

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ziihera 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder bevat 300 mg zanidatamab.

Na reconstitutie bevat één injectieflacon 50 mg/ml zanidatamab.

Zanidatamab is een gehumaniseerd (IgG1-) bispecifiek antilichaam geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte gelyofiliseerde cake.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ziihera als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met niet-reseceerbaar, plaatselijk gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief (IHC 3+) galwegcarcinoom dat al is behandeld met ten minste één eerdere lijn systemische therapie (zie rubriek 4.2 voor selectie van patiënten op basis van biomarker).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Ziihera dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van patiënten met galwegcarcinoom. Het geneesmiddel dient te worden toegediend door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, waarbij geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar dient te zijn.

Selectie van patiënten

Patiënten die met Ziihera worden behandeld vanwege galwegcarcinoom, dienen een gedocumenteerde HER2-positieve tumorstatus te hebben, gedefinieerd als een immunohistochemiescore (IHC) van 3+, vastgesteld met behulp van een medisch hulpmiddel voor *in-vitro*diagnostiek (IVD) met CE-markering bestemd voor het desbetreffende doeleinde. Indien er geen IVD met CE-markering beschikbaar is, dan dient er een andere gevalideerde test te worden gebruikt.

Dosering

De aanbevolen dosering van Ziihera is 20 mg/kg, toegediend als een intraveneuze infusie elke 2 weken (elke 14 dagen) tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Zie tabel 4 voor de duur van de infusie.

Premedicatie

Premedicatie dient 30 tot 60 minuten voorafgaand aan elke infusie te worden toegediend om een eventuele infusiegerelateerde reactie te voorkomen. Aanbevolen wordt om een corticosteroïde, antihistaminicum en antipyreticum in de premedicatie op te nemen (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen voor linkerventrikeldisfunctie

De functie van het linkerventrikel moet worden beoordeeld bij baseline en tijdens de behandeling met regelmatige tussenpozen. De aanbevelingen voor dosisaanpassingen in het geval van een verminderde linkerventrikelejectiefractie (LVEF) zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Dosisaanpassingen voor linkerventrikeldisfunctie

Linkerventrikeldisfunctie (zie rubriek 4.4)	Ernst	Aanpassing van behandeling
	Absolute afname van ≥ 16 procentpunten in LVEF vanaf baseline vóór behandeling	• Stoppen met behandeling gedurende ten minste 4 weken. • Beoordeling van LVEF binnen 4 weken herhalen. • Behandeling binnen 4 tot 8 weken hervatten, indien LVEF weer binnen normale grenswaarden is en de absolute afname ≤ 15 procentpunten vanaf baseline is. • Indien LVEF niet is hersteld tot binnen 15 procentpunten ten opzichte van baseline, de behandeling definitief staken.
	LVEF-waarde minder dan 50 procentpunten en absolute afname van ≥ 10 procentpunten onder baseline vóór behandeling	

Dosisaanpassingen bij infusiegerelateerde reacties

Voor het behandelen van infusiegerelateerde reacties (IRR's) kunnen een lagere infusiesnelheid, dosisonderbreking of staking van de behandeling nodig zijn, zoals beschreven in tabel 2.

Tabel 2. Aanpassingen in dosis en infusieduur bij infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4 en 4.8)	Ernst	Aanpassing van behandeling
	Licht (graad 1)	• Infusiesnelheid met 50% verlagen. • Hieropvolgende infusen dienen te beginnen met deze verlaagde snelheid. • Infusiesnelheid voor hieropvolgende infusen kan geleidelijk worden verhoogd tot de snelheid van vóór de symptomen, voor zover dit wordt verdragen.
	Matig (graad 2)	• Infusie onmiddellijk onderbreken. • Passende behandeling geven. • Infusie hervatten met 50% van de eerdere infusiesnelheid zodra de symptomen verdwenen zijn. • Infusiesnelheid voor hieropvolgende infusen kan geleidelijk worden verhoogd tot de snelheid van vóór de symptomen, voor zover dit wordt verdragen.
	Ernstig (graad 3)	• Infusie onmiddellijk onderbreken.

		• Onmiddellijk een passende behandeling geven. • Infusie hervatten met de volgende geplande dosis met 50% van de eerdere infusiesnelheid zodra de symptomen verdwenen zijn. • De behandeling definitief staken bij terugkerende symptomen van graad 3.
	Levensbedreigend (graad 4)	• Infusie onmiddellijk onderbreken. • Onmiddellijk een passende behandeling geven. • Behandeling definitief staken.

Dosisaanpassingen voor pneumonitis

Voor het behandelen van pneumonitis kan staking van de behandeling nodig zijn, zoals beschreven in tabel 3.

Tabel 3. Dosisaanpassingen voor pneumonitis

Pneumonitis (zie rubriek 4.4)	Ernst	Aanpassing van behandeling
	Bevestigde graad ≥ 2	• Behandeling definitief staken.

