

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ziihera 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver inneholder 300 mg zanidatamab.

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 50 mg/ml zanidatamab.

Zanidatamab er et humanisert (IgG1) bispesifikt antistoff som produseres i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Hvit frysetørket kake.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ziihera som monoterapi er indisert for behandling av voksne med ikke-resektabel lokalt avansert eller metastatisk HER2-positiv (IHC3+) galleveiskreft som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling (se pkt. 4.2 for utvelging av pasienter basert på biomarkører).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ziihera må igangsettes av en lege med erfaring i diagnose og behandling av pasienter med galleveiskreft. Det må administreres av kvalifisert helsepersonell med egnet gjenopplivningsutstyr tilgjengelig.

Utvelging av pasienter

Pasienter som behandles med Ziihera for galleveiskreft, skal ha dokumentert HER2-positiv tumorstatus, definert som en skår på 3 + ved immunhistokjemi (IHK) vurdert med CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr med tilsvarende beregnet formål. Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes.

Dosering

Anbefalt dose Ziihera er 20 mg/kg, administrert som en intravenøs infusjon annenhver uke (hver 14. dag) til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Se tabell 4 for infusjonsvarighet.

Premedikasjon

Premedikasjon skal administreres 30 til 60 minutter før hver infusjon for å hindre potensielle infusjonsrelaterte reaksjoner. Anbefalt premedikasjon omfatter et kortikosteroid, antihistamin og antipyretisk middel (se pkt. 4.4).

Doseendringer ved venstre ventrikkel-dysfunksjon

Venstre ventrikkel-funksjon må vurderes ved baseline og med jevne mellomrom under behandling. Anbefalinger om doseendringer ved redusert ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel (LVEF) er gitt i tabell 1.

Tabell 1. Doseendringer ved venstre ventrikkel-dysfunksjon

Venstre ventrikkel-dysfunksjon (se pkt. 4.4)	Alvorlighetsgrad	Endring av behandling
	Absolutt reduksjon på ≥ 16 % poeng i LVEF fra baseline før behandling	• Hold tilbake behandling i minst 4 uker. • Gjenta LVEF-vurderingen i løpet av 4 uker. • Gjenoppta behandlingen i løpet av 4 til 8 uker hvis LVEF går tilbake til normale grenser og den absolutte reduksjonen er ≤ 15 % poeng fra baseline. • Hvis LVEF ikke har gått tilbake til innenfor 15 % poeng fra baseline, skal legemidlet seponeres permanent.
	LVEF-verdi under 50 % og absolutt reduksjon på ≥ 10 % poeng under baseline før behandling	

Doseendringer ved infusjonsrelaterte reaksjoner

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) kan kreve redusert infusjonshastighet, doseavbrudd eller seponering som beskrevet i tabell 2.

Tabell 2. Endringer av dose og infusjonsvarighet ved infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8)	Alvorlighetsgrad	Endring av behandling
	Lett (grad 1)	• Reduser infusjonshastigheten med 50 %. • Påfølgende infusjoner skal starte ved denne reduserte hastigheten. • Infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner kan økes gradvis til hastigheten før symptomene, som tolerert.
	Moderat (grad 2)	• Stans infusjonen umiddelbart. • Gi hensiktsmessig behandling. • Gjenoppta infusjonen ved 50 % av tidligere infusjonshastighet når symptomene er borte. • Infusjonshastigheten for påfølgende infusjoner kan økes gradvis til hastigheten før symptomene, som tolerert.
	Alvorlig (grad 3)	• Stans infusjonen umiddelbart. • Gi umiddelbart hensiktsmessig behandling. • Gjenoppta infusjonen ved neste planlagte dose ved 50 % av tidligere infusjonshastighet når symptomene er borte. • Ved tilbakevendende symptomer av grad 3 skal legemidlet seponeres permanent.
	Livstruende (grad 4)	• Stans infusjonen umiddelbart. • Gi umiddelbart hensiktsmessig behandling. • Seponer legemidlet permanent.

Doseendringer for pneumonitt

Håndtering av pneumonitt kan kreve seponering som beskrevet i tabell 3.

Tabell 3. Doseendringer for pneumonitt

Pneumonitt (se pkt. 4.4)	Alvorlighetsgrad	Endring av behandling
	Bekreftet grad ≥ 2	• Seponer permanent.

Utelatt dose

Hvis en pasient ikke tar en dose Ziihera, skal den planlagte dosen administreres så snart som mulig. Administrasjonsplanen skal justeres slik at det opprettholdes et 2-ukers mellomrom mellom dosene.

