

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziihera 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere conține zanidatamab 300 mg.

După reconstituire, un flacon conține zanidatamab 50 mg/ml.

Zanidatamab este un anticorp bispecific umanizat (IgG1), prin utilizarea tehnologiei ADN-ului recombinant pe celule ovariene de hamster chinezesc (Chinese hamster ovary, CHO).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere liofilizată de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrat în monoterapie, Ziihera este indicat pentru tratamentul adulților cu cancer al tractului biliar (CTB) HER2-pozitiv (IHC3+), avansat local nerezecabil sau metastazat, tratat anterior cu cel puțin o linie de terapie sistemică (pentru selecția pacienților pe baza biomarkerilor, vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ziihera trebuie inițiat de către un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea pacienților cu cancer al tractului biliar. Acesta trebuie administrat de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, care are la dispoziție echipament de resuscitare adecvat.

Selecția pacienților

Pacienții tratați cu Ziihera pentru CTB trebuie să aibă un status al tumorii HER2-pozitiv documentat, definit printr-un scor 3+ determinat prin imunohistochimie (IHC) evaluat cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) cu scopul prevăzut corespunzător, care are aplicat marcajul CE. În cazul în care nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată de Ziihera este de 20 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 2 săptămâni (la fiecare 14 zile) până la progresia bolii sau la o toxicitate inacceptabilă. Pentru durata perfuziei, a se vedea Tabelul 4.

Premedicație

Premedicația trebuie administrată cu 30 – 60 de minute înainte de fiecare perfuzie, pentru a preveni posibilele reacții asociate cu perfuzia. Se recomandă ca premedicația să includă un corticosteroid, un antihistaminic și un antipiretic (vezi pct. 4.4).

Modificări ale dozei pentru disfuncția ventriculară stângă

Funcția ventriculară stângă trebuie evaluată la momentul de referință și la intervale regulate pe parcursul tratamentului. Recomandările privind modificările dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) sunt indicate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Modificări ale dozei pentru disfuncția ventriculară stângă

Disfuncție ventriculară stângă (vezi pct. 4.4)	Severitate	Modificarea tratamentului
	Reducere absolută cu ≥ 16 puncte procentuale puncte a FEVS față de valoarea de referință pre-tratament	• Întrerupeți tratamentul timp de cel puțin 4 săptămâni. • Repetați evaluarea FEVS în termen de 4 săptămâni. • Reluați tratamentul după 4 – 8 săptămâni, dacă FEVS revine la valori în limitele normale iar reducerea absolută este ≤ 15 puncte procentuale față de valoarea de referință. • Dacă FEVS nu a revenit la cel mult 15 puncte procentuale față de valoarea de referință, opriți permanent administrarea.
	Valoare FEVS sub 50% și reducere absolută cu ≥ 10 puncte procentuale sub valoarea de referință pre-tratament	

Modificări ale dozei pentru reacții asociate perfuziei

Abordarea terapeutică a reacțiilor asociate perfuziei (RAP) poate necesita o rată de perfuzare redusă, întreruperea dozei sau oprirea tratamentului conform descrierii din Tabelul 2.

Tabelul 2. Modificări ale dozei și duratei de perfuzare pentru reacții asociate perfuziei

Reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8)	Severitate	Modificarea tratamentului
	Ușoară (Gradul 1)	• Reduceți rata de perfuzare cu 50%. • Perfuziile ulterioare trebuie să pornească de la această rată redusă. • Rata de perfuzare pentru perfuziile ulterioare poate fi crescută treptat la rata anterioară simptomelor, dacă este tolerată.
	Moderată (Gradul 2)	• Opriți imediat perfuzia. • Tratați cu terapie adecvată. • După dispariția simptomelor, reluați perfuzia la 50% din rata de perfuzare anterioară. • Rata de perfuzare pentru perfuziile ulterioare poate fi crescută treptat la rata anterioară simptomelor, dacă este tolerată.
	Severă (Gradul 3)	• Opriți imediat perfuzia. • Tratați cu promptitudine, cu terapie adecvată. • După dispariția simptomelor, reluați perfuzia la următoarea doză programată, la 50% din rata de perfuzare anterioară. • Opriți permanent în cazul simptomelor recurente de Gradul 3.

	Care pun viața în pericol (Gradul 4)	• Opriți imediat perfuzia. • Tratați cu promptitudine, cu terapia adecvată. • Opriți permanent.
--	--------------------------------------	---

Modificări ale dozei pentru pneumonită

Abordarea terapeutică a pneumonitei poate necesita oprirea tratamentului conform descrierii din Tabelul 3.

Tabelul 3. Modificări ale dozei pentru pneumonită

Pneumonită (vezi pct. 4.4)	Severitate	Modificarea tratamentului
	Grad ≥ 2 confirmat	• Opriți permanent.