Gemiste dosis

Indien een patiënt een dosis Ziihera heeft gemist, dient de geplande dosis zo spoedig mogelijk te worden toegediend. Het toedieningsschema dient te worden aangepast zodat het interval tussen doses 2 weken blijft.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassingen zijn niet vereist voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot 89 ml/min volgens schatting met gebruikmaking van CKD-EPI). Zanidatamab is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten met nierziekte in het eindstadium, al dan niet met dialyse. Vanwege de geringe betrokkenheid van de nieren bij de klaring van zanidatamab wordt voor patiënten met een nierfunctiestoornis echter geen dosisaanpassing aanbevolen, aangezien er geen verschil in blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Dosisaanpassingen zijn niet vereist voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $\leq$ bovengrens van normaal [ULN] en ASAT $>$ ULN, of totaal bilirubine tussen 1 en 1,5 maal ULN en ongeacht welke ASAT). Zanidatamab is niet geëvalueerd bij patiënten met een matige (totaal bilirubine $>$ 1,5 tot $\leq$ 3 ULN en ongeacht welke ASAT) tot ernstige (totaal bilirubine $>$ 3 ULN en ongeacht welke ASAT) leverfunctiestoornis. Vanwege de geringe betrokkenheid van de lever bij de klaring van zanidatamab wordt voor patiënten met een leverfunctiestoornis echter geen dosisaanpassing aanbevolen, aangezien er geen verschil in blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 18 jaar waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van zanidatamab zijn dan ook niet vastgesteld bij deze groep patiënten.

Wijze van toediening

Ziihera wordt toegediend via een intraveneuze infusie. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend als intraveneuze 'push' of door middel van een snelle enkelvoudige bolusinjectie.

De verdunde oplossing voor infusie dient een eindconcentratie van 0,4 tot 6 mg/ml zanidatamab te hebben.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Tabel 4. Aanbevolen infusieduur

Dosis	Infusieduur
Eerste en tweede	120-150 minuten
Derde en vierde	90 minuten, indien eerdere infusen goed werden verdragen
Daaropvolgend	60 minuten, indien eerdere infusen goed werden verdragen

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Embryofoetale toxiciteit, zwangerschap en anticonceptie

Op basis van het werkingsmechanisme kan zanidatamab bij toediening aan een zwangere vrouw foetale schade veroorzaken. Bij postmarketingmeldingen van andere HER2-gerichte antilichamen leidde gebruik tijdens de zwangerschap tot gevallen van oligohydramnion, die zich manifesteerden als longhypoplasie, skeletafwijkingen en neonataal overlijden (zie rubriek 4.6).

Patiënten dienen geadviseerd te worden om niet zwanger te worden terwijl ze Ziihera krijgen. Om zwangerschap uit te sluiten dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd voordat wordt gestart met de behandeling.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Ziihera en gedurende 4 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Linkerventrikeldisfunctie

Verlagingen van de LVEF zijn gemeld bij het gebruik van geneesmiddelen die de werking van HER2 blokkeren, waaronder zanidatamab. De LVEF dient te worden beoordeeld door middel van een echocardiogram of een MUGA-scan (*multigated acquisition*) voordat wordt gestart met Ziihera, en tijdens de behandeling met regelmatige tussenpozen om te controleren of de LVEF binnen normale grenswaarden ligt. Indien de LVEF daalt en bij de daaropvolgende beoordeling niet is verbeterd of verder is gedaald, dient de behandeling met Ziihera te worden stopgezet zoals aanbevolen in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Zanidatamab is niet onderzocht bij patiënten die vóór de behandeling een LVEF-waarde van < 50% hadden, die in de 6 maanden ervoor een myocardinfarct of onstabiele angina pectoris hadden gehad, die een troponinewaarde hadden die past bij een myocardinfarct, of die een klinisch significante hartaandoening hadden, zoals ventriculaire aritmie die behandeling vereist, onbeheersbare hypertensie of een voorgeschiedenis van symptomatische hartdecompensatie met stuwings (CHF).

Infusiegerelateerde reacties

Ziihera kan infusiegerelateerde reacties (IRR's) veroorzaken (zie rubriek 4.8). Premedicatie dient te worden toegediend voorafgaand aan elke dosis om het risico op IRR's te beperken (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen op tekenen en symptomen van IRR's te worden gemonitord tijdens de toediening en zoals klinisch geïndiceerd na afloop van de infusie. De nodige noodmedicatie en apparatuur voor de behandeling van IRR's dienen voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn en IRR's dienen te worden behandeld zoals aanbevolen in tabel 2 (zie rubriek 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis is gemeld bij het gebruik van geneesmiddelen die de werking van HER2 blokkeren, waaronder Ziihera. Pneumonitis is gemeld bij 0,4% van de 233 patiënten die met intraveneus Ziihera 20 mg/kg werden behandeld als monotherapie in klinische onderzoeken. Patiënten dienen op tekenen en symptomen van pneumonitis te worden gemonitord. In het geval van bevestigde pneumonitis graad ≥ 2 dient de behandeling definitief te worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 20

Dit geneesmiddel bevat 0,63 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,105 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen specifieke klinische onderzoeken uitgevoerd naar eventuele geneesmiddelinteracties van zanidatamab. Zanidatamab is een antilichaam waarvan niet wordt verwacht dat het de enzymen van cytochroom P450 beïnvloedt. Van zanidatamab is ook niet gebleken dat het zich richt op mechanismen die verband houden met pro-inflammatoire cytokinen, of in elk geval niet op mechanismen die verband houden met pro-inflammatoire cytokinen die effect kunnen hebben op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen

Om zwangerschap uit te sluiten moeten vrouwen die zwanger kunnen worden een zwangerschapstest doen voordat wordt gestart met Ziihera.

