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā. Farmaceits izmetīs visas zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ziihera satur

- Aktīvā viela ir zanidatamabs.
- Viens flakons pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 300 mg zanidatamaba. Pēc sagatavošanas viens flakons ar 6 ml šķīduma satur 50 mg/ml zanidatamaba.
- Citas sastāvdaļas ir polisorbāts 20 (E432), nātrija sukcināts, dzintarskābe (E363), saharoze un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu).

Ziihera ārējais izskats un iepakojums

Ziihera ir balts liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts stikla flakonā ar aizbāzni un noņemamu vāciņu.

Vienā kastītē ir 1 vai 2 flakoni. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.