Doză omisă

Dacă un pacient omite o doză de Ziihera, doza programată trebuie administrată cât mai curând posibil. Programul de administrare trebuie ajustat pentru a menține un interval de 2 săptămâni între doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt necesare pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (cu rată de filtrare glomerulară estimată, RFG_e, 30 – 89 ml/minut determinată folosind ecuațiile CKD-EPI [pentru epidemiologie în boala cronică de rinichi]). Zanidatamab nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, cu sau fără dializă. Cu toate acestea, datorită implicării minime a proceselor renale în clearance-ul zanidatamab, nu este recomandată nicio reducere a dozei la pacienții cu insuficiență renală, întrucât nu este de așteptat nicio diferență în ceea ce privește expunerea (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și AST $>$ LSN sau bilirubina totală de 1 – 1,5 ori valoarea LSN și orice AST). Zanidatamab nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $>$ 1,5 până la $\leq$ 3 LSN și orice AST) până la severă (bilirubina totală $>$ 3 LSN și orice AST). Cu toate acestea, datorită implicării minime a proceselor hepatice în clearance-ul zanidatamab, nu este recomandată nicio reducere a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, întrucât nu este de așteptat nicio diferență în ceea ce privește expunerea (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de minimum 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Copiii cu vârste de până la 18 ani nu au fost incluși în studiile clinice. În consecință, siguranța, eficacitatea și farmacocinetica zanidatamab nu au fost stabilite la aceste grupe de pacienți.

Mod de administrare

Ziihera se administrează prin perfuzie intravenoasă. Administrarea nu trebuie să se facă prin injecție intravenoasă directă sau sub forma unei injecții scurte rapide (bolus).

Soluția perfuzabilă diluată trebuie să aibă o concentrație finală de zanidatamab de 0,4 – 6 mg/ml.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Tabelul 4. Durate de perfuzare recomandate

Doză	Durata perfuzării
Prima și a doua	120 – 150 de minute
A treia și a patra	90 de minute, dacă perfuziile anterioare au fost bine tolerate
Următoarele	60 de minute, dacă perfuziile anterioare au fost bine tolerate

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Toxicitatea embriofetală, sarcina și contracepția

Pe baza mecanismului de acțiune, este posibil ca zanidatamab să aibă efecte dăunătoare asupra fătului dacă este administrat la femeile gravide. În rapoartele ulterioare punerii pe piață a altor anticorpi direcționați către HER2, utilizarea în timpul sarcinii a avut ca rezultat cazuri de oligohidramnios manifestate ca hipoplazie pulmonară, anomalii scheletice și deces neonatal (vezi pct. 4.6).

Pacientele trebuie sfătuite să evite să rămână însărcinate pe perioada administrării Ziihera. Pentru excluderea sarcinii trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului.

Pacientele femei cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ziihera și până la 4 luni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Disfuncție ventriculară stângă

În cazul medicamentelor care blochează activitatea HER2, inclusiv zanidatamab, au fost raportate reduceri ale valorilor FEVS. Înainte de inițierea tratamentului cu Ziihera, FEVS trebuie evaluată prin ecocardiogramă sau prin ventriculografie cu achiziție multiplă radioizotopică (MUGA) și la intervale regulate în timpul tratamentului, pentru a se asigura faptul că FEVS se încadrează în limite normale. În cazul în care valoarea FEVS scade și nu se îmbunătățește, sau dacă a scăzut și mai mult față de evaluarea ulterioară, tratamentul cu Ziihera trebuie oprit, conform recomandărilor din Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Zanidatamab nu a fost studiat la pacienții cu o valoare pre-tratament a FEVS < 50%; antecedente de infarct miocardic sau angină instabilă în ultimele 6 luni; niveluri ale troponinei consecvente cu infarctul miocardic sau boală cardiacă semnificativă clinic, precum aritmia ventriculară care necesită terapie, hipertensiune necontrolată sau orice antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.

Reacții legate de perfuzie

Ziihera poate provoca reacții asociate perfuziei (RAP) (vezi pct. 4.8). Premedicația trebuie administrată înainte de fiecare doză, pentru reducerea riscului de apariție a RAP (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau simptome ale RAP în timpul administrării și conform indicațiilor clinice, după finalizarea perfuziei. Medicamentele și echipamentele necesare tratării RAP trebuie să fie disponibile pentru utilizare imediată, iar RAP trebuie gestionate conform recomandărilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2).

Pneumonită

În cazul medicamentelor care blochează activitatea HER2, inclusiv Ziihera, a fost raportată pneumonita. Pneumonita a fost raportată la 0,4% din 233 de pacienți tratați cu Ziihera 20 mg/kg corp intravenos, ca medicament unic, în studiile clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne sau

simptome ale pneumonitei. În cazul pneumonitei de Grad ≥ 2 confirmat, tratamentul trebuie oprit definitiv (vezi pct. 4.2).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 20

Acest medicament conține 0,63 mg de polisorbat 20 per fiecare flacon, echivalent cu 0,105 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice specifice care să evalueze posibilele interacțiuni medicamentoase ale zanidatamab. Zanidatamab este un anticorp care nu este de așteptat să afecteze enzimele citocromului P450. De asemenea, nu este cunoscut că zanidatamab țintește mecanismele asociate citokinelor proinflamatorii sau oricărui mecanism asociat citokinelor proinflamatorii care ar putea acționa asupra FC medicamentelor administrate concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/Contracepția la femei

Pentru a exclude sarcina, la femeile cu potențial fertil trebuie efectuate teste de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Ziihera.

