ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ziihera 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó contém 300 mg de zanidatamab.

Após a reconstituição, um frasco para injetáveis contém 50 mg/ml de zanidatamab.

O zanidatamab é um anticorpo biespecífico humanizado (IgG1) produzido em células de Ovário de Hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ziihera em monoterapia está indicado para o tratamento de adultos com cancro das vias biliares (CVB) HER2-positivo (IHQ 3+) metastático ou irressecável localmente avançado, anteriormente tratado com pelo menos uma linha prévia de terapêutica sistémica (para a seleção de doentes com base em biomarcadores, ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ziihera deve ser iniciado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento de doentes com cancro das vias biliares. Deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado, que tenha disponível equipamento adequado para a reanimação.

Seleção de doentes
Os doentes tratados com Ziihera para o CVB devem apresentar um estado tumoral HER2-positivo documentado, definido como uma pontuação de 3+ obtida através da análise imunohistoquímica (IHQ) segundo a avaliação efetuada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE e com o respetivo objetivo previsto. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, deve ser utilizado um teste alternativo validado.

Posologia
A dose recomendada de Ziihera é de 20 mg/kg, administrada por perfusão intravenosa a cada 2 semanas (a cada 14 dias) até à progressão da doença ou até uma toxicidade inaceitável. Para a duração da perfusão, ver Tabela 4.

Pré-medicação
A pré-medicação deve ser administrada 30 a 60 minutos antes de cada perfusão para evitar potenciais reações relacionadas com a perfusão. Recomenda-se que a pré-medicação inclua um corticosteroide, um anti-histamínico e um antipirético (ver secção 4.4).

Modificações da dose em caso de disfunção ventricular esquerda
A função ventricular esquerda deve ser avaliada no início e em intervalos regulares durante o tratamento. As recomendações sobre modificações da dose em caso de diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) são indicadas na Tabela 1.

Tabela 1. Modificações da dose em caso de disfunção ventricular esquerda

Disfunção ventricular esquerda (ver secção 4.4)	Gravidade	Modificação do tratamento
	Diminuição absoluta de ≥ 16% dos pontos na FEVE desde o valor inicial antes do tratamento	• Suspender o tratamento durante pelo menos 4 semanas. • Repetir a avaliação da FEVE no prazo de 4 semanas. • Retomar o tratamento no prazo de 4 a 8 semanas, se a FEVE voltar aos limites normais e a diminuição absoluta for ≤ 15% dos pontos em relação ao valor inicial. • Se a FEVE não tiver recuperado até 15% dos pontos em relação ao valor inicial, descontinuar o tratamento de forma permanente.
	Valor da FEVE inferior a 50% e diminuição absoluta ≥ 10% dos pontos abaixo do valor inicial antes do tratamento	

Modificações da dose em caso de reações relacionadas com a perfusão
A gestão das reações relacionadas com a perfusão (RRP) poderá exigir uma taxa de perfusão reduzida, a interrupção da dose ou a descontinuação do tratamento, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Modificações da dose e da duração da perfusão em caso de reações relacionadas com a perfusão

Reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8)	Gravidade	Modificação do tratamento
	Ligeira (Grau 1)	• Reduzir a taxa de perfusão em 50%. • As perfusões subsequentes devem começar com esta taxa reduzida. • A taxa de perfusão para as perfusões subsequentes pode ser gradualmente aumentada até à taxa anterior aos sintomas, conforme tolerado.
	Moderada (Grau 2)	• Suspender a perfusão imediatamente. • Tratar com a terapêutica adequada. • Retomar a perfusão a 50% da taxa de perfusão anterior quando os sintomas forem resolvidos. • A taxa de perfusão para as perfusões subsequentes pode ser gradualmente aumentada até à taxa anterior aos sintomas, conforme tolerado.
	Grave (Grau 3)	• Suspender a perfusão imediatamente. • Tratar imediatamente com a terapêutica adequada.

		• Retomar a perfusão na próxima dose programada a 50% da taxa de perfusão anterior quando os sintomas forem resolvidos. • Descontinuar o tratamento de forma permanente em caso de sintomas recorrentes de Grau 3.
	Potencialmente fatal (Grau 4)	• Suspender a perfusão imediatamente. • Tratar imediatamente com a terapêutica adequada. • Descontinuar o tratamento de forma permanente.

Modificações da dose em caso de pneumonite
O tratamento da pneumonite poderá exigir a descontinuação do tratamento, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3. Modificações da dose em caso de pneumonite

Pneumonite (ver secção 4.4)	Gravidade	Modificação do tratamento
	Grau ≥ 2 confirmado	• Descontinuar de forma permanente.

Dose em falta
Se um doente falhar uma dose de Ziihera, a dose programada deve ser administrada assim que possível. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 2 semanas entre as doses.