Op basis van het werkingsmechanisme kan zanidatamab bij toediening tijdens de zwangerschap embryonale/foetale schade veroorzaken. Vrouwelijke patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Ziihera en gedurende 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Op basis van het werkingsmechanisme kan zanidatamab bij toediening aan een zwangere vrouw foetale schade veroorzaken. Er zijn geen gegevens over het gebruik van zanidatamab tijdens de zwangerschap bij mensen of dieren. Bij postmarketingmeldingen van andere HER2-gerichte antilichamen leidde gebruik tijdens de zwangerschap tot gevallen van oligohydramnion, die zich manifesteerden als longhypoplasie, skeletafwijkingen en neonataal overlijden. Ziihera wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus.

Vrouwen die Ziihera hebben gekregen tijdens de zwangerschap of in de 4 maanden voorafgaand aan de conceptie, moeten worden gemonitord op oligohydramnion. Indien oligohydramnion optreedt, dient

de foetus te worden onderzocht door middel van een test die geschikt is voor de zwangerschapsduur en in overeenstemming is met de lokale zorgstandaard.

Borstvoeding

Het is niet bekend of zanidatamab wordt uitgescheiden in de moedermelk of welk effect het middel heeft op kinderen die borstvoeding krijgen of op de melkproductie.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Ziihera voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Hierbij moet ook rekening worden gehouden met de uitwasperiode van 4 maanden (zie rubriek 5.2).

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd met zanidatamab.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zanidatamab heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld bij het gebruik van Ziihera. Derhalve moet patiënten worden aangeraden om voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De samengevoegde veiligheidspopulatie voor Ziihera weerspiegelt blootstelling van 233 patiënten aan wie intraveneus Ziihera 20 mg/kg werd toegediend als monotherapie in twee eenarmige onderzoeken. Van de 233 patiënten die Ziihera kregen, werd 39% blootgesteld gedurende 6 maanden of langer en werd 17% blootgesteld gedurende langer dan een jaar.

In de samengevoegde gegevens werden ernstige bijwerkingen gezien bij 8,2% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren diarree (1,7%) en vermoeidheid (1,3%).

De meest voorkomende bijwerkingen die in de samengevoegde gegevens werden gezien, waren diarree (48,5%), infusiegerelateerde reactie (30,5%), vermoeidheid (26,2%), anemie (21,9%) en rash (21,5%).

De veiligheid van Ziihera bij volwassen patiënten met galwegcarcinoom (N=87) werd geëvalueerd in onderzoek 203, een open-label multicenteronderzoek met meerdere cohorten.

In onderzoek 203 (N=87) traden ernstige bijwerkingen op bij 16,1% van de patiënten. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren diarree (2,3%), vermoeidheid (2,3%) en alanine-aminotransferase verhoogd (2,3%).

De meest voorkomende bijwerkingen in onderzoek 203 (N=87) waren diarree (46%), infusiegerelateerde reactie (33,3%), buikpijn (26,4%), anemie (25,3%) en vermoeidheid (24,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders is vermeld, zijn de frequenties van de bijwerkingen gebaseerd op de frequenties van de bijwerkingen door alle oorzaken die werden gezien bij 233 patiënten die werden blootgesteld aan een intraveneus toegediende dosis Ziihera van 20 mg/kg als monotherapie in twee eenarmige onderzoeken.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

In elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen in afnemende ernst weergegeven.

Tabel 5. Bijwerkingen bij patiënten die Ziihera als monotherapie kregen, gemeld in de samengevoegde veiligheidspopulatie (N=233)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Hartaandoeningen	Vaak	Ejectiefractie verlaagd*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree*
		Buikpijn ^a
		Nausea
		Braken
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd*
		Aspartaataminotransferase verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash ^b
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid ^c
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Infusiegerelateerde reactie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Pneumonitis

^a Buikpijn omvat buikpijn en bovenbuikpijn.

^b Rash omvat acneïforme dermatitis, rash, maculo-papulaire rash, rash pruritus en urticaria.

^c Vermoeidheid omvat asthenie, vermoeidheid en malaise.

* Zie "Beschrijving van bepaalde bijwerkingen" hieronder.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen in de samengevoegde veiligheidspopulatie (N=233)

Diarree

Diarree werd gemeld bij 48,5% van de patiënten die Ziihera kregen. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 bij de patiënten was 5,2%. Er werden geen bijwerkingen van graad 4 of graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin van de klachten bedroeg 10 dagen en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 3 dagen. De dosis Ziihera werd vanwege diarree verlaagd bij 1,3% van de patiënten en de dosering werd onderbroken of uitgesteld bij 2,6% van de patiënten. Er waren geen gevallen waarin de behandeling werd stopgezet vanwege diarree.

Infusiegerelateerde reacties

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) werden gemeld bij 30,5% van de patiënten die Ziihera kregen. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 was 0,4%. Er werden geen bijwerkingen van graad 4 of graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin bedroeg 1 dag en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan was 1 dag. De infusie van Ziihera werd bij 25,3% van de patiënten onderbroken en bij 0,4% van de patiënten stopgezet vanwege IRR's (zie rubriek 4.4).