Pe baza mecanismului de acțiune, zanidatamab poate cauza efecte embriofetale dăunătoare dacă este administrat în timpul sarcinii. Pacientele femei trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ziihera și până la 4 luni după ultima doză.

Sarcina

Pe baza mecanismului de acțiune, este posibil ca zanidatamab să aibă efecte dăunătoare asupra fătului dacă este administrat la femeile gravide. Datele provenite din utilizarea zanidatamab la om sau la animale în timpul sarcinii sunt inexistente. În rapoartele ulterioare punerii pe piață a altor anticorpi direcționați către HER2, utilizarea în timpul sarcinii a avut ca rezultat cazuri de oligohidramnios manifestate ca hipoplazie pulmonară, anomalii scheletice și deces neonatal. Ziihera nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive. Pacienții trebuie informați cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile cărora li s-a administrat Ziihera în timpul sarcinii sau în ultimele 4 luni înainte de concepție trebuie monitorizate pentru oligohidramnios. Dacă apare oligohidramnios, trebuie efectuată testarea fetală adecvată pentru vârsta gestațională și în concordanță cu standardele de îngrijire locale.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă zanidatamab se excretă în laptele uman sau care este efectul acestuia asupra sugarului sau secreției lactate.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Ziihera pentru femei. Această decizie trebuie să ia în considerare și perioada de eliminare de 4 luni (vezi pct. 5.2).

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu zanidatamab privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zanidatamab prezintă influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Oboseala a fost raportată la utilizarea Ziihera. Prin urmare, pacienții trebuie sfătuiți manifeste prudență la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Populația de siguranță combinată a Ziihera reflectă expunerea la 233 de pacienți cărora le-a fost administrat Ziihera 20 mg/kg corp, pe cale intravenoasă, ca medicament unic, în două studii clinice cu câte un singur braț. Dintre cei 233 de pacienți care au primit Ziihera, 39% au fost expuși timp de 6 luni sau mai mult, iar 17% au fost expuși timp de mai mult de 1 an.

Din datele combinate, reacțiile adverse grave au fost observate la 8,2% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea (1,7%) și oboseala (1,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse observate în datele combinate au fost diareea (48,5%), reacțiile asociate perfuziei (30,5%), oboseala (26,2%), anemia (21,9%) și erupția cutanată (21,5%).

Siguranța Ziihera la pacienții adulți cu CTB (N=87) a fost evaluată în Studiul 203, un studiu clinic în regim deschis, de tip multi-cohortă, multicentric.

În Studiul 203 (N=87), reacțiile adverse grave s-au manifestat la 16,1% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost diareea (2,3%), oboseala (2,3%), și creșterea valorilor alaninaminotransferazei (2,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse în Studiul 203 (N=87) au fost diareea (46%), reacțiile asociate perfuziei (33,3%), durerea abdominală (26,4%), anemia (25,3%) și oboseala (24,1%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Cu excepția cazului în care este precizat altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din orice cauze, identificate la 233 de pacienți expuși la Ziihera la 20 mg/kg corp, ca medicament unic, în două studii clinice cu câte un singur braț.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează Ziihera în monoterapie, raportate în populația de siguranță combinată (N=233)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie*
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări cardiace	Frecvente	Fracție de ejeție scăzută*
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree*
		Durere abdominală ^a
		Greață
		Vărsături

Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșterea valorilor alaninaminotransferazei*
		Creșterea valorilor aspartataminotransferazei*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^b
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate ^c
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente	Reacție asociată perfuziei*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Pneumonită

^a Durerea abdominală include durerea abdominală și durerea la nivelul abdomenului superior

^b Erupția cutanată include dermatita acneiformă, erupția cutanată tranzitorie, erupția cutanată maculopapulară, erupția cutanată pruriginoasă și urticaria.

^c Fatigabilitatea include astenia, oboseala și starea generală de rău.

* Vezi „Descrierea anumitor reacții adverse” de mai jos

Descrierea anumitor reacții adverse în populația de siguranță combinată (N=233)

Diareea

Diareea a fost raportată la 48,5% dintre pacienții care au primit Ziihera. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 5,2%; nu au fost observate evenimente de Gradul 4 și Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 10 zile, iar timpul median până la dispariție a fost de 3 zile. Doza de Ziihera a fost redusă din cauza diareei la 1,3% dintre pacienți și a fost menținută sau întârziată la 2,6% dintre pacienți. Nu au existat întreruperi ale tratamentului din cauza diareei.

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile asociate perfuziei (RAP) au fost raportate la 30,5% dintre pacienții care au primit Ziihera. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 0,4%; nu au fost observate evenimente de Gradul 4 și Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 1 zi și timpul median până la dispariție a fost de 1 zi. Perfuzia cu Ziihera a fost întreruptă la 25,3% dintre pacienți și a fost oprită la 0,4% dintre pacienți din cauza RAP (vezi pct. 4.4).