Spesielle populasjoner**Nedsatt nyrefunksjon**

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 89 ml/min anslått ved hjelp av CKD-EPI). Zanidatamab har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter med nyresykdom i sluttstadiet med eller uten dialyse. Ettersom nyreprosessen i liten grad er involvert i clearance av zanidatamab, er det ikke anbefalt dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da man ikke forventer noen forskjell i eksponering (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $\leq$ øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller totalt bilirubin mellom 1 og 1,5 ganger ULN uansett ASAT). Zanidatamab har ikke blitt evaluert hos pasienter med moderat (totalt bilirubin $>$ 1,5 til $\leq$ 3 ULN uansett ASAT) til alvorlig (totalt bilirubin $>$ 3 ULN uansett ASAT) nedsatt leverfunksjon. Ettersom leverprosessen i liten grad er involvert i clearance av zanidatamab, er det ikke anbefalt dosejustering for pasienter med nedsatt leverfunksjon, da man ikke forventer noen forskjell i eksponering (se pkt. 5.2).

Eldre populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Barn under 18 år var ikke inkludert i de kliniske studiene. Sikkerhet, effekt og farmakokinetikk for zanidatamab har derfor ikke blitt fastslått i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Ziihera administreres ved intravenøs infusjon. Det må ikke administreres som en intravenøs "push"-injeksjon eller en hurtig enkelt bolusinjeksjon.

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning må ha en endelig konsentrasjon på 0,4 til 6 mg/ml zanidatamab.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Tabell 4. Anbefalt infusjonsvarighet

Dose	Infusjonsvarighet
Første og andre	120–150 minutter
Tredje og fjerde	90 minutter, hvis tidligere infusjoner ble godt tolerert
Påfølgende	60 minutter, hvis tidligere infusjoner ble godt tolerert

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Embryoføtal toksisitet, graviditet og prevensjon

Basert på virkningsmekanismen kan zanidatamab forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. I rapporter etter markedsføring av andre HER2-rettete antistoffer førte bruk under graviditet til tilfeller av oligohydramnion som manifesterte seg som pulmonal hypoplasi, misdannelser i skjelett og neonatal død (se pkt. 4.6).

Pasientene skal rådes til å unngå å bli gravide mens de får Ziihera. Det skal utføres en graviditetstest før igangsetting av behandling for å utelukke graviditet.

Fertile kvinnelige pasienter skal bruke en sikker prevensjonsmetode mens de får Ziihera og i 4 måneder etter den siste dosen (se pkt. 4.6).

Venstre ventrikel-dysfunksjon

Reduksjon av LVEF har vært rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert zanidatamab. LVEF skal vurderes med ekkokardiogram eller MUGA-skanning (multigated acquisition) før igangsetting av Ziihera og med jevne mellomrom under behandling for å sikre at LVEF er innenfor normale grenser. Dersom LVEF synker og ikke blir bedre, eller har blitt ytterligere redusert ved den påfølgende vurderingen, skal Ziihera seponeres som anbefalt i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Zanidatamab har ikke vært studert hos pasienter med en LVEF-verdi på $< 50\%$; tidligere hjerteinfarkt eller ustabil angina i løpet av de siste 6 måneder; troponinnivå som er konsistent med hjerteinfarkt, eller klinisk signifikant hjertesykdom slik som ventrikulær arytmi som krever behandling, ukontrollert hypertensjon eller tidligere symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Ziihera kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (se pkt. 4.8). Det skal gis premedikasjon før hver dose for å redusere risikoen for IRR (se pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på IRR under administrasjon og som klinisk indisert etter fullført infusjon. Egnet akuttmedisin og utstyr for behandling av IRR skal være tilgjengelig for umiddelbar bruk, og IRR skal håndteres som anbefalt i tabell 2 (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt har vært rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert Ziihera. Pneumonitt har vært rapportert hos 0,4 % av 233 pasienter behandlet med Ziihera 20 mg/kg intravenøst gitt alene i kliniske studier. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på pneumonitt. Ved bekreftet pneumonitt grad ≥ 2 skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Polysorbat 20

Dette legemidlet inneholder 0,63 mg polysorbat 20 i hvert hetteglass, noe som tilsvarer 0,105 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført egne kliniske studier som evaluerer zanidatamabs potensial for legemiddelinteraksjon. Zanidatamab er et antistoff som ikke forventes å påvirke cytokrom P450-enzymene. Zanidatamab er heller ikke kjent for å rette seg mot mekanismer relatert til proinflammatoriske cytokiner eller mekanismer relatert til proinflammatoriske cytokiner som kan påvirke farmakokinetikken (PK) til samtidige legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

For å utelukke graviditet skal kvinner i fertil alder gjennomgå graviditetstesting før oppstart.

Basert på virkningsmekanismen kan zanidatamab forårsake embryoføtale skader når det gis under graviditet. Kvinnelige pasienter skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Ziihera og i 4 måneder etter den siste dosen av zanidatamab.