Populações especiais

Compromisso renal
Os ajustes de dose não são necessários para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe de 30 a 89 ml/min estimada com a equação CKD-EPI). O zanidatamab não foi avaliado em doentes com compromisso renal grave e em doentes com doença renal em fase terminal com ou sem diálise. No entanto, devido ao reduzido envolvimento dos processos renais na depuração do zanidatamab, não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso renal dado que não é esperada nenhuma diferença na exposição (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Os ajustes de dose não são necessários para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ limite superior normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) > LSN ou bilirrubina total entre 1 e 1,5 vezes o LSN e qualquer AST). O zanidatamab não foi avaliado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 LSN e qualquer AST) a grave (bilirrubina total > 3 LSN e qualquer AST). No entanto, devido ao reduzido envolvimento dos processos hepáticos na depuração do zanidatamab, não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes com compromisso hepático dado que não é esperada nenhuma diferença na exposição (ver secção 5.2).

População idosa
Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica
As crianças com idade inferior a 18 anos não foram incluídas nos ensaios clínicos. Como tal, a segurança, a eficácia e a farmacocinética do zanidatamab não foram estabelecidas nesta população.

Modo de administração
Ziihera é administrado por perfusão intravenosa. Não deve ser administrado por injeção intravenosa nem por injeção rápida de bólus único.

A solução para perfusão diluída deve ter uma concentração final de 0,4 a 6 mg/ml de zanidatamab.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Tabela 4. Durações de perfusão recomendadas

Dose	**Duração da perfusão**
Primeira e Segunda	120-150 minutos
Terceira e Quarta	90 minutos, se as perfusões anteriores foram bem toleradas
Subsequente	60 minutos, se as perfusões anteriores foram bem toleradas

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Toxicidade embriofetal, gravidez e contraceção
Com base no mecanismo de ação, o zanidatamab pode provocar lesões no feto se for administrado a uma mulher grávida. Em notificações pós-comercialização de outros anticorpos dirigidos a HER2, a utilização durante a gravidez resultou em casos de oligoidrâmnio que se manifestaram como hipoplasia pulmonar, anomalias esqueléticas e morte neonatal (ver secção 4.6).

As doentes devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com Ziihera. Deve ser realizado um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento para excluir a possibilidade de estar grávida.

As doentes do sexo feminino em idade fértil devem utilizar um método contracetivo eficaz durante o tratamento com Ziihera e nos 4 meses posteriores à última dose (ver secção 4.6).

Disfunção ventricular esquerda
Foram notificadas diminuições na FEVE com medicamentos que bloqueiam a atividade de HER2, incluindo o zanidatamab. A FEVE deve ser avaliada através de um ecocardiograma ou cintigrafia de câmara múltipla (MUGA) antes de se iniciar o tratamento com Ziihera e em intervalos regulares durante o tratamento para assegurar que a FEVE está dentro dos limites normais. Se a FEVE diminuir e não tiver melhorado, ou se tiver diminuído ainda mais na avaliação subsequente, Ziihera deve ser descontinuado conforme recomendado na Tabela 1 (ver secção 4.2).

O zanidatamab não foi estudado em doentes com um valor de FEVE anterior ao tratamento < 50%; historial de enfarte do miocárdio ou angina instável nos últimos 6 meses; níveis de troponina compatíveis com enfarte do miocárdio ou doença cardíaca clinicamente significativa, como arritmia ventricular que requer terapêutica, hipertensão não controlada ou historial de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática.

Reações relacionadas com a perfusão
Ziihera pode provocar reações relacionadas com a perfusão (RRP) (ver secção 4.8). Deve ser administrada pré-medicação antes de cada dose para reduzir o risco de RRP (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de RRP durante a administração e conforme clinicamente indicado após a conclusão da perfusão. Deve estar disponível medicação e equipamento de emergência adequados para tratar as RRP de forma imediata, e as RRP devem ser geridas conforme recomendado na Tabela 2 (ver secção 4.2).

Pneumonite
Foi notificada a ocorrência de pneumonite com a utilização de medicamentos que bloqueiam a atividade do HER2, incluindo Ziihera. Foi notificada a ocorrência de pneumonite em 0,4% dos 233 doentes tratados com Ziihera 20 mg/kg por via intravenosa em monoterapia em estudos clínicos. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite. No caso de pneumonite de Grau ≥ 2 confirmada, o tratamento deve ser descontinuado de forma permanente (ver secção 4.2).

Excipientes com efeito conhecido

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Polissorbato 20
Este medicamento contém 0,63 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, o que é equivalente a 0,105 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos específicos para avaliar o potencial do zanidatamab para interações medicamentosas. O zanidatamab é um anticorpo que não se espera que afete as enzimas do citocromo P450. Além disso, desconhece-se se o zanidatamab tem como alvo mecanismos relacionados com as citoquinas pró-inflamatórias ou qualquer mecanismo relacionado com as citoquinas pró-inflamatórias que possa afetar a farmacocinética (FC) de medicamentos concomitantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/métodos contracetivos em doentes do sexo feminino
Para excluir a possibilidade de gravidez, as mulheres em idade fértil devem realizar testes de gravidez antes de iniciarem a terapêutica com Ziihera.