Anemia

Anemia a fost raportată la 21,9% dintre pacienții care au primit Ziihera. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 9,9%, a celor de Gradul 4 a fost de 0,4% și nu au fost observate evenimente de Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 42 de zile, iar timpul median până la dispariție a fost de 14 zile. Perfuzia cu Ziihera a fost întreruptă sau întârziată la 0,4% dintre pacienți și nu au fost întreprinse alte acțiuni asupra Ziihera din cauza anemiei.

Creșterea valorilor ALT

Creșterea valorilor ALT a fost raportată la 12,4% dintre pacienții care au primit Ziihera. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 1,7%, a celor de Gradul 4 a fost de 0,4% și nu au fost observate evenimente de Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 78 de zile, iar timpul median până la dispariție a fost de 16 zile. Perfuzia cu Ziihera a fost întreruptă sau amânată la 7 pacienți (3%) și nu s-a intervenit asupra Ziihera ca urmare a creșterii valorilor ALT.

Creșterea valorilor AST

Creșterea valorilor AST a fost raportată la 11,6% dintre pacienții care au primit Ziihera. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 1,3%, a celor de Gradul 4 a fost de 0,9% și nu au fost observate evenimente de Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 87 de zile, iar timpul median până la dispariție a fost de 15 zile. Doza de Ziihera a fost întreruptă sau amânată la 6 pacienți (2,6%) și nu s-a intervenit asupra Ziihera ca urmare a creșterii valorilor AST.

Disfuncție ventriculară stângă

În cazul medicamentelor care blochează activitatea HER2, inclusiv Ziihera, a fost raportată scăderea FEVS. Au fost observate douăsprezece evenimente de scădere a FEVS la 10 pacienți (4,3%) și unul dintre aceste evenimente a fost considerat grav. Incidența evenimentelor de Gradul 3 raportate la pacienți a fost de 1,3%; nu au fost observate evenimente de Gradul 4 și Gradul 5. Timpul median până la primul debut a fost de 171 de zile, iar timpul median până la dispariție a fost de 27 de zile. Doza de Ziihera a fost redusă la 1 pacient (0,4%), a fost întreruptă sau amânată la 5 pacienți (2,1%) și a fost oprită la 2 pacienți (0,9%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de zanidatamab nu a fost determinată. În studiile clinice, doza maximă testată a fost de 30 mg/kg corp. În cazul supradozajului, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se observa orice semne sau simptome ale unor reacții adverse și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori ai HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, receptor al factorului de creștere epidermal uman), codul ATC: L01FD07

Mecanism de acțiune

Zanidatamab este un anticorp dual bispecific care țintește HER2, care leagă simultan domeniile extracelulare 2 și 4 pe monomeri HER2 separați (legare în trans). Legarea zanidatamab cu HER2 are ca rezultat internalizarea, care duce la o reducere a receptorului de pe suprafața celulei. Zanidatamab induce citotoxicitate dependentă de complement (CDC), citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (CMC DA) și fagocitoză mediată celular dependentă de anticorpi (FMC DA). Aceste mecanisme duc la inhibarea creșterii tumorii și moartea celulelor tumorale.

Imunogenicitate

Incidența observată a anticorpilor anti-medicament depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului. Diferențele între metodologiile de testare exclud comparațiile semnificative ale incidenței anticorpilor anti-medicament (AAM) din studiile descrise mai jos cu incidența AAM din alte studii.

AAM au fost detectați rareori. Zanidatamab este clasificat ca moleculă cu risc scăzut pentru declanșarea un răspuns imun, pe baza evaluării factorilor de risc de imunogenitate și a incidenței scăzute a AAM observate până în prezent în studiile clinice (1,6% [3 din 183 participanți evaluabili] și 1,2% [1 din 85 participanți evaluabili] în Studiul 101 și, respectiv, în Studiul 203). Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, însă datele sunt încă limitate.

Electrofiziologie cardiacă

Relația dintre concentrațiile serice de zanidatamab și măsurătorile $\Delta QTcF$ efectuate simultan a fost evaluată pe baza datelor obținute în timpul tratamentului cu zanidatamab de la participanții la Studiul 101. Setul de date din analiza C-QT a inclus măsurători ale QTcF de la 179 dintre cei 192 de participanți înrolați în Studiul 101. Zanidatamab nu are niciun efect asupra intervalului QTc și nu a existat nicio relație între expunerea la zanidatamab și modificarea intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Ziihera a fost evaluată în Cohorta 1 (N=62) a ZWI-ZW25-203 (Studiul 203), un studiu clinic în regim deschis cu un singur braț, desfășurat în mai multe centre, la pacienți cu cancer al tractului biliar avansat local nerezecabil sau metastazat care au primit cel puțin un regim sistemic anterior de chimioterapie cu conținut de gemcitabină pentru boala avansată și au manifestat progresia bolii ulterior sau au dezvoltat intoleranță la cea mai recentă terapie anterioară, și a căror tumoră a fost HER2-pozitivă în urma testării (IHC 3+).