Anemie

Anemie werd gemeld bij 21,9% van de patiënten die Ziihera kregen. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 bij patiënten was 9,9%, de incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 4 was 0,4% en er werden geen bijwerkingen van graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin van de klachten bedroeg 42 dagen en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 14 dagen. De infusie van Ziihera werd onderbroken of uitgesteld bij 0,4% van de patiënten en er werden geen andere acties ondernomen betreffende Ziihera vanwege anemie.

ALAT verhoogd

Een verhoogde ALAT werd gemeld bij 12,4% van de patiënten die Ziihera kregen. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 was 1,7%, de incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 4 was

0,4% en er werden geen bijwerkingen van graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin van de klachten bedroeg 78 dagen en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 16 dagen. De infusie van Ziihera werd onderbroken of uitgesteld bij 7 patiënten (3%) en er werden geen andere maatregelen genomen vanwege een verhoogde ALAT.

ASAT verhoogd

Een verhoogde ASAT werd gemeld bij 11,6% van de patiënten die Ziihera kregen. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 was 1,3%, de incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 4 was 0,9% en er werden geen bijwerkingen van graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin van de klachten bedroeg 87 dagen en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 15 dagen. Bij 6 patiënten (2,6%) werd de dosering van Ziihera onderbroken of uitgesteld en er werden geen andere maatregelen genomen vanwege een verhoogde ASAT.

Linkerventrikeldisfunctie

Afnames van de LVEF zijn gemeld bij het gebruik van geneesmiddelen die de werking van HER2 blokkeren, waaronder Ziihera. Bij 10 patiënten (4,3%) werden twaalf gevallen van een verminderde LVEF waargenomen; waarvan er één als ernstig werd beschouwd. De incidentie van gemelde bijwerkingen van graad 3 bedroeg 1,3%; er werden geen bijwerkingen van graad 4 of graad 5 gezien. De mediane tijd tot het eerste begin van de klachten bedroeg 171 dagen en de mediane tijd tot het verdwijnen ervan bedroeg 27 dagen. Bij 1 patiënt (0,4%) werd de dosis Ziihera verlaagd, bij 5 patiënten (2,1%) werd de dosering onderbroken of uitgesteld en bij 2 patiënten (0,9%) werd de behandeling stopgezet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De maximaal verdragen dosis zanidatamab is niet vastgesteld. In klinische studies was de maximaal onderzochte dosis 30 mg/kg. In geval van overdosering moet de patiënt nauwlettend worden gemonitord op tekenen en symptomen van bijwerkingen en dient zo nodig een passende symptomatische behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, HER2 (humane epidermale groeifactorreceptor 2) - remmers, ATC-code: L01FD07

Werkingsmechanisme

Zanidatamab is een HER2-gericht, bispecifiek antilichaam dat de extracellulaire domeinen 2 en 4 tegelijkertijd bindt op afzonderlijke monomeren van HER2 (*binding in trans*). De binding van zanidatamab aan HER2 resulteert in internalisatie, wat leidt tot een afname van het aantal receptoren op het celoppervlak. Zanidatamab brengt complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC), antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP) teweeg. Deze mechanismen resulteren in de remming van tumorgroei en in tumorcel dood.

Immunogeniciteit

De waargenomen incidentie van anti-drug-antistoffen (ADA's) is sterk afhankelijk van de sensitiviteit en specificiteit van het assay. Verschillen in assay-methoden verhinderen zinvolle vergelijkingen van de incidentie van anti-drug-antistoffen in de hieronder beschreven onderzoeken en de incidentie van

ADA's in andere onderzoeken.

ADA's werden zelden gevonden. Zanidatamab wordt beschouwd als een molecuul met laag risico voor de opwekking van een immuunreactie; dit op basis van de beoordeling van de immunogeniciteitsrisicofactoren en de lage incidentie van ADA's die tot nu toe is waargenomen in de klinische onderzoeken (respectievelijk 1,6% [3 van de 183 evalueerbare deelnemers] en 1,2% [1 van de 85 evalueerbare deelnemers] in onderzoek 101 en onderzoek 203). Er is geen bewijs gezien dat ADA's effect zouden hebben op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid. De hoeveelheid beschikbare gegevens is echter nog beperkt.

Cardiale elektrofysiologie

De relatie tussen in tijd afgestemde serumconcentraties zanidatamab en Δ QTcF-metwaarden werd geëvalueerd op basis van gegevens verkregen tijdens de behandeling met zanidatamab van deelnemers aan onderzoek 101. De gegevensverzameling voor C-QT-analyse omvatte meetwaarden van QTcF afkomstig van 179 van de 192 deelnemers aan onderzoek 101. Zanidatamab heeft geen effect op het QTc-interval en er was geen relatie tussen blootstelling aan zanidatamab en veranderingen in het QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Ziihera werd geëvalueerd in cohort 1 (N=62) van ZWI-ZW25-203 (onderzoek 203), een open-label, eenarmig multicenteronderzoek met patiënten met lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd galwegcarcinoom die ten minste één eerdere gemcitabine-bevattende, systemische chemokuur voor gevorderde ziekte hadden gekregen, die ziekteprogressie hadden na of intolerantie ontwikkelden voor de meest recente eerdere therapie en van wie de tumor HER2-positief (IHC 3+) werd bevonden.

