

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ziihera 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 300 mg zanidatamabu.

Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka 50 mg/ml zanidatamabu.

Zanidatamab je humanizovaná (IgG1) bišpecifická protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ziihera v monoterapii je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2-pozitívnym (IHC 3+) karcinómom žľazových ciest (biliary tract cancer, BTC), ktorí podstúpili minimálne jeden predchádzajúci systémový liečebný režim (výber pacientov na základe biomarkerov je uvedený v časti 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Ziiherou musí začať lekár so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou pacientov s karcinómom žľazových ciest. Musí ju podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník, ktorý má k dispozícii vhodné vybavenie na resuscitáciu.

Výber pacientov

U pacientov liečených Ziiherou z dôvodu BTC má byť zdokumentovaný stav HER2-pozitívneho nádoru, definovaný imunohistochemicky (immunohistochemistry, IHC) ako skóre 3 + vyhodnotený pomocou diagnostickej zdravotníckej pomôcky *in vitro* (in vitro diagnostic, IVD) s označením CE so zodpovedajúcim zamýšľaným účelom. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má sa použiť iný validovaný test.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Ziihery je 20 mg/kg, podávaná intravenóznou infúziou každé 2 týždne (každých 14 dní) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Trvanie infúzie je uvedené v tabuľke 4.

Premedikácia

Aby sa predišlo možným reakciám súvisiacim s infúziou, premedikácia sa má podať 30 až 60 minút pred každou infúziou. Odporúča sa, aby premedikácia obsahovala kortikosteroid, antihistaminikum a antipyretikum (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky pri dysfunkcii ľavej komory

Na začiatku a v pravidelných intervaloch počas liečby sa má zhodnotiť funkcia ľavej komory. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky v prípade zníženia ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Úpravy