Pacienții au primit Ziihera o dată la 2 săptămâni la o doză de 20 mg/kg corp, administrat intravenos. Acesta a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Parametrii principali măsurați ai rezultatelor de eficacitate au fost rata de răspuns obiectiv confirmată (RROc) și durata răspunsului (DR), determinați de un comitet independent de evaluare (CIE) în conformitate cu Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours RECIST) v1.1.

Vârsta mediană a fost de 64 de ani (interval: 38 până la 79 de ani), 47% dintre pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau mai mult; 55% au fost femei; 61% au fost asiatici, 31% au fost de rasă albă. Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, al Grupului European de Cooperare în Oncologie) inițial de 0 (32%) sau 1 (68%).

Cincizeci și trei la sută dintre pacienți aveau cancer de vezică biliară, 27% aveau colangiocarcinom intrahepatic și 19% aveau colangiocarcinom extrahepatic. Patruzeci la sută dintre pacienți primiseră anterior mai mult de o linie de terapie pentru boala metastazată sau avansată local. Cel mai frecvent primite tratamente anterioare, altele decât gemcitabina, au inclus: cisplatină (76%), oxaliplatină (16%), 5-fluoruracil (39%) și inhibitor PD-1 sau PD-L1 (26%). Supraviețuirea globală (SG) mediană la populația IHC3+ a fost de 18,1 luni (Î 95%: 12,2; 22,9). Durata mediană a perioadei de monitorizare a studiului la populația IHC3+ a fost de 34,0 luni.

Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Rezultatele de eficacitate din Studiul 203

Parametru de eficacitate*	N=62
Rata de răspuns obiectiv confirmată (RROc)	
n	32
% (Î 95%)	51,6 (38,6; 64,5)
Răspuns complet, n (%)	3 (4,8)
Răspuns parțial, n (%)	29 (46,8)
Durata răspunsului (DR)	N=32
Mediană †, luni (Î 95%)	14,9 (7,4; 24,0)

*Evaluată de comitetul independent de evaluare

†Pe baza estimării Kaplan-Meier

UPUV = Ultimul pacient ultima vizită 11 iulie 2024

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ziihera la toate subgrupele de copii și adolescenți cu cancer de tract biliar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Autorizare de punere pe piață condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare pentru acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

FC Zanidatamab a demonstrat o cinetică non-liniară, cu clearance (Cl) mai rapid la doze reduse cuprinse între 5 și 30 mg/kg corp. După prima doză, media geometrică a C_{max} a zanidatamab a crescut proporțional cu doza, în timp ce expunerea sistemică totală ($ASC_{0-\infty}$) a crescut mai mult decât proporțional cu doza odată cu creșterea dozei. Media geometrică a indicilor de acumulare pe baza C_{trough} (the concentration at the end of the dosage interval) la starea de echilibru a fost de aproximativ 2,7 pentru nivelul de dozare a zanidatamab de 20 mg/kg corp o dată la 2 săptămâni. Expunerea la zanidatamab și parametrii FC observați după prima administrare din primul ciclu la starea de echilibru, pe baza schemei de eșantionare disponibile, sunt descriși în Tabelul 7.

Farmacocinetica zanidatamab după perfuzia intravenoasă la participanții cu cancer cu expresie HER2 a fost evaluată în cadrul unui model de analiză farmacocinetică asupra populației la 279 participanți. Din analiza de FC populațională, s-a estimat că participanții cu CTB au un Cl de 0,0115 l/oră, o valoare tipică V_c de 3,51 l, o valoare tipică V_p de 3,95 l și un $t_{1/2}$ de aproximativ 21 de zile. Pe baza $t_{1/2}$ estimat, ar dura aproximativ 3,5 luni (adică de 5 ori timpul de înjumătățire) pentru a atinge starea de echilibru după administrarea mai multor doze de zanidatamab.

Tabelul 7. Studiul 203: Parametrii farmacocinetici (media geometrică [coeficientul de variație procentual]) ai zanidatamab după prima administrare de zanidatamab la 20 mg/kg Q2W în ciclul 1 și starea de echilibru la pacienții cu CTB

Ciclul	C_{max} (μg/ml)	C_{trough} (μg/ml)	$ASC_{0-\tau}$ (zile*μg/ml)
Ciclul 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Ciclul 4 sau ulterior (stare de echilibru) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Abrevieri: $ASC_{0-\tau}$ = aria e sub curbă în timpul intervalului de dozare; C_{max} = concentrația maximă; C_{trough} = concentrația înainte de următoarea administrare; Q2W = o dată la 2 săptămâni

Notă: Ciclul 1 și Ciclul 4 sunt denumite „prima doză” și, respectiv, „stare de echilibru”; acești termeni sunt interschimbabili.

Absorbție

Ziihera se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Distribuție

Urmare a administrării intravenoase, zanidatamab este supus eliminării bifazice din circulație. Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, s-a anticipat că participanții cu CTB amplificat de HER2 au o valoare V_c tipică de 3,51 l și o valoare V_p tipică de 3,95 l.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, s-a anticipat că participanții cu CTB au un Cl tipic de 0,0115 l/oră și un $t_{1/2}$ estimat de aproximativ 21 de zile pentru zanidatamab administrat la 20 mg/kg corp o dată la 2 săptămâni la starea de echilibru.