De patiënten kregen elke 2 weken intraveneus een dosis Ziihera van 20 mg/kg toegediend. Het geneesmiddel werd toegediend totdat er ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit optrad. De voornaamste werkzaamheidsuitkomstmaatstaven waren bevestigd objectief responspercentage (cORR) en duur van respons (DoR) zoals bepaald door een onafhankelijke centrale beoordeling (ICR) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.

De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 38 tot 79 jaar), 47% van de patiënten was 65 jaar of ouder, 55% was vrouw; 61% was Aziatisch en 31% was blank. Alle patiënten hadden bij aanvang van het onderzoek een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 (32%) of 1 (68%).

Drieënvijftig procent van de patiënten had galblaascarcinoom, 27% had intrahepatisch cholangiocarcinoom en 19% had extrahepatisch cholangiocarcinoom. Veertig procent van de patiënten had meer dan één eerdere lijn therapie ondergaan voor gemetastaseerde of lokaal gevorderde ziekte. De meest voorkomende eerdere behandelingen, behalve gemcitabine, omvatten: cisplatine (76%), oxaliplatine (16%), 5-fluoro-uracil (39%) en PD-1- of PD-L1-remmer (26%). De mediane algehele overleving (OS) in de groep met IHC 3+ was 18,1 maanden (95%-BI: 12,2; 22,9). De mediane duur van de onderzoeksovolgving in de groep met IHC 3+ was 34,0 maanden.

De werkzaamheidsresultaten zijn opgenomen in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten in onderzoek 203

Werkzaamheidsparameter*	N=62
Bevestigd objectief responspercentage (cORR)	
n	32
% (95%-BI)	51,6 (38,6; 64,5)
Volledige respons, n (%)	3 (4,8)
Partiële respons, n (%)	29 (46,8)
Duur van respons (DOR)	N=32
Mediaan [†] , maanden (95%-BI)	14,9 (7,4; 24,0)

* Vastgesteld door middel van onafhankelijke centrale beoordeling

[†] Op basis van Kaplan-Meier-schatting

LPLV (*last patient last visit*) = laatste bezoek van laatste patiënt op 11 juli 2024

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ziihera in alle subgroepen van pediatrische patiënten met galwegcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke vergunning

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Zanidatamab vertoont een niet-lineaire kinetiek met een snellere klaring (CL) bij lage doses, variërend van 5 tot 30 mg/kg. Na de eerste dosis was de geometrisch gemiddelde C_{max} van zanidatamab dosisproportioneel met toenemende doses, terwijl de totale systemische blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) groter dan dosisproportioneel was met toenemende doses. De geometrisch gemiddelde accumulatie-index op basis van C_{dal} tijdens *steady state* was circa 2,7 bij het dosisniveau van eenmaal per 2 weken 20 mg/kg zanidatamab. De waargenomen blootstelling aan zanidatamab en de farmacokinetische parameters na de eerste toediening in de eerste kuur en *steady state*, op basis van het beschikbare bemonsteringsschema, worden beschreven in tabel 7.

De farmacokinetiek van zanidatamab na intraveneuze infusie bij deelnemers met kankertypen met HER2-expressie werd geëvalueerd in een farmacokinetische modelanalyse van de populatie van 279 deelnemers. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd voorspeld dat deelnemers met galwegcarcinoom een typische CL van 0,0115 l/uur, een typische V_c van 3,51 l, een typische V_p van 3,95 l en een geschatte $t_{1/2}$ van circa 21 dagen zouden hebben. Op basis van de geschatte $t_{1/2}$ zou het circa 3,5 maanden (oftewel 5 halfwaardetijden) duren voordat een *steady state* werd bereikt na toediening van meerdere doses zanidatamab.

Tabel 7. Onderzoek 203: Farmacokinetische parameters (geometrisch gemiddelde [procentuele variatiecoëfficiënt]) van zanidatamab na de eerste toediening van zanidatamab in een dosering van 20 mg/kg Q2W in kuur 1 en *steady state* bij patiënten met galwegcarcinoom

Kuur	C _{max} (µg/ml)	C _{dal} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dagen*µg/ml)
Kuur 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
Kuur 4 of later (steady-state) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Afkortingen: AUC_{0-tau} = oppervlakte onder de curve tijdens het toedieningsinterval; C_{max} = maximale concentratie; C_{dal} = dalconcentratie; Q2W = eenmaal per 2 weken

Opmerking: naar kuur 1 en kuur 4 wordt verwezen als respectievelijk “eerste dosis” en “steady state”; deze termen zijn onderling uitwisselbaar.

Absorptie

Ziihera wordt toegediend als intraveneuze infusie.

Distributie

Na intraveneuze toediening vindt er een bifasische eliminatie van zanidatamab plaats vanuit de circulatie. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd voorspeld dat deelnemers met door HER2 versterkt galwegcarcinoom een typische V_c van 3,51 l en een typische V_p van 3,95 l zouden hebben.

Eliminatie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd voorspeld dat deelnemers met galwegcarcinoom een typische CL van 0,0115 l/uur en een geschatte t_{1/2} van circa 21 dagen van zanidatamab, toegediend in een dosering van 20 mg/kg elke 2 weken tijdens *steady state*, zouden hebben.

Specifieke populaties

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van zanidatamab gezien op basis van leeftijd (24 tot 88 jaar), geslacht, ras (blank, zwart, Aziatisch) en lichaamsgewicht (35,4 kg tot 128 kg).