Graviditet

Basert på virkningsmekanismen kan zanidatamab forårsake fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Det finnes ingen data fra dyr eller mennesker om bruk av zanidatamab under graviditet. I rapporter etter markedsføring av andre HER2-rettete antistoffer førte bruk under graviditet til tilfeller av oligohydramnion som manifesterte seg som pulmonal hypoplasi, misdannelser i skjelett og neonatal død. Ziihera er ikke anbefalt for bruk under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Pasienter skal informeres om potensielle risikoer for fosteret.

Kvinner som har fått Ziihera under graviditet eller innen 4 måneder før unnfangelse, skal overvåkes for oligohydramnion. Hvis det oppstår oligohydramnion, skal det utføres fostertesting som er egnet for gestasjonsalderen og i samsvar med lokal pleiestandard.

Amming

Det er ikke kjent om zanidatamab skilles ut i morsmelk hos mennesker, eller hvilken virkning det har på et barn som ammes, eller på melkeproduksjonen.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med Ziihera for moren, skal det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes. Det skal også tas hensyn til utvaskingsperioden på 4 måneder (se pkt. 5.2).

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med zanidatamab.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zanidatamab har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det har vært rapportert fatigue ved bruk av Ziihera. Pasientene skal derfor rådes til å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den sammenslåtte sikkerhetspopulasjonen av Ziihera viser eksponering hos 233 pasienter som fikk Ziihera 20 mg/kg intravenøst som gitt alene i to enarmede studier. Av de 233 pasientene som fikk Ziihera, ble 39 % eksponert i 6 måneder eller lenger, og 17 % ble eksponert i mer enn ett år.

I de sammenslåtte dataene ble alvorlige bivirkninger observert hos 8,2 % av pasientene. De hyppigste alvorlige bivirkningene var diaré (1,7 %) og fatigue (1,3 %).

De vanligste bivirkningene som ble observert i de sammenslåtte dataene, var diaré (48,5 %), infusjonsrelatert reaksjon (30,5 %), fatigue (26,2 %), anemi (21,9 %) og utslett (21,5 %).

Sikkerheten av Zihera hos voksne pasienter med galleveiskreft (BTC) (N = 87) ble evaluert i studie 203, en åpen multisenterstudie med flere kohorter.

Det forekom alvorlige bivirkninger hos 16,1 % av pasientene i studie 203 (N = 87). De hyppigste alvorlige bivirkningene var diaré (2,3 %), fatigue (2,3 %) og forhøyet alaninaminotransferase (2,3 %).

De vanligste bivirkningene i studie 203 (N = 87) var diaré (46 %), infusjonsrelatert reaksjon (33,3 %), abdominalsmerter (26,4 %), anemi (25,3 %) og fatigue (24,1 %).

Bivirkningstabell

Med mindre annet er angitt, er hyppigheten av bivirkningene basert på bivirkningshyppighet uansett årsak identifisert hos 233 pasienter som ble eksponert for Zihera 20 mg/kg administrert intravenøst som gitt alene i to enarmede studier.

Frekvenser defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Bivirkninger hos pasienter som fikk Zihera som monoterapi, rapportert i den sammenslåtte sikkerhetspopulasjonen (N = 233)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt
Hjertesykdommer	Vanlige	Redusert ejeksjonsfraksjon*
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré*
		Abdominalsmerter ^a
		Kvalme
		Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyet alaninaminotransferase (ALAT)*
		Forhøyet aspartataminotransferase (ASAT)*
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett ^b
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue ^c
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Pneumonitt

^a Abdominalsmerter omfatter abdominalsmerter og smerter i øvre abdomen.

^b Utslett omfatter akneiform dermatitt, utslett, makulopapulært utslett, pruritisk utslett og urticaria.

^c Fatigue omfatter asteni, fatigue og uvelhet.

* Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger i den sammenslåtte sikkerhetspopulasjonen (N = 233)

Diaré

Diaré ble rapportert hos 48,5 % av pasientene som fikk Ziihera. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 5,2 %, og det ble ikke observert noen bivirkninger av grad 4 eller grad 5. Mediantid til første fremtreden var 10 dager, og mediantid til opphør var 3 dager. Dosen av Ziihera ble redusert på grunn av diaré hos 1,3 % av pasientene og ble opprettholdt eller forsinket hos 2,6 % av pasientene. Det var ingen tilfeller der behandlingen ble seponert på grunn av diaré.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) ble rapportert hos 30,5 % av pasientene som fikk Ziihera. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 0,4 %, og det ble ikke observert noen bivirkninger av grad 4 eller grad 5. Mediantid til første fremtreden var 1 dag, og mediantid til opphør var 1 dag. Infusjonen av Ziihera ble avbrutt hos 25,3 % av pasientene og seponert hos 0,4 % av pasientene på grunn av infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Anemi

Anemi ble rapportert hos 21,9 % av pasientene som fikk Ziihera. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 9,9 %, av grad 4 var den 0,4 %, og det ble ikke observert noen bivirkninger av grad 5. Mediantid til første fremtreden var 42 dager, og mediantid til opphør var 14 dager. Infusjonen av Ziihera ble opprettholdt eller forsinket hos 0,4 % av pasientene, og det ble ikke gjort andre endringer med Ziihera på grunn av anemi.