Populații specifice

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zanidatamab în funcție de vârstă (24 până la 88 de ani), sex, rasă (albă, neagră, asiatică), și greutatea corporală (35,4 kg până la 128 kg).

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zanidatamab în funcție de insuficiența renală ușoară și moderată (RFG 30 – 89 ml/minut estimată folosind ecuațiile CKD-EPI). Farmacocinetica zanidatamab la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal, cu sau fără hemodializă, este necunoscută. Cu toate acestea, deoarece anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în principal pe

cale renală, nu este de așteptat ca o modificare a funcției renale să influențeze expunerea la zanidatamab.

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice asupra populației, nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica zanidatamab în funcție de insuficiența hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și AST > LSN sau bilirubina totală de 1 – 1,5 ori valoarea LSN și orice AST). Farmacocinetica zanidatamab la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la $\leq$ 3 LSN și orice AST) sau insuficiență hepatică severă (bilirubina totală > 3 LSN și orice AST) este necunoscută. Cu toate acestea, deoarece anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în principal pe cale hepatică, nu este de așteptat ca o modificare a funcției hepatice să influențeze expunerea la zanidatamab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea carcenogenității zanidatamab.

Genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea mutagenității zanidatamab.

Toxicitatea după doze repetate

Zanidatamab a fost în general bine tolerat în cadrul unui studiu de toxicitate după doze repetate de 13 săptămâni la maimuța cynomolgus, administrat o dată pe săptămână (intravenos) la niveluri de dozare ce au avut ca rezultat limite de expunere de cel puțin 10 ori expunerea la pacienți umani. La expunere relevantă clinic, a fost observată creșterea non-severă, tranzitorie, non-dependentă de doză, asociată tratamentului, a incidenței fecalelor moi sau apoase. La unele animale, însă nu la toate, fecalele moi sau apoase s-au corelat cu modificări non-severe ale nivelurilor de azot ureic în sânge (BUN) sau ale albuminei în sânge. Începând cu ziua 22, nivelul azotului ureic în sânge a crescut, în general (până la 45%), iar nivelurile albuminei au avut o tendință de scădere (până la 12%) pe întreaga fază de tratament. Cu toate acestea, aceste valori nu au fost asociate dozei și au rămas în intervalele istorice de control.

Efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării cu zanidatamab. Cu toate acestea, s-a observat că anticorpii care se leagă de HER2 au cauzat toxicitate embriofetală severă.

Nu s-au efectuat studii cu zanidatamab privind fertilitatea. În cadrul unui studiu de 13 săptămâni de toxicitate după doze repetate de maimuța cynomolgus, cu administrare o dată pe săptămână (intravenos) la niveluri de dozare ce au avut ca rezultat limite de expunere de cel puțin 10 ori expunerea la pacienți umani, zanidatamab nu a avut niciun efect asupra organelor de reproducere la masculi și femele la evaluarea în funcție de greutatea organelor și histopatologie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 20 (E432)
Succinat disodic
Acid succinic (E363)
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

Soluție reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de până la 6 ore la temperatura camerei (18 °C – 24 °C) și până la 24 de ore la 2 °C – 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 4 ore la temperatura camerei (18 °C – 24 °C) sau la frigider (2 °C – 8 °C).

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției diluate a fost demonstrată timp de până la 24 ore la temperatura camerei (18 °C – 24 °C) și la 2 °C – 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 12 ore la temperatura camerei (18 °C – 24 °C) sau 24 de ore la frigider (2 °C – 8 °C). Acești timpi de păstrare se calculează din momentul reconstituirii.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 20 ml din sticlă de tip I, cu un dop de cauciuc clorobutilic și capac detașabil.

Fiecare pachet conține fie 1 flacon, fie 2 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ziihera trebuie reconstituit cu apă sterilă pentru preparate injectabile și apoi diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 ml/mg (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Pentru reconstituirea și diluarea Ziihera trebuie utilizată o tehnică aseptică.

Reconstituirea

- Calculați doza recomandată de Ziihera în funcție de greutatea pacientului, pentru a determina numărul de flacoane necesare.
- Scoateți flaconul (flacoanele) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei.
- Reconstituiți fiecare flacon cu 5,7 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile pentru a obține o concentrație de 50 mg/ml într-un volum extractibil de 6 ml.
- Rotiți ușor flaconul până la dizolvarea completă. Nu agitați. Reconstituirea nu trebuie să dureze mai mult de 10 minute.
- Lăsați flaconul reconstituit să se așeze, pentru a permite bulelor de aer să se disipeze.

- Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a observa dacă există eventuale particule în suspensie sau modificări de culoare. Medicamentul reconstituit trebuie să fie o soluție incoloră până la galben deschis, limpede până la ușor opalescentă, care este practic lipsită de particule. Aruncați flaconul reconstituit dacă observați orice modificări de culoare sau particule.