Com base no mecanismo de ação, o zanidatamab pode provocar lesões embriofetais se for administrado durante a gravidez. As doentes do sexo feminino devem utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento com Ziihera e nos 4 meses posteriores à última dose.

Gravidez
Com base no mecanismo de ação, o zanidatamab pode provocar lesões no feto se for administrado a uma mulher grávida. Não estão disponíveis dados sobre a utilização do zanidatamab durante a gravidez em seres humanos ou animais. Em notificações pós-comercialização de outros anticorpos dirigidos a HER2, a utilização durante a gravidez resultou em casos de oligoidrâmnio que se manifestaram como hipoplasia pulmonar, anomalias esqueléticas e morte neonatal. A utilização de Ziihera não é recomendada durante a gravidez, nem em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contracetivos. As doentes devem ser informadas sobre os riscos potenciais para o feto.

As mulheres que receberam Ziihera durante a gravidez ou nos últimos 4 meses anteriores à conceção devem ser monitorizadas quanto à presença de oligoidrâmnios. Se apresentarem oligoidrâmnios, devem ser realizados testes fetais adequados à idade gestacional e consistentes com os padrões de cuidados locais.

Amamentação
Desconhece-se se o zanidatamab é excretado no leite materno humano ou qual é o efeito que tem numa criança lactente ou na produção de leite.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Ziihera para a mulher. Esta consideração também deve ter em conta o período de suspensão de 4 meses (ver secção 5.2).

Fertilidade
Não foram realizados estudos de fertilidade com o zanidatamab.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do zanidatamab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi notificada a ocorrência de fadiga com a utilização de Ziihera. Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança
A população de segurança agrupada de Ziihera reflete a exposição em 233 doentes que foram tratados com Ziihera 20 mg/kg por via intravenosa em monoterapia em dois ensaios de braço único. De entre os 233 doentes que receberam Ziihera, 39% foram expostos durante 6 meses ou mais, e 17% foram expostos durante um período de tempo superior a um ano.

A partir dos dados agrupados, foram observadas reações adversas graves em 8,2% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes foram diarreia (1,7%) e fadiga (1,3%).

As reações adversas mais frequentes observadas nos dados agrupados foram diarreia (48,5%), reações relacionadas com a perfusão (30,5%), fadiga (26,2%), anemia (21,9%) e erupção cutânea (21,5%).

A segurança de Ziihera em doentes adultos com CVB (N=87) foi avaliada no Estudo 203, um ensaio multicêntrico aberto de coorte múltipla.

No Estudo 203 (N=87) ocorreram reações adversas graves em 16,1% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes foram diarreia (2,3%), fadiga (2,3%) e alanina aminotransferase aumentada (2,3%).

As reações adversas mais frequentes no Estudo 203 (N=87) foram diarreia (46%), reações relacionadas com a perfusão (33,3%), dor abdominal (26,4%), anemia (25,3%) e fadiga (24,1%).

Lista tabelada de reações adversas
Salvo indicação em contrário, as frequências das reações adversas baseiam-se nas frequências de acontecimentos adversos por todas as causas identificadas nos 233 doentes expostos a 20 mg/kg de Ziihera administrados por via intravenosa em monoterapia em dois ensaios de braço único.

As frequências estão definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); muito raras (<1/10 000); desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações adversas em doentes que receberam Ziihera em monoterapia notificadas na população de segurança agrupada (N=233)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído
Doenças cardíacas	Frequentes	Fração de ejeção diminuída*
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia*
		Dor abdominal[a]
		Náuseas
		Vómitos
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada (ALT)*
		Aspartato aminotransferase aumentada (AST)*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea[b]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga[c]
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Reação relacionada com a perfusão*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Pneumonite

[a] Dor abdominal inclui dor abdominal e dor na zona superior do abdómen.
[b] Erupção cutânea inclui dermatite acneiforme, erupção maculopapular, erupção pruriginosa e urticária.
[c] Fadiga inclui astenia, fadiga e mal-estar geral.
* Ver "Descrição de reações adversas selecionadas" abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas na população de segurança agrupada (N=233)

Diarreia
A diarreia foi notificada em 48,5% dos doentes que receberam Ziihera. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 5,2% e não foram observados acontecimentos de Grau 4 ou de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 10 dias e o tempo mediano até à sua resolução foi de 3 dias. A dose de Ziihera foi reduzida devido à diarreia em 1,3% dos doentes e foi mantida ou adiada em 2,6% dos doentes. Não houve descontinuações do tratamento devido à diarreia.

Reações relacionadas com a perfusão
As reações relacionadas com a perfusão (RRP) foram notificadas em 30,5% dos doentes que receberam Ziihera. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 0,4% e não foram observados acontecimentos de Grau 4 ou de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 1 dia e o tempo mediano até à sua resolução foi de 1 dia. A perfusão de Ziihera foi interrompida em 25,3% dos doentes e descontinuada em 0,4% dos doentes devido às RRP (ver secção 4.4).