Nierfunctiestoornissen

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van zanidatamab gezien op basis van lichte en matige nierfunctiestoornissen (eGFR 30 tot 89 ml/min, geschat met gebruikmaking van CKD-EPI). De farmacokinetiek van zanidatamab bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen en nierziekte in het eindstadium, al dan niet met hemodialyse, is niet bekend. Aangezien monoklonale IgG-antilichamen echter niet in hoofdzaak via de nieren worden geklaard, wordt niet verwacht dat een verandering in de nierfunctie van invloed is op de blootstelling aan zanidatamab.

Leverfunctiestoornissen

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van zanidatamab gezien op basis van lichte leverfunctiestoornissen (totaal bilirubine ≤ bovengrens van normaal [ULN] en ASAT > ULN of totaal bilirubine tussen 1 en 1,5 maal ULN en ongeacht welke ASAT). De farmacokinetiek van zanidatamab bij patiënten met een matige (totaal bilirubine > 1,5 tot ≤ 3 ULN en ongeacht welke ASAT) of ernstige leverstoornis (totaal bilirubine > 3 ULN en ongeacht welke ASAT) is niet bekend. Aangezien monoklonale IgG-antilichamen echter niet in hoofdzaak via de lever worden geklaard, wordt niet verwacht dat een verandering in de leverfunctie van invloed is op de blootstelling aan zanidatamab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het carcinogene potentieel van zanidatamab.

Genotoxiciteit

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het mutagene potentieel van zanidatamab.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Zanidatamab werd in het algemeen goed verdragen in een 13 weken durend onderzoek met herhaalde doses naar toxiciteit bij cynomolgus-aper die het middel eenmaal per week (intraveneus) kregen toegediend op dosisniveaus die resulteerden in blootstellingsgrenzen tot ten minste 10 maal de blootstelling bij mensen. Bij klinisch relevante blootstelling werd niet-ernstige, voorbijgaande, niet-dosisafhankelijke, behandelingsgerelateerde zachte of waterige ontlasting waargenomen. Bij sommige, maar niet alle dieren hield zachte of waterige ontlasting verband met niet-ernstige veranderingen in bloedconcentraties van ureumstikstof en bloedconcentraties van albumine. Vanaf dag 22 waren de bloedconcentraties van ureumstikstof in het algemeen verhoogd (maximaal tot 45%) en waren de bloedconcentraties van albumine vaak verlaagd (maximaal tot 12%) gedurende de volledige periode van toediening. Deze waarden waren echter niet dosisgerelateerd en bleven binnen historische controlebereiken.

Ontwikkelings- en reproductietoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met zanidatamab. Er is echter gezien dat antilichamen die aan HER2 binden, ernstige embryofetale toxiciteit veroorzaken. Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd met zanidatamab. In een 13 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij cynomolgus-aper die het middel eenmaal per week (intraveneus) kregen toegediend op dosisniveaus die resulteerden in blootstellingsgrenzen tot ten minste 10 maal de blootstelling bij mensen, had zanidatamab geen effect op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij beoordeling aan de hand van orgaangewicht en histopathologie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E432)

Dinatriumsuccinaat

Butaandizuur (E363)

Sucrose

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit na opening van de gereconstitueerde oplossing is aangetoond gedurende maximaal 6 uur bij kamertemperatuur (18°C tot 24°C) en gedurende maximaal 24 uur bij 2°C tot 8°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor reconstitutie het risico op microbiële besmetting voorkomt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 4 uur bij kamertemperatuur (18°C tot 24°C) of in de koelkast (2°C tot 8°C).

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit na opening van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende maximaal 24 uur bij kamertemperatuur (18°C tot 24°C) en bij 2°C tot 8°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en -condities na opening de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 12 uur bij kamertemperatuur (18°C tot 24°C) of 24 uur in de koelkast bij 2°C tot 8°C. Deze bewaartijden gaan in vanaf het moment van reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20ml-injectieflacon van type I-glas met een chloorbutyl stop en flip-offdop.

Elke verpakking bevat ofwel 1 injectieflacon, ofwel 2 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ziihera moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties en moet vervolgens worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose voor infusie.

Voor de reconstitutie en verdunning van Ziihera moet een aseptische techniek worden gebruikt.

Reconstitutie

- Bereken de aanbevolen dosis Ziihera op basis van het gewicht van de patiënt om te bepalen hoeveel injectieflacons nodig zijn.
- Neem de injectieflacon(s) uit de koelkast en laat ze op kamertemperatuur komen.
- Reconstitueer elke injectieflacon met 5,7 ml steriel water voor injecties om een concentratie van 50 mg/ml in een extraheerbaar volume van 6 ml te verkrijgen.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat het product volledig opgelost is. Niet schudden. De reconstitutie zou niet langer dan 10 minuten moeten duren.
- Laat de gereconstitueerde injectieflacon rusten, zodat eventuele belletjes verdwijnen.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing visueel op zwevende deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde product moet een kleurloze tot lichtgele, heldere tot licht opalescente oplossing zijn die vrijwel geen deeltjes bevat. Gooi de gereconstitueerde injectieflacon weg indien verkleuring of zwevende deeltjes zichtbaar zijn.