Diluarea

- Extrageți din fiecare flacon volumul necesar pentru doza calculată.
- Adăugați încet volumul necesar dozei la o pungă pentru perfuzie de mărimea adecvată, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie între 0,4 mg/ml și 6 mg/ml.
- Amestecați soluția diluată prin răsturnare ușoară. Nu agitați.
- Soluția perfuzabilă trebuie să fie o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile. Dacă se identifică particule în suspensie sau modificări de culoare, soluția trebuie aruncată.
- Compatibilitatea dintre materialele pentru administrare intravenoasă și soluția diluată de Ziihera a fost demonstrată pentru următoarele materiale:
 - Punga pentru administrare intravenoasă: clorură de polivinil (PVC), poliolefină (PO), etilen-acetat de vinil (EVA), polipropilenă (PP) și copolimer de etilenă-propilenă.
 - Seturi de perfuzie: clorură de polivinil/ftalat de bis(2-etilhexil) (PVC/DEHP), poliuretan (PUR), acrilonitril-butadien-stiren (ABS) căptușit cu polietilenă (căptușit cu PE).
 - Filtre în linie: filtru din polietersulfonă (PES) pentru soluție, filtru de aer din fluorură de poliviniliden (PVDF).
 - Dispozitive de transfer în sistem închis: acrilonitril-butadien-stiren (ABS), copolimer acrilic, policarbonat (PC), poliizopren (PI), poliester polipropilenă (PP), politetrafluoroetilenă (PTFE), silicon și oțel inoxidabil (SS).

Administrare

- Administrați Ziihera sub formă de perfuzie intravenoasă cu un filtru de 0,2 sau 0,22 microni.
- Nu administrați Ziihera împreună cu alte medicamente intravenoase concomitent, prin aceeași linie intravenoasă.

Eliminare

Flacoanele de Ziihera sunt numai pentru o singură utilizare pentru administrarea unei doze unice.

Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită rămasă neutilizată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea unui RPAS și actualizarea unui PMR coincid, acestea pot fi depuse în același timp.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța zanidatamab în tratamentul adulților cu cancer al tractului biliar HER2-pozitiv, avansat local nerezecabil sau metastatic, tratat anterior cu cel puțin o linie de terapie sistemică, DAPP trebuie să depună rezultatele studiului clinic de fază III randomizat în regim deschis JZP598-302 pentru evaluarea eficacității și siguranței zanidatamab plus terapie de îngrijire standard versus terapie de îngrijire standard ca monoterapie pentru cancer al tractului biliar HER2-pozitiv avansat, studiu aflat în desfășurare.	30 septembrie 2029

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ziihera 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
zanidatamab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține 300 mg de zanidatamab.

După reconstituire, un flacon de 6 ml de soluție conține 50 mg/ml de zanidatamab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Mai conține și: polisorbitat 20 (E432), succinat disodic, acid succinic (E363), sucroză și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1931/001

EU/1/25/1931/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ziihera 300 mg pulbere pentru concentrat
zanidatamab

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare i.v. după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ziihera 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă zanidatamab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ziihera și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ziihera
3. Cum vi se va administra Ziihera
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ziihera
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ziihera și pentru ce se utilizează

Cum acționează Ziihera

Ziihera este un medicament care conține substanța activă zanidatamab. Zanidatamab este un anticorp bispecific care se atașează la o proteină specifică sau antigene de pe celulele canceroase. Acesta recunoaște și se atașează de o proteină numită „receptor al factorului de creștere epidermal uman 2” (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața unora dintre celulele canceroase, unde stimulează creșterea acestora. Când zanidatamab se atașează la receptorul HER2 de pe celulele canceroase, încetinește sau oprește creșterea celulelor canceroase și le poate distruge.

Pentru ce se utilizează Ziihera

Ziihera se utilizează la adulți cu cancer al tractului biliar, un cancer al structurilor care depozitează și transportă bila. Acesta se utilizează în cazul în care cancerul:

- prezintă niveluri ridicate de proteină HER2 pe suprafața sa (cunoscut și sub denumirea de „CTB HER2-pozitiv”) și
- nu poate fi îndepărtat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil) și s-a răspândit la țesuturile învecinate (avansat local) sau în alte zone ale corpului (metastazat) și
- a revenit sau s-a agravat după tratamentul anterior cu chimioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Ziihera

Nu trebuie să vi se administreze Ziihera

- Dacă sunteți alergic la zanidatamab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur că sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Ziihera.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Ziihera sau în timpul tratamentului, dacă aveți oricare dintre următoarele simptome înainte sau în timpul tratamentului cu Ziihera:

- dificultăți de respirație,
- tuse,
- stare de oboseală,
- glezne sau picioare umflate,
- bătăi neregulate ale inimii,
- creștere bruscă în greutate,
- senzație de amețelă sau
- pierdere a conștienței.

Acestea pot fi simptome ale fracției de ejeție scăzute a ventriculului stâng, o afecțiune în care inima dumneavoastră nu poate pompa sânge suficient de bine. Medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea inimii înainte de a începe tratamentul cu Ziihera. Vezi pct. 4, „Reacții adverse grave”, pentru mai multe detalii despre semne ale problemelor inimii cărora trebuie să le acordați atenție.