Anemia
A anemia foi notificada em 21,9% dos doentes que receberam Ziihera. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 9,9%, a de Grau 4 foi de 0,4% e não foram observados acontecimentos de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 42 dias e o tempo mediano até à sua resolução foi de 14 dias. A perfusão de Ziihera foi mantida ou adiada em 0,4% dos doentes e não foram tomadas outras medidas com Ziihera devido à anemia.

ALT aumentada
A ALT aumentada foi notificada em 12,4% dos doentes que receberam Ziihera. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 1,7%, a de Grau 4 foi de 0,4% e não foram observados acontecimentos de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 78 dias e o tempo mediano até à resolução foi de 16 dias. A perfusão de Ziihera foi mantida ou adiada em 7 doentes (3%) e não foram tomadas outras medidas com Ziihera devido à ALT aumentada.

AST aumentada
A AST aumentada foi notificada em 11,6% dos doentes que receberam Ziihera. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 1,3%, a de Grau 4 foi de 0,9% e não foram observados acontecimentos de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 87 dias e o tempo mediano até à sua resolução foi de 15 dias. A dose de Ziihera foi mantida ou adiada em 6 doentes (2,6%) e não foram tomadas outras medidas com Ziihera devido à AST aumentada.

Disfunção ventricular esquerda
Foram notificadas diminuições na FEVE com medicamentos que bloqueiam a atividade do HER2, incluindo Ziihera. Foram observados doze acontecimentos de diminuição da FEVE em 10 doentes (4,3%) e um destes acontecimentos foi considerado grave. A incidência de acontecimentos de Grau 3 notificados em doentes foi de 1,3%; não foram observados acontecimentos de Grau 4 nem de Grau 5. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 171 dias e o tempo mediano até à sua resolução foi de 27 dias. A dose de Ziihera foi reduzida em 1 doente (0,4%), foi mantida ou adiada em 5 doentes (2,1%) e foi descontinuada em 2 doentes (0,9%).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de zanidatamab não foi determinada. Em estudos clínicos, a dose máxima testada foi de 30 mg/kg. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados de perto relativamente a sinais ou sintomas de reações adversas e, se necessário, devem iniciar um tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores de HER2 (recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2), código ATC: L01FD07.

Mecanismo de ação
O zanidatamab é um anticorpo biespecífico dirigido para o HER2 que se liga simultaneamente aos domínios extracelulares 2 e 4 em monómeros separados do HER2 (ligação trans). A ligação do zanidatamab com HER2 resulta numa internalização que conduz a uma redução do recetor na superfície celular. O zanidatamab induz citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP). Estes mecanismos resultam na inibição do crescimento do tumor e na morte das células tumorais.

Imunogenicidade
A incidência observada de anticorpos antifármaco é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio excluem comparações significativas da

incidência de anticorpos antifármaco (AAF) nos estudos descritos em seguida com a incidência de AAF noutros estudos.

Os AAF foram raramente detetados. O zanidatamab é classificado como uma molécula de baixo risco de indução de resposta imunitária com base na avaliação dos fatores de risco de imunogenicidade e na baixa incidência de AAF observada no Estudo 203 (1,2% [1 de 85 participantes avaliáveis]). Não foi observada nenhuma evidência do impacto de AAF na farmacocinética, na eficácia ou na segurança, no entanto, os dados são limitados.

Eletrofisiologia cardíaca
A relação entre as concentrações séricas do zanidatamab e as medições de ΔQTcF foi avaliada com base nos dados obtidos durante o tratamento com o zanidatamab dos participantes no Estudo 101. O conjunto de dados da análise C-QT incluiu medições de ΔQTcF de 179 dos 192 participantes incluídos no Estudo 101. O zanidatamab não tem efeito no intervalo QTc e não se observou nenhuma relação entre a exposição ao zanidatamab e a alteração no intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas
A eficácia de Ziihera foi avaliada na Coorte 1 (N=62) do ZWI-ZW25-203 (Estudo 203), um ensaio multicêntrico, aberto de braço único em doentes com cancro das vias biliares metastástico ou irressecável localmente avançado que receberam pelo menos um regime prévio de quimioterapia sistémica com gemcitabina para doença avançada, e que apresentaram progressão da doença após a terapêutica anterior mais recente ou desenvolveram intolerância à terapêutica anterior mais recente, e cujos tumores testaram positivo para HER2 (IHQ3+).

Os doentes receberam Ziihera a cada 2 semanas numa dose de 20 mg/kg administrada por via intravenosa. Foi administrado até à progressão da doença ou até uma toxicidade inaceitável. Os principais critérios de eficácia foram a taxa de resposta objetiva confirmada (TROc) e a duração da resposta (DdR) conforme determinado por uma revisão central independente (RCI) de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em tumores sólidos (RECIST) v1.1.

A idade mediana foi de 64 anos (intervalo: 38 a 79 anos), 47% dos doentes tinham 65 anos ou mais; 55% eram do sexo feminino; 61% eram asiáticos, 31% eram brancos. Todos os doentes apresentavam um estado funcional inicial segundo o ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (32%) ou 1 (68%).