Verdunning

- Trek uit de injectieflacons het volume op dat nodig is voor de berekende dosis.
- Voeg het benodigde dosishet volume langzaam toe aan een geschikte maat infuuszak met daarin natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose voor infusie. De eindconcentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,4 mg/ml en 6 mg/ml zijn.

- Meng de verdunde oplossing door voorzichtig omkeren. Niet schudden.
- De oplossing voor infusie moet een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes zijn. Indien zwevende deeltjes of verkleuring worden gezien, moet de oplossing worden weggegooid.
- Compatibiliteit van materialen voor intraveneuze toediening met de verdunde Ziihera-oplossing is aangetoond voor de volgende materialen:
 - Intraveneuze zak: polyvinylchloride (PVC), polyolefine (PO), ethyleenvinylacetaat (EVA), polypropyleen (PP) en ethyleenpropyleencopolymeer.
 - Infusiesets: polyvinylchloride/bis(2-ethylhexyl)ftalaat (PVC/DEHP), polyurethaan (PUR), polyethyleen-gevoerd (PE-gevoerd) acrylonitril-butadien-styreen (ABS).
 - Inline-filters: polyethersulfonoplossingfilter (PES), polyvinylidenefluoride luchtfilter (PVDF).
 - Overbrengingshulpmiddelen voor gesloten systeem: acrylonitril-butadien-styreen (ABS), acrylcopolymeer, polycarbonaat (PC), polyisopreen (PI), polyesterpolypropyleen (PP), polytetrafluorethyleen (PTFE), silicone en roestvrij staal (SS).

Toediening

- Dien Ziihera toe als intraveneuze infusie met een filter van 0,2 of 0,22 micron.
- Dien Ziihera niet tegelijk met andere intraveneuze geneesmiddelen toe via dezelfde intraveneuze lijn.

Afvoeren

Ziihera-injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Mocht een deel van de gereconstitueerde oplossing ongebruikt blijven, dan moet dit worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN
EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN
VOLDAAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Indien de indiening van een periodiek veiligheidsverslag en de aanpassing van een RMP samenvallen, kunnen ze tegelijkertijd worden ingediend.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van zanidatamab als behandeling voor volwassenen met niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief galwegcarcinoom dat al is behandeld met ten minste één eerdere lijn systemische therapie, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van het lopende open-label, gerandomiseerde klinische fase III-onderzoek JZP598-302 ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van zanidatamab plus een behandeling volgens de standaardzorg in vergelijking met alleen een behandeling volgens de standaardzorg voor gevorderd, HER2-positief galwegcarcinoom.	30 september 2029

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ziihera 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
zanidatamab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon bevat 300 mg zanidatamab.

Na reconstitutie bevat 1 injectieflacon met 6 ml oplossing 50 mg/ml zanidatamab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: polysorbaat 20 (E432), dinatriumsuccinaat, butaandizuur (E363), sucrose en water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

1 injectieflacon
2 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ziihera 300 mg poeder voor concentraat
zanidatamab

2. WIJZE VAN TOEDIENING

IV gebruik na reconstitutie en verdunning

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ziihera 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie zanidatamab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ziihera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ziihera en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hoe werkt dit middel?

Ziihera is een geneesmiddel dat de werkzame stof zanidatamab bevat. Zanidatamab is een bispecifiek antilichaam. Het hecht zich aan een speciaal eiwit of antigenen op kankercellen. Het herkent en hecht zich aan een eiwit dat humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) heet. HER2 komt in grote hoeveelheden voor op het oppervlak van sommige kankercellen, waar het hun groei stimuleert. Wanneer zanidatamab zich hecht aan HER2 op kankercellen, vertraagt of stopt dit de groei van de kankercellen en kan het de kankercellen doden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Ziihera wordt gebruikt bij volwassenen met galwegkanker. Dit is kanker in de delen van het lichaam die zorgen voor de opslag en het vervoer van gal. Het middel wordt gebruikt als: er veel van het eiwit HER2 op de kankercellen aanwezig is (ook wel HER2-positieve galwegkanker genoemd);
- de kanker niet met een operatie kan worden verwijderd (niet-reseceerbaar is) en is verspreid naar weefsels in de buurt (lokaal gevorderd) of naar andere delen van het lichaam (uitgezaaid); en
- de kanker is teruggekomen of erger is geworden na een eerdere chemokuur.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u of u allergisch bent? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, of tijdens de behandeling, als u voor of tijdens de behandeling met dit middel een of meer van de volgende klachten krijgt:

- benauwd zijn
- hoesten
- vermoeid zijn
- zwelling van enkels of benen
- onregelmatige hartslag
- plotselinge gewichtstoename
- duizelig zijn
- verlies van bewustzijn

Dit kunnen klachten zijn van een verlaagde linker ventriculaire ejectiefractie. Dit is een ziekte waarbij uw hart niet genoeg kracht heeft om het bloed uit de hartkamer te pompen. Uw arts zal de werking van uw hart controleren voordat uw behandeling met Ziihera begint. Zie rubriek 4, “Ernstige bijwerkingen”, voor meer informatie over aanwijzingen voor hartproblemen waarop u moet letten.