Forhøyet ALAT

Forhøyet ALAT ble rapportert hos 12,4 % av pasientene som fikk Ziihera. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 1,7 %, av grad 4 var den 0,4 %, og det ble ikke observert noen bivirkninger av grad 5. Mediantid til første fremtreden var 78 dager, og mediantid til opphør var 16 dager. Infusjonen av Ziihera ble opprettholdt eller forsinket hos 7 pasienter (3 %), og det ble ikke gjort andre endringer med Ziihera på grunn av forhøyet ALAT.

Forhøyet ASAT

Forhøyet ASAT ble rapportert hos 11,6 % av pasientene som fikk Ziihera. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 1,3 %, av grad 4 var den 0,9 %, og det ble ikke observert noen bivirkninger av grad 5. Mediantid til første fremtreden var 87 dager, og mediantid til opphør var 15 dager. Dosen av Ziihera ble opprettholdt eller forsinket hos 6 pasienter (2,6 %), og det ble ikke gjort andre endringer med Ziihera på grunn av forhøyet ASAT.

Venstre ventrikkeldysfunksjon

Reduksjon av LVEF har vært rapportert med legemidler som blokkerer HER2-aktivitet, inkludert Ziihera. Det ble observert tolv hendelser med redusert LVEF hos 10 pasienter (4,3 %), og én av disse hendelsene ble ansett som alvorlig. Forekomsten av rapporterte grad 3-hendelser hos pasienter var 1,3 %, og det ble ikke observert noen hendelser av grad 4 eller grad 5. Mediantid til første fremtreden var 171 dager, og mediantid til opphør var 27 dager. Dosen av Ziihera ble redusert hos 1 pasient (0,4 %), opprettholdt eller forsinket hos 5 pasienter (2,1 %) og seponert hos 2 pasienter (0,9 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den maksimale tolererte dosen zanidatamab er ikke fastslått. I kliniske studier har den maksimale testede dosen vært 30 mg/kg. Ved overdose må pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal igangsettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, HER2 (human epidermal vekstfaktorreseptor 2)-hemmere, ATC-kode: L01FD07.

Virkningsmekanisme

Zanidatamab er et dobbelt HER2-måltrettet bispesifikt antistoff som samtidig binder de ekstracellulære domenene 2 og 4 på separate HER2-monomerer (binding i trans). Binding av zanidatamab med HER2 resulterer i internalisering som fører til en reduksjon av reseptoren på celleoverflaten. Zanidatamab inducerer komplementmediert cytotoxiskitet (CDC), antistoffmediert cellulær cytotoxiskitet (ADCC) og antistoffmediert cellulær fagocytose (ADCP). Disse mekanismene medfører hemming av tumorvekst og tumorcelledød.

Immunogenisitet

Den observerte forekomsten av anti-legemiddel antistoffer er sterkt avhengig av analysens sensitivitet og spesifisitet. Forskjeller i analysemetoder utelukker meningsfulle sammenligninger av forekomsten av anti-legemiddel antistoffer (ADA) i studiene beskrevet nedenfor med forekomsten av ADA i andre studier.

ADA ble sjelden påvist. Zanidatamab er kategorisert som et molekyl med lav risiko for å fremkalle en immunrespons, basert på vurdering av risikofaktorene for immunogenisitet og den lave forekomsten av ADA observert i studie 203 (1,2 % [1 av 85 evaluerbare deltakere]). Det ble ikke observert evidens på at ADA påvirker farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet. Imidlertid er det begrenset med data.

Hjerteelektrofysiologi

Forholdet mellom tidstilpassede konsentrasjoner av zanidatamab i serum og målinger av Δ QTcF ble evaluert basert på data fra behandling med zanidatamab fra deltakere i studie 101. Datasettet for C-QT-analyse omfattet målinger av QTcF fra 179 av de 192 deltakerne i studie 101. Zanidatamab har ingen effekt på QTc-intervall, og det var ingen sammenheng mellom eksponering for zanidatamab og endring i QTc-intervall.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Ziihera ble evaluert i kohort 1 (N = 62) av ZWI-ZW25-203 (studie 203), en åpen, enarmet multisenterstudie av pasienter med lokalt avansert ikke-resektabel eller metastatisk galleveiskreft som hadde fått minst ett tidligere systemisk kjemoterapiregime med innhold av gemcitabin for avansert sykdom, som opplevde sykdomsprogresjon etter eller utviklet intoleranse mot den forrige behandlingen, og med tumor som testet positivt for HER2 (IHC3+).

Pasientene fikk Ziihera annenhver uke ved en dose på 20 mg/kg intravenøst. Det ble administrert inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De viktigste målene for effektutfall var bekreftet objektiv responsrate (cORR) og varighet av respons (DoR) som vurdert i en uavhengig sentral gjennomgang i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.