53% dos doentes tinham cancro da vesícula biliar, 27% tinham colangiocarcinoma intra-hepático e 19% tinham colangiocarcinoma extra-hepático. 40% dos doentes receberam mais de uma linha de terapêutica prévia para doença metastática ou localmente avançada. Os tratamentos prévios recebidos com maior frequência, além da gemcitabina, incluíram: cisplatina (76%), oxaliplatina (16%), 5-fluorouracilo (39%) e inibidor de PD-1 ou PD-L1 (26%). A mediana da sobrevivência global (SG) na população de IHQ3+ foi de 18,1 meses (IC de 95%: 12,2; 22,9). A mediana de duração de acompanhamento do estudo na população de IHQ3+ foi de 34,0 meses.

Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia no Estudo 203

Parâmetro de eficácia*	N=62
Taxa de resposta objetiva confirmada (TROc)	
n % (IC de 95%)	32 51,6 (38,6; 64,5)
Resposta completa, n (%)	3 (4,8)
Resposta parcial, n (%)	29 (46,8)
Duração da resposta (DdR)	**N=32**
Mediana†, meses (IC de 95%)	14,9 (7,4; 24,0)

*Avaliada por revisão central independente.
†Com base na estimativa de Kaplan-Meier.
LPLV = Última consulta do último doente em 11 de julho de 2024.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação da apresentação dos resultados dos estudos com Ziihera em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro das vias biliares (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

Autorização de Introdução no Mercado condicional
Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do zanidatamab apresentou uma cinética não linear com uma depuração (CL) mais rápida com doses baixas compreendidas entre 5 e 30 mg/kg. Após a primeira dose, a média geométrica da C_{max} do zanidatamab foi proporcional à dose com doses crescentes, enquanto a exposição sistémica total ($AUC_{0-\infty}$) foi superior à proporcional à dose com doses crescentes.

A média geométrica da taxa de acumulação C_{vale} do zanidatamab é de aproximadamente 2,4.
A exposição do zanidatamab e os parâmetros farmacocinéticos observados após a primeira administração no primeiro ciclo e no estado estacionário, com base no esquema de amostragem disponível, são descritos na Tabela 7.

A farmacocinética do zanidatamab após a perfusão intravenosa em participantes com tipos de cancro com expressão HER2 foi avaliada numa análise de modelo farmacocinético populacional (PopPK) de 279 participantes. A partir da análise farmacocinética da população previu-se que os participantes com CVB apresentariam uma CL típica de 0,0110 l/h, um volume de distribuição do compartimento central (Vc) típico de 3,22 l, um volume de distribuição do compartimento periférico (Vp) típico de 3,20 l e um $t_{½}$ estimado de aproximadamente 19 dias. Com base no $t_{½}$ estimado, seriam necessários aproximadamente 3,2 meses (ou seja, 5 semividas) para alcançar o estado estacionário após a administração de várias doses de zanidatamab.

Tabela 7. Estudo 203: Parâmetros farmacocinéticos (média geométrica [coeficiente de variação percentual]) do zanidatamab após a primeira administração de 20 mg/kg de zanidatamab Q2W no ciclo 1 e no estado estacionário de doentes com CVB

Ciclo	**C_{max} (µg/ml)**	**C_{vale} (µg/ml)**	**AUC_{0-tau} (dias*µg/ml)**
Ciclo 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
Ciclo 4 ou posterior (estado estacionário) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Abreviaturas: AUC_{0-tau} = área sob a curva durante o intervalo de administração; C_{max} = concentração máxima; C_{vale} = concentração de vale; Q2W = uma vez a cada 2 semanas.
Nota: o Ciclo 1 e o Ciclo 4 são, respetivamente, referidos como "primeira dose" e "estado estacionário"; estes termos são permutáveis.

Absorção
Ziihera é administrado por perfusão intravenosa.

Distribuição
Após a administração intravenosa, o zanidatamab sofre uma eliminação bifásica da circulação. Segundo uma análise farmacocinética populacional, previu-se que os participantes com CVB de HER2 amplificado apresentariam um Vc típico de 3,22 l e um Vp típico de 3,20 l.

Eliminação
Segundo uma análise farmacocinética populacional, previu-se que os participantes com CVB apresentavam uma CL típica de 0,0110 l/h e um $t_{1/2}$ estimado de aproximadamente 19 dias para o zanidatamab administrado numa dose de 20 mg/kg a cada 2 semanas no estado estacionário.

Populações específicas
Segundo uma análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do zanidatamab com base na idade (24 a 88 anos), no sexo, na raça (branca, negra, asiática) e no peso corporal (35,4 kg a 128 kg).