Reacții asociate perfuziei

Ziihera se administrează prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă). Pot apărea reacții la perfuzie. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza pentru reacții adverse în timpul perfuziei și după aceasta, dacă este necesar. Dacă aveți o reacție gravă, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul cu Ziihera. Vezi pct. 4, „Reacții adverse grave”, pentru mai multe detalii despre reacțiile asociate perfuziei cărora trebuie să le acordați atenție în timpul perfuziei și după aceea.

Copii și adolescenți

Ziihera nu este recomandat la copii sau adolescenți. Acesta nu a fost testat la această grupă de vârstă.

Ziihera împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Înainte de a începe tratamentul, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Ziihera poate dăuna copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la riscurile pentru copilul dumneavoastră dacă luați Ziihera în timp ce sunteți însărcinată sau alăptați. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive (anticoncepționale) eficace în timpul tratamentului și timp de 4 luni după oprirea tratamentului cu Ziihera. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă contraceptivă pentru dumneavoastră. Informați imediat medicul dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ziihera sau în timpul celor 4 luni după oprirea tratamentului.

Nu se cunoaște dacă Ziihera trece în laptele matern. Întrebați medicul dacă puteți alăpta în timpul tratamentului cu Ziihera și timp de 4 luni după tratament, deoarece acest lucru poate dăuna copilului. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile acestui medicament pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți manifesta oboseală după utilizarea Ziihera. În acest caz, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de unelte și utilaje.

Ziihera conține sodiu

Ziihera conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Ziihera conține polisorbat 20

Ziihera conține 0,63 mg de polisorbat 20 per fiecare flacon, echivalent cu 0,105 mg/ml.

Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum vi se va administra Ziihera

Ziihera vă va fi administrat de către medic sau asistenta medicală în spital sau clinică medicală.

- Acesta se administrează prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) o singură dată la fiecare două săptămâni.
- Cantitatea de medicament care vi se administrează depinde de greutatea dumneavoastră și va fi calculată de medicul dumneavoastră.
- Durata perfuziei poate fi diferită pentru prima doză și pentru dozele următoare, în funcție de cât de bine tolerați perfuziile.
- Numărul de perfuzii primite depinde de:
 - cum răspunde boala dumneavoastră la tratament,
 - cât de bine tolerați tratamentul.
- Înainte de fiecare perfuzie, medicul dumneavoastră/asistenta medicală vă poate da unele medicamente pentru a preveni reacțiile la perfuzie. Acestea pot include anihistaminice (medicamente pentru reducerea reacțiilor alergice), corticosteroizi (medicamente care tratează durerea și inflamația) și antipiretice (medicamente pentru scăderea febrei) pe care le veți lua cu 30 – 60 de minute înainte de perfuzie.

Dacă omiteți o programare

Dacă uitați sau omiteți o programare pentru tratamentul cu Ziihera, programați-vă la medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cât mai curând posibil.

Dacă opriți Ziihera

Nu opriți tratamentul cu acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să faceți toate perfuziile care recomandate de echipa care vă tratează.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați orice reacții adverse, inclusiv reacții adverse nemenționate în acest prospect, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat unui medic sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- Reacții asociate perfuziei. Reacțiile pot fi ușoare sau mai severe. Simptomele pot include senzație de rău (greață), febră, frisoane, oboseală, durere de cap, pierderea apetitului alimentar, dureri articulare sau musculare și bufeuri.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Frație de eiecție scăzută. Acest medicament poate cauza probleme ale inimii care reduc capacitatea inimii dumneavoastră de a pompa sângele. Simptomele pot include respirație cu dificultate, tuse, senzație de oboseală, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăile neregulate ale inimii, creșterea bruscă în greutate, senzație de amețală și pierderea conștienței.

Alte reacții adverse

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse poate varia în funcție de doza primită. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- diaree
- durere la nivelul abdomenului
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- senzație de oboseală intensă (fatigabilitate),
- reducerea apetitului alimentar
- erupție trecătoare pe piele
- niveluri scăzute de celule roșii în sânge (anemie), la teste de sânge
- funcție anormală a ficatului, la teste de sânge

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- simptome la nivelul pieptului, precum o tuse seacă sau respirație cu dificultate (pneumonită)

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus după tratamentul cu Ziihera, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și spuneți-i că sunteți în tratament cu Ziihera.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ziihera

Ziihera va fi păstrat de profesioniștii din domeniul sănătății la spitalul sau clinica unde efectuați tratamentul. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Ziihera după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
- Soluția diluată trebuie folosită imediat după preparare.

Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei menajere. Farmacistul va arunca toate medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ziihera

- Substanța activă este zanidatamab.
- Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 300 mg de zanidatamab. După reconstituire, un flacon de 6 ml de soluție conține 50 mg/ml de zanidatamab.
- Celelalte componente sunt polisorbit 20 (E432), succinat disodic, acid succinic (E363), sucroză și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată Ziihera și conținutul ambalajului

Ziihera este o pulbere liofilizată de culoare albă furnizată într-un flacon din sticlă cu dop și capac detașabil.

O cutie conține 1 sau 2 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în:

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.