Medianalderen var 64 år (intervall: 38 til 79 år), 47 % av pasientene var over 65 år; 55 % var kvinner; 61 % var asiatiske, 31 % var hvite. Alle pasientene hadde en funksjonsstatus i henhold til Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 (32 %) eller 1 (68 %) ved baseline.

Femtitre prosent av pasientene hadde galleblærekreft, 27 % hadde intrahepatisk kolangiokarsinom, og 19 % hadde ekstrahepatisk kolangiokarsinom. Førti prosent av pasientene hadde fått mer enn én tidligere behandlingslinje for metastatisk eller lokalt avansert sykdom. De vanligste tidligere behandlingene, bortsett fra gemcitabin, omfattet: cisplatin (76 %), oksaliplatin (16 %), 5-fluorouracil (39 %) og PD-1- eller PD-L1-hemmer (26 %). Median total overlevelse (OS) i populasjonen med IHC3+ var 18,1 måneder (95 % KI: 12,2; 22,9). Median varighet av studieoppfølging i populasjonen med IHC3+ var 34,0 måneder.

Effektresultatene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Effektresultater i studie 203

Effektparameter*	N = 62
Bekreftet objektiv responsrate (cORR)	
n	32
% (95 % KI)	51,6 (38,6; 64,5)
Fullstendig respons, n (%)	3 (4,8)
Delvis respons, n (%)	29 (46,8)
Varighet av respons (DoR)	N = 32
Median [†] , måneder (95 % KI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Vurdert ved uavhengig sentral gjennomgang.

[†]Basert på Kaplan-Meier-estimat.

LPLV = siste pasients siste besøk 11. juli 2024.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ziihera i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved galleveiskreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget markedsføringstillatelse

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

FK for zanidatamab utviste ikke-lineær kinetikk med raskere clearance (CL) ved lave doser mellom 5 og 30 mg/kg. Etter den første dosen var det geometriske gjennomsnittet for zanidatamab $C_{\max}$ doseproporsjonalt med økende doser, mens total systemisk eksponering ($AUC_{0-\infty}$) var høyere enn doseproporsjonalt med økende doser.

Det geometriske gjennomsnittet av C_{trough} -akkumuleringsforholdet for zanidatamab er ca. 2,4. Den observerte eksponeringen for zanidatamab og de observerte farmakokinetiske parameterne etter den første administreringen i den første syklusen og ved steady-state er beskrevet i tabell 7, basert på det tilgjengelige prøvetakingsskjemaet.

Farmakokinetikken til zanidatamab etter intravenøs infusjon hos deltakere med HER2-uttrykkende kreft ble evaluert i en farmakokinetisk populasjonsanalyse (PopPK) med 279 deltakere. Ut fra den farmakokinetiske populasjonsanalysen ble deltakere med galleveiskreft predikert å ha en typisk CL på 0,0110 l/t, et typisk distribusjonsvolum i det sentrale kammeret (V_c) på 3,22 l, et typisk distribusjonsvolum i det perifere kammeret (V_p) på 3,20 l og en estimert $t_{1/2}$ på ca. 19 dager. Basert på estimert $t_{1/2}$ ville det ta ca. 3,2 måneder (dvs. 5 halveringstider) å nå steady-state etter administrering av flere doser zanidatamab.

Tabell 7. Studie 203: Farmakokinetiske parametere (geometrisk gjennomsnitt [prosent variasjon koeffisient]) av zanidatamab etter den første administreringen av zanidatamab 20 mg/kg Q2W i syklus 1 og steady-state hos pasienter med galleveiskreft

Syklus	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dager*µg/ml)
Syklus 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Syklus 4 eller senere (steady-state) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Forkortelser: AUC_{0-tau} = areal under kurven under doseringsintervallet; C_{max} = maksimal konsentrasjon; C_{trough} = laveste konsentrasjon; Q2W = én gang annenhver uke.

Merk: Syklus 1 og Syklus 4 kalles henholdsvis «første dose» og «steady-state». Disse begrepene betyr det samme.

Absorpsjon

Ziihera administreres som en intravenøs infusjon.

Distribusjon

Etter intravenøs dosering gjennomgår zanidatamab bifasisk eliminering fra sirkulasjonen. Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble deltakere med HER2-forsterket galleveiskreft predikert å ha et typisk V_c på 3,22 l og et typisk V_p på 3,20 l.

Eliminasjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble deltakere med galleveiskreft predikert å ha en typisk CL på 0,0110 l/t og en estimert t_{1/2} på ca. 19 dager for zanidatamab administrert med 20 mg/kg annenhver uke ved steady-state.

Spesifikke populasjoner

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til zanidatamab ut fra alder (24 til 88 år), kjønn, rase (hvit, svart, asiatisk) og kroppsvekt (35,4 kg til 128 kg).