Infuusreacties

Ziihera wordt toegediend via een druppelinfuus in een ader (intraveneus infuus). U kunt een reactie krijgen op het infuus. Uw arts of verpleegkundige zal u tijdens en na het infuus controleren op bijwerkingen als dat nodig is. Als u een ernstige reactie krijgt, dan kan uw arts de behandeling met Ziihera stoppen. Zie rubriek 4, “Ernstige bijwerkingen”, voor meer informatie over infuusreacties waarop u tijdens en na het infuus moet letten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Ziihera wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het middel is niet getest bij patiënten in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ziihera nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige voordat u met de behandeling begint.

Ziihera kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Uw arts zal u adviseren over de risico's van het gebruik van Ziihera voor uw baby als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Als u zwanger kan worden, dan moet u tijdens de behandeling met Ziihera en tot 4 maanden erna betrouwbare anticonceptie gebruiken. Bespreek met uw arts welke anticonceptie het beste voor u is. Waarschuw meteen uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Ziihera of in de 4 maanden na de behandeling.

Het is niet bekend of Ziihera in de moedermelk terechtkomt. Vraag uw arts of u borstvoeding kunt geven tijdens de behandeling met Ziihera en in de 4 maanden na de behandeling. Ziihera kan namelijk schadelijk zijn voor het kind. Uw arts zal een afweging maken van de voordelen van borstvoeding voor uw kind en de voordelen van het gebruik van dit geneesmiddel voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u Ziihera heeft gekregen, kunt u zich moe voelen. Als dat gebeurt, mag u geen voertuigen besturen en mag u geen gereedschappen of machines gebruiken.

Ziihera bevat natrium

Ziihera bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Ziihera bevat polysorbaat 20

Ziihera bevat 0,63 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,105 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Ziihera wordt in een ziekenhuis of kliniek toegediend door een arts of verpleegkundige.

- Het middel wordt 1 keer per 2 weken toegediend via een druppelinfuus in een ader (intraveneus infuus).
- Hoeveel u van het middel krijgt, hangt af van uw gewicht en wordt berekend door uw arts.
- Hoelang het infuus duurt, kan bij de eerste dosis anders zijn dan bij latere doses. Dit hangt af van hoe goed u het infuus verdraagt.
- Het aantal infusen dat u krijgt, hangt af van:
 - hoe uw ziekte op de behandeling reageert;
 - hoe goed u de behandeling verdraagt.
- Voordat u het infuus krijgt kan uw arts of verpleegkundige u een aantal geneesmiddelen geven die bedoeld zijn om reacties op het infuus te voorkomen. Zoals antihistamines (geneesmiddelen die allergische reacties verminderen), corticosteroïden (geneesmiddelen die pijn en ontsteking tegengaan) en antipyretica (koortsverlagende geneesmiddelen). Deze geneesmiddelen krijgt u 30 tot 60 minuten voordat u het infuus krijgt.

Heeft u een afspraak gemist?

Als u uw afspraak voor de toediening van Ziihera bent vergeten of heeft gemist, dan moet u zo snel mogelijk een nieuwe afspraak maken met uw arts of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te praten. Het is belangrijk dat u alle infusen krijgt die uw behandelteam heeft aangeraden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Vertel het uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Neem meteen contact op met een arts of verpleegkundige als u merkt dat u een of meer van de onderstaande bijwerkingen heeft.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Reacties op het infuus. Deze reacties kunnen licht of ernstig zijn. U kunt last hebben van: misselijkheid, koorts, koude rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn, verminderde eetlust, pijn in de gewrichten en spieren en opvliegers.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Ejectiefractie verlaagd. Dit geneesmiddel kan hartproblemen veroorzaken waardoor uw hart minder goed bloed door het lichaam kan pompen. Klachten hiervan zijn onder andere:

benauwdheid, hoesten, vermoeidheid, zwelling van enkels of benen, onregelmatige hartslag, plotselinge gewichtstoename, duizelig zijn en verlies van bewustzijn.

Andere bijwerkingen

Hoe vaak en hoe erg u last kunt krijgen van de bijwerkingen hangt af van de dosis die u krijgt. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de onderstaande bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- buikpijn
- misselijk zijn
- overgeven
- vermoeid zijn
- verminderde eetlust
- huiduitslag
- tekort aan rode bloedcellen (anemie). Dit is gebleken uit bloedonderzoek.
- problemen met uw lever. Dit is gebleken uit bloedonderzoek.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Borstkasklachten, zoals een droge hoest of benauwd zijn (pneumonitis)

Als u na behandeling met Ziihera een of meer van bovenstaande bijwerkingen krijgt, dan moet u meteen contact opnemen met uw arts en uw arts vertellen dat u wordt behandeld met Ziihera.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Ziihera wordt bewaard door de professionele zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek waar u de behandeling krijgt. De volgende informatie is alleen bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik Ziihera niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kartonnen doos en het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
- De verdunde oplossing moet direct na de bereiding worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Geneesmiddelen die u niet meer gebruikt, worden afgevoerd door uw apotheker. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zanidatamab.
- 1 injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 300 mg zanidatamab. Na reconstitutie bevat 1 injectieflacon met 6 ml oplossing 50 mg/ml zanidatamab.

- De andere stoffen in dit middel zijn polysorbaat 20 (E432), dinatriumsuccinaat, butaandizuur (E363), sucrose en water voor injecties (zie rubriek 2).

Hoe ziet Ziihera eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ziihera is een wit gevriesdroogd poeder dat wordt geleverd in een glazen injectieflacon met een stop en een flip-off dop.

1 doos bevat 1 of 2 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.