Compromisso renal
Segundo uma análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do zanidatamab com base no compromisso renal ligeiro e moderado (TFGe de 30 a 89 ml/min estimada com a equação CKD-EPI). Desconhece-se a farmacocinética do zanidatamab em doentes com compromisso renal grave e doença renal em fase terminal com ou sem hemodiálise. No entanto, dado que os anticorpos monoclonais IgG não são excretados principalmente pela via renal, não se espera que uma variação na função renal influencie a exposição ao zanidatamab.

Compromisso hepático
Segundo uma análise farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do zanidatamab com base no compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total ≤ limite superior normal (LSN) e AST > LSN ou bilirrubina total entre 1 e 1,5 vezes o LSN e qualquer AST). Desconhece-se a farmacocinética do zanidatamab em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a ≤ 3 LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total > 3 LSN e qualquer AST). No entanto, dado que os anticorpos monoclonais IgG não são excretados principalmente pela via hepática, não se espera que uma variação na função hepática influencie a exposição ao zanidatamab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico do zanidatamab.

Genotoxicidade
Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico do zanidatamab.

Toxicidade de doses repetidas
O zanidatamab foi geralmente bem tolerado num estudo de toxicidade de doses repetidas com duração de 13 semanas em macacos-cinomolgos tratados uma vez por semana (por via intravenosa) com níveis de dose que resultaram em margens de exposição de até pelo menos 10 vezes a exposição em doentes humanos. Numa exposição clinicamente relevante foram observadas fezes moles ou aquosas não graves, transitórias e não dependentes da dose, relacionadas com o tratamento. Em alguns animais, mas não em todos, as fezes moles ou aquosas estavam correlacionadas com alterações não graves nos níveis de azoto ureico no sangue (BUN) e de albumina no sangue. A partir do dia 22, os BUN estavam geralmente aumentados (até 45%) e os níveis de albumina tendiam a diminuir (até 12%) durante toda a fase de dosagem. No entanto, estes valores não estavam relacionados com a dose e mantiveram-se nos intervalos de controlo incluídos no historial.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento
Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento com o zanidatamab. No entanto, observou-se que os anticorpos que se ligam ao HER2 causam toxicidade embriofetal grave. Não foram realizados estudos de fertilidade com o zanidatamab. Num estudo de toxicidade de doses repetidas com duração de 13 semanas em macacos-cinomolgos que receberam semanalmente (por via intravenosa) níveis de dose que resultaram em margens de exposição de até pelo menos 10 vezes a exposição em doentes humanos, o zanidatamab não produziu nenhum efeito nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos quando avaliados em termos de peso dos órgãos e histopatologia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 20 (E 432)
Succinato dissódico
Ácido succínico (E 363)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir
3 anos.

Solução reconstituída
A estabilidade química e física da solução reconstituída durante a sua utilização foi demonstrada até 6 horas à temperatura ambiente (18 °C a 24 °C) e até 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os períodos e as condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 4 horas à temperatura ambiente (18 ℃ a 24 ℃) ou no frigorífico (2 ℃ a 8 ℃).

Solução diluída
A estabilidade química e física da solução diluída durante a sua utilização foi demonstrada até 24 horas à temperatura ambiente (18 °C a 24 °C) e entre 2 °C e 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o período e as condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 12 horas à temperatura ambiente (18 °C a 24 °C) ou 24 horas no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. Estes períodos de conservação têm início a partir do momento da reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 ℃ – 8 ℃).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I de 20 ml com uma rolha de clorobutilo e fecho com abertura fácil.

Cada embalagem contém 1 ou 2 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ziihera deve ser reconstituído com água estéril para preparações injetáveis e posteriormente diluído com uma solução injetável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio ou de glucose a 5% para perfusão.

Deve ser utilizada uma técnica assética para a reconstituição e diluição de Ziihera.

Reconstituição
- Calcular a dose recomendada de Ziihera com base no peso do doente para determinar o número de frascos para injetáveis necessários.
- Retirar o(s) frasco(s) para injetáveis do frigorífico e deixar que atinja(m) a temperatura ambiente.
- Reconstituir cada frasco para injetáveis com 5,7 ml de água estéril para preparações injetáveis para obter uma concentração de 50 mg/ml num volume extraível de 6 ml.
- Rodar suavemente o frasco para injetáveis até à sua dissolução completa. Não agitar. A reconstituição não deve demorar mais de 10 minutos.
- Deixar o frasco para injetáveis reconstituído assentar para permitir a dissipação das bolhas.
- Inspecionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas e descoloração. O produto reconstituído deve ser uma solução incolor a amarela-clara, transparente a ligeiramente opalescente, essencialmente isenta de partículas. Rejeitar o frasco para injetáveis reconstituído se for observada qualquer descoloração ou partículas.

Diluição
- Extrair o volume necessário de cada frasco para injetáveis para a dose calculada.
- Adicionar lentamente o volume de dose necessário a um saco de perfusão de tamanho adequado contendo 9 mg/ml (0,9%) de solução injetável de cloreto de sódio ou de glucose a 5% para perfusão. A solução diluída deve ter uma concentração final entre 0,4 mg/ml e 6 mg/ml.
- Misturar a solução diluída invertendo-a suavemente. Não agitar.