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til zanidatamab ut fra lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 89 ml/min estimert ved hjelp av CKD-EPI). Farmakokinetikken til zanidatamab hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og nyresykdom i sluttstadiet med eller uten hemodialyse er ukjent. Ettersom monoklonale IgG-antistoffer ikke primært elimineres via nyrene, er det ikke forventet at endringer i nyrefunksjonen påvirker eksponeringen for zanidatamab.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til zanidatamab ut fra lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin ≤ øvre normalgrense (ULN) og ASAT > ULN eller totalt bilirubin mellom 1 og 1,5 ganger ULN uansett ASAT). Farmakokinetikken til zanidatamab hos pasienter med moderat (totalt bilirubin > 1,5 til ≤ 3 ULN uansett ASAT) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin > 3 ULN uansett ASAT) er ukjent. Ettersom monoklonale IgG-antistoffer ikke primært elimineres via lever, er det ikke forventet at endringer i leverfunksjonen påvirker eksponeringen for zanidatamab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke utført studier for å evaluere det karsinogene potensialet til zanidatamab.

Gentoksisitet

Det er ikke utført studier for å evaluere det mutagene potensialet til zanidatamab.

Toksisitet ved gjentatt dose

Zanidatamab ble generelt godt tolerert i en 13-ukers studie av toksisitet ved gjentatt dose på Cynomolgus-aper som ble dosert én gang i uken (intravenøst) ved dosenivåer som resulterte i eksponeringsmarginer på opptil minst 10 ganger eksponeringen hos menneskelige pasienter. Ikke-alvorlig, forbigående, doseuavhengig behandlingsrelatert myk eller vandig avføring ble observert ved klinisk relevant eksponering. Hos enkelte, men ikke alle dyr, var myk eller vandig avføring korrelert med ikke-alvorlige endringer i nivå av blodureanitrogen og nivå av albumin i blodet. Fra dag 22 var det en generell økning i BUN (opptil 45 %), og nivået av albumin hadde en nedadgående tendens (opptil 12 %) i løpet av doseringsfasen. Disse verdiene var imidlertid ikke doseringsrelatert og holdt seg innenfor historiske kontrollintervaller.

Utviklings- og reproduktiv toksisitet

Det er ikke utført studier av reproduktiv og utviklingstoksisitet med zanidatamab. Det er imidlertid observert at antistoffer som binder til HER2, forårsaker alvorlig embryoføtal toksisitet.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med zanidatamab. I en 13-ukers studie av toksisitet ved gjentatt dose på Cynomolgus-aper som ble dosert én gang i uken (intravenøst) ved dosenivåer som resulterte i eksponeringsmarginer på opptil minst 10 ganger eksponeringen hos menneskelige pasienter, hadde zanidatamab ingen virkning på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer ved evaluering av organvekt og histopatologi.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Polysorbat 20 (E432)

Dinatriumsuksinat

Ravsyre (E363)

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet av rekonstituert oppløsning under bruk har blitt påvist i opptil 6 timer ved romtemperatur (18 °C til 24 °C) og opptil 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerte oppløsningen brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før anvendelse brukerens ansvar og bør ikke overstige 4 timer ved romtemperatur (18 °C til 24 °C) eller i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet oppløsning under bruk har blitt påvist i opptil 24 timer ved romtemperatur (18 °C til 24 °C) og ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før anvendelse brukerens ansvar og bør ikke overstige 12 timer ved

romtemperatur (18 °C til 24 °C) eller 24 timer i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Disse oppbevaringstidene starter fra tidspunktet for rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml hetteglass av type I-glass, med propp av klorobutylgummi og "flip-off"-hette.

Hver pakke inneholder enten 1 hetteglass eller 2 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ziihera må rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæske og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose til infusjonsvæske.

Det må brukes aseptisk teknikk ved rekonstituering og fortynning av Ziihera.

Rekonstituering

- Beregn anbefalt dose av Ziihera basert på pasientens vekt for å bestemme antall hetteglass som trengs.
- Ta hetteglassene ut av kjøleskapet og la dem nå romtemperatur.
- Rekonstituer hvert hetteglass med 5,7 ml sterilt vann til injeksjonsvæske for å oppnå en konsentrasjon på 50 mg/ml i et opptrekkbart volum på 6 ml.
- Virvle hetteglasset forsiktig til alt er oppløst. Skal ikke ristes. Rekonstitueringen skal ikke ta mer enn 10 minutter.
- La det rekonstituerte hetteglasset stå, slik at boblene forsvinner.
- Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging. Det rekonstituerte legemidlet skal være en fargeløs til lys gul, klar til svakt opaliserende oppløsning som er praktisk talt fri for partikler. Kast det rekonstituerte hetteglasset hvis det observeres misfarging eller partikler.

Fortynning

- Trekk opp det nødvendige volumet til den beregnede dosen fra hvert hetteglass.
- Tilsett langsomt det nødvendige dosevolumet til en infusjonspose av hensiktsmessig størrelse som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 5 % glukose til infusjonsvæske. Den endelige konsentrasjonen av den fortynnete oppløsningen skal være mellom 0,4 mg/ml og 6 mg/ml.
- Bland den fortynnete oppløsningen ved å forsiktig snu flasken opp og ned. Skal ikke ristes.
- Oppløsningen til infusjon må være en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler. Hvis det observeres partikler eller misfarging, må oppløsningen kastes.
- Kompatibilitet med materialer for intravenøs administrering og den fortynnete Ziihera-oppløsningen er påvist for følgende materialer:
 - Intravenøs pose: polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), etylvinylacetat (EVA), polypropylen (PP) og sampolymer av eten og propen.
 - Infusjonssett: polyvinylklorid/di(2-etylheksyl)ftalat (PVC/DEHP), polyuretan (PUR), polyetylen-foret (PE-foret) akrylnitril-butadien-styren (ABS).

- Inline-filtre: oppløsningsfilter med polyetersulfon (PES), luftfilter med polyvinylidenfluorid (PVDF).
- Overføringsutstyr med lukket system: akrylnitril-butadien-styren (ABS), akrylkopolymer, polykarbonat (PC), polyisopren (PI), polyesterpolypropylen (PP), polytetrafluoroetylen (PTFE), silikon og rustfritt stål (SS).

Administrasjon

- Administrer Ziihera som en intravenøs infusjon med et filter på 0,2 eller 0,22 mikron.
- Ziihera og andre intravenøse legemidler skal ikke administreres samtidig gjennom samme intravenøse slange.

Destruksjon

Hetteglass med Ziihera er bare for engangsbruk.

Kast eventuell ubrukt del av den rekonstituerte oppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juni 2025
Dato for siste fornyelse: 23. april 2026

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER
AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (EMA);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effektiviteten og sikkerheten av zanidatamab til behandling av voksne med ikke-resektabel lokalt avansert eller metastatisk HER2-positiv galleveiskreft som tidligere er behandlet med minst én tidligere linje av systemisk behandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av den pågående åpne fase III randomiserte kliniske studien JZP598-302 for å evaluere effekten og sikkerheten av zanidatamab pluss standard behandling i forhold til bare standard behandling for avansert HER2-positiv galleveiskreft.	30. september 2029

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ziihera 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
zanidatamab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass inneholder 300 mg zanidatamab.

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 6 ml oppløsning 50 mg/ml zanidatamab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: polysorbat 20 (E432), dinatriumsuksinat, ravsyre (E363), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass

2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ziihera 300 mg pulver til konsentrat
zanidatamab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ziihera 300 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning zanidatamab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ziihera er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Ziihera
3. Hvordan du får Ziihera
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ziihera
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ziihera er og hva det brukes mot

Hvordan Ziihera virker

Ziihera er et legemiddel som inneholder virkestoffet zanidatamab. Zanidatamab er et bispesifikt antistoff som fester seg til et bestemt protein eller antigener på kreftceller. Det gjenkjenner og fester seg til et protein kalt human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2). HER2 finnes i store mengder på overflaten av enkelte kreftceller der det stimulerer veksten av cellene. Når zanidatamab fester seg til HER2 på kreftceller, gjør det at kreftcellene vokser langsommere, eller det stanser veksten deres, og kan eventuelt drepe dem.

Hva Ziihera brukes mot

Ziihera brukes hos voksne med galleveiskreft, en kreftform i strukturene der gallen lagres og transporteres. Det brukes når kreften:

- har høyt nivå av HER2-protein på overflaten (også kalt «HER2-positiv»)
- ikke kan fjernes med kirurgi (ikke-resektabel) og har spredd seg til nærliggende vev (lokalt avansert) eller andre deler av kroppen (metastasert), og
- har kommet tilbake eller blitt verre etter tidligere behandling med kjemoterapi

2. Hva du må vite før du får Ziihera

Du må ikke få Ziihera

- dersom du er allergisk overfor zanidatamab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du ikke er sikker på om du er allergisk, må du snakke med lege eller sykepleier før du får Ziihera.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Ziihera, eller er under behandling, hvis du har noen av følgende symptomer før eller under behandling med Ziihera:

- føler deg kortpustet
- hoste
- føler deg trett
- hovne ankler eller bein
- uregelmessige hjerteslag
- plutselig vektøkning
- føler deg svimmel
- mister bevisstheten

Dette kan være symptomer på redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, en tilstand der hjertet ditt ikke kan pumpe blod tilstrekkelig godt. Legen vil kontrollere hjertefunksjonen din før du starter behandling med Ziihera. Se avsnitt 4 «Alvorlige bivirkninger» for flere detaljer om tegn på hjerteproblemer du bør være oppmerksom på.