- A solução para perfusão deve ser transparente e incolor, sem partículas visíveis. Rejeitar a solução se forem observadas partículas ou descoloração.
- Foi demonstrada compatibilidade dos materiais de administração intravenosa com a solução de Ziihera diluída nos seguintes materiais:
    - Saco intravenoso: policloreto de vinilo (PVC), poliolefina (PO), acetato de etilvinilo (EVA), polipropileno (PP) e copolímero de etileno e propileno.
    - Conjuntos de perfusão: cloreto de polivinilo/bis(2-etilhexilo) ftalato (PVC/DEHP), poliuretano (PUR), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) com revestimento de polietileno (PE).
    - Filtros em linha: filtro de solução de polietersulfona (PES), filtro de ar de polifluoreto de vinilideno (PVDF).
    - Dispositivos de transferência de sistema fechado: acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), copolímero acrílico, policarbonato (PC), poliisopreno (PI), poliéster polipropileno (PP), politetrafluoroetileno (PTFE), silicone e aço inoxidável (SS).

Administração
- Administrar Ziihera por perfusão intravenosa com um filtro de 0,2 ou 0,22 micrómetros.
- Não coadministrar Ziihera e outros medicamentos intravenosos simultaneamente através da mesma linha intravenosa.

Eliminação
Os frascos para injetáveis de Ziihera destinam-se apenas a utilização em dose única.

Rejeitar qualquer porção da solução reconstituída que não tenha sido utilizada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de junho de 2025
Data da última renovação: 23 de abril de 2026

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica
WuXi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu
Wuxi, 214092, China

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote
Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um RPS e a atualização de um PGR coincidirem, podem ser submetidos ao mesmo tempo.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança do zanidatamab no tratamento de adultos com cancro das vias biliares HER2-positivo metastático ou irressecável localmente avançado, anteriormente tratado com pelo menos uma linha prévia de terapêutica sistémica, o titular da AIM deve apresentar os resultados do estudo clínico aleatorizado aberto de fase III JZP598 302 em curso para avaliar a eficácia e a segurança do zanidatamab mais a terapêutica padrão versus a terapêutica padrão isolada para o cancro das vias biliares HER2-positivo avançado.	30 de setembro de 2029

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ziihera 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão
zanidatamab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 300 mg de zanidatamab.

Após a reconstituição, um frasco para injetáveis com 6 ml de solução contém 50 mg/ml de zanidatamab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: polissorbato 20 (E 432), succinato dissódico, ácido succínico (E 363), sacarose e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis
2 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ziihera 300 mg pó para concentrado
zanidatamab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ziihera 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão
zanidatamab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ziihera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ziihera
3. Como lhe será administrado Ziihera
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ziihera
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ziihera e para que é utilizado

Como atua Ziihera
Ziihera é um medicamento que contém a substância ativa zanidatamab. O zanidatamab é um anticorpo biespecífico que se liga a uma proteína ou antigénios específicos em células cancerígenas. Reconhece e liga-se a uma proteína chamada recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). O HER2 é encontrado em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas, onde estimula o seu crescimento. Quando o zanidatamab se liga ao HER2 nas células cancerígenas, abranda ou para o crescimento das células cancerígenas e pode eliminá-las.

Para que é utilizado Ziihera
Ziihera é utilizado em adultos com cancro das vias biliares, um cancro das estruturas que armazenam e transportam a bílis. É utilizado quando o cancro:

- apresenta elevados níveis da proteína HER2 na sua superfície (também conhecido como "HER2-positivo");
- não pode ser removido por cirurgia (irressecável) e tiver disseminado para os tecidos circundantes (localmente avançado) ou para outras partes do corpo (metastizado); e
- regressou ou piorou após um tratamento anterior com quimioterapia.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ziihera

Não deve ser-lhe administrado Ziihera
- se tem alergia ao zanidatamab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza se é alérgico, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Ziihera.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe administrarem Ziihera, ou durante o tratamento, se tiver algum dos seguintes sintomas antes ou durante o tratamento com Ziihera:

- sensação de falta de ar,
- tosse,
- sensação de cansaço,
- inchaço dos tornozelos ou das pernas,
- batimento cardíaco irregular,
- ganho de peso repentino,
- tonturas, ou
- perda de consciência.

Estes podem ser sintomas de fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuída, uma condição em que o seu coração não consegue bombear o sangue suficientemente bem. O seu médico irá verificar a sua função cardíaca antes de iniciar o tratamento com Ziihera. Ver secção 4 "Efeitos indesejáveis graves" para obter mais informações sobre os sinais de problemas cardíacos a que é necessário estar atento.

Reações relacionadas com a perfusão
Ziihera é administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa). Podem ocorrer reações relacionadas com a perfusão. O seu médico ou enfermeiro irá monitorizá-lo quanto a efeitos indesejáveis durante e após a perfusão, conforme necessário. Se tiver alguma reação grave, o seu médico poderá interromper o tratamento com Ziihera. Ver secção 4 "Efeitos indesejáveis graves" para obter mais informações sobre as reações relacionadas com a perfusão a que é necessário estar atento durante e depois da perfusão.