Infusjonsreaksjoner

Ziihera gis som et drypp i en vene (intravenøs infusjon). Det kan forekomme reaksjoner på infusjonen. Legen eller sykepleieren vil overvåke deg for bivirkninger under og etter infusjonen etter behov. Dersom du får en alvorlig reaksjon, kan legen stoppe behandlingen med Ziihera. Se avsnitt 4 «Alvorlige bivirkninger» for flere detaljer om infusjonsreaksjoner du bør være oppmerksom på under infusjonen og etterpå.

Barn og ungdom

Ziihera er ikke anbefalt for barn og ungdom. Det har ikke blitt testet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ziihera

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Før du starter med behandlingen, må du snakke med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Ziihera kan skade det ufødte barnet. Legen vil gi deg råd om risikoen for barnet ditt ved å ta Ziihera mens du er gravid eller ammer. Dersom du er i stand til å bli gravid, bør du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter avsluttet behandling med Ziihera. Snakk med legen om hvilken prevensjon som er best for deg. Si fra til legen med én gang dersom du blir gravid under behandlingen med Ziihera eller innen 4 måneder etter avsluttet behandling.

Det er ikke kjent om Ziihera skilles ut i morsmelk. Spør legen om du kan amme under behandling med Ziihera og i 4 måneder etter behandling, da det kan være skadelig for barnet. Legen vil vurdere nytten av amming for barnet ditt og nytten for deg av å ta dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett etter å ha fått Ziihera. I så fall skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

Ziihera inneholder natrium

Ziihera inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

Ziihera inneholder polysorbat 20

Ziihera inneholder 0,63 mg polysorbat 20 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,105 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du får Ziihera

Du vil få Ziihera av en lege eller sykepleier på et sykehus eller en klinikk.

- Det gis som et drypp i en vene (intravenøs infusjon) én gang annenhver uke.
- Hvor mye legemiddel du får, avhenger av kroppsvekten din og blir regnet ut av legen.
- Hvor lenge infusjonen pågår, kan være forskjellig fra den første dosen og senere doser, avhengig av hvor godt du tolerer å få infusjoner.
- Hvor mange infusjoner du får, avhenger av:
 - hvordan sykdommen din svarer på behandlingen
 - hvor godt du tolerer behandlingen
- Før hver infusjon kan legen/sykepleieren gi deg legemidler for å forebygge infusjonsreaksjoner. Dette kan omfatte antihistaminer (legemidler som reduserer allergiske reaksjoner), kortikosteroid (legemidler som behandler smerte og betennelse) og antipyretika (febernedssettende legemidler), og blir gitt til deg 30–60 minutter før du får infusjonen.

Hvis du går glipp av en time

Hvis du glemmer eller går glipp av en time hvor du skal få Ziihera, må du avtale en ny time med legen eller sykepleieren så snart som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Ziihera

Ikke avslutt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen først. Det er viktig at du får alle infusjonene som er anbefalt av behandlingsteamet.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Infusjonsreaksjoner. Reaksjonene kan enten være lette eller mer alvorlige. Symptomene kan omfatte kvalme, feber, frysninger, at du føler deg trett, hodepine, manglende appetitt, ledd- og muskelsmerter og hetetokter.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Redusert ejeksjonsfraksjon. Dette legemidlet kan forårsake hjerteproblemer som reduserer hjertets evne til å pumpe blod. Symptomer på dette omfatter kortpustethet, hoste, at du føler deg trett, hovne ankler eller bein, uregelmessige hjerteslag, plutselig vektøkning, at du føler deg svimmel eller mister bevisstheten.

Andre bivirkninger

Hyppigheten og alvorligheten av bivirkningene kan variere med dosen du får. Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever noe av følgende:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- føler deg trett (utmattelse)
- nedsatt appetitt
- utslett
- lavt nivå av røde blodlegemer (anemi), som påvist i blodprøver
- unormal leverfunksjon, som påvist i blodprøver

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Brystsymptomer, som tørrhoste eller åndenød (pneumonitt)

Dersom du får noen av de nevnte bivirkningene etter behandling med Ziihera, må du snakke med lege umiddelbart og fortelle at du blir behandlet med Ziihera.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i \[Appendix V\]\(#\)](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ziihera

Ziihera blir oppbevart av helsepersonellet ved sykehuset eller klinikken der du får behandling. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Ziihera etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
- Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart etter klargjøring.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ziihera

- Virkestoff er zanidatamab.
- Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 300 mg zanidatamab. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 6 ml oppløsning 50 mg/ml zanidatamab.
- Andre innholdsstoffer er polysorbat 20 (E432), dinatriumsuksinat, ravsyre (E363), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2).

Hvordan Ziibera ser ut og innholdet i pakningen

Ziibera er et hvitt frysetørket pulver som leveres i et hetteglass av glass med propp og flipplukk.

Én eske inneholder 1 eller 2 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irland
Tlf.: +353 1 968 1631
E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.