Crianças e adolescentes
Ziihera não é recomendado para crianças ou adolescentes. Não foi testado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ziihera
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Antes de iniciar o tratamento, deve informar o seu médico ou enfermeiro se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Ziihera pode provocar lesões no feto. O seu médico irá aconselhá-la sobre os riscos para o seu bebé se receber Ziihera enquanto estiver grávida ou a amamentar. Se você tiver possibilidade de engravidar, deve utilizar métodos contracetivos eficazes (controlo de natalidade) durante o tratamento e durante 4 meses após a interrupção do tratamento com Ziihera. Fale com o seu médico sobre o melhor método contracetivo para si. Informe imediatamente o seu médico se ficar grávida durante o tratamento com Ziihera ou durante 4 meses após a interrupção do tratamento.

Desconhece-se se Ziihera é excretado no leite materno humano. Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante o tratamento com Ziihera e durante os 4 meses após o tratamento, pois pode ser prejudicial para a criança. O seu médico irá considerar os benefícios da amamentação para o seu filho e os benefícios para si de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Pode sentir-se cansado depois de receber Ziihera. Se isto acontecer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Ziihera contém sódio
Ziihera contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Ziihera contém polissorbato 20
Ziihera contém 0,63 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, o que é equivalente a 0,105 mg/ml.
Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia conhecida.

3. Como lhe será administrado Ziihera

Ziihera ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro num hospital ou clínica.

- É administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa) a cada duas semanas.
- A quantidade de medicamento que lhe é administrada depende do seu peso e será calculada pelo seu médico.
- A duração da perfusão pode variar na primeira dose e doses posteriores, consoante a tolerância que tenha ao receber as perfusões.
- O número de perfusões que lhe serão administradas depende de:
  - como a sua doença responde ao tratamento,
  - a sua tolerância ao tratamento.
- Antes de cada perfusão, o seu médico/enfermeiro pode administrar-lhe alguns medicamentos para ajudar a prevenir reações à perfusão. Estes podem incluir anti-histamínicos (medicamentos para reduzir as reações alérgicas), corticosteroides (medicamentos que tratam a dor e a inflamação) e antipiréticos (medicamentos para reduzir a febre) e ser-lhe-ão administrados 30 a 60 minutos antes de lhe ser administrada a perfusão.

Se falhar uma consulta
Se se esquecer ou faltar a uma consulta para receber Ziihera, marque outra consulta com o seu médico ou enfermeiro assim que possível.

Se parar de receber Ziihera
Não interrompa o tratamento com este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. É importante que receba todas as perfusões recomendadas pela sua equipa de tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos não indicados neste folheto.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente um médico ou enfermeiro, se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- Reações relacionadas com a perfusão. As reações podem ser ligeiras ou mais graves. Os sintomas podem incluir sensação de enjoo (náuseas), febre, arrepios, sensação de cansaço, dor de cabeça, perda de apetite, dores articulares e musculares, e afrontamentos.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Fração de ejeção diminuída. Este medicamento pode causar problemas cardíacos que reduzem a capacidade do coração bombear sangue. Os seus sintomas incluem sensação de falta de ar, tosse, sensação de cansaço, inchaço dos tornozelos ou das pernas, batimento cardíaco irregular, ganho de peso repentino, tonturas ou perda de consciência.

Outros efeitos indesejáveis

A frequência e a gravidade dos efeitos indesejáveis podem variar consoante a dose que receber. Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- diarreia
- dor de barriga (abdominal)
- sensação de enjoo (náuseas)
- vómitos
- sensação de cansaço (fadiga)
- apetite diminuído
- erupção na pele
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia), conforme demonstrado em análises ao sangue
- função hepática anormal, conforme demonstrado em análises ao sangue

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Sintomas no peito, tais como tosse seca ou falta de ar (pneumonite)

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados após o tratamento com Ziihera, deve falar imediatamente com o seu médico e informá-lo de que está a ser tratado com Ziihera.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ziihera

Ziihera será conservado por profissionais de saúde no hospital ou na clínica onde receber o tratamento. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Ziihera após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
- A solução diluída deve ser utilizada imediatamente após a preparação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. O seu farmacêutico irá deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ziihera
- A substância ativa é zanidatamab.
- Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 300 mg de zanidatamab. Após a reconstituição, um frasco para injetáveis com 6 ml de solução contém 50 mg/ml de zanidatamab.
- Os outros componentes são polissorbato 20 (E 432), succinato dissódico, ácido succínico (E 363), sacarose e água para preparações injetáveis (ver secção 2).

Qual o aspeto de Ziihera e conteúdo da embalagem

Ziihera é um pó liofilizado branco fornecido num frasco para injetáveis com uma rolha e fecho com abertura fácil.

Uma embalagem contém 1 ou 2 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanda
Tel: +353 1 968 1631
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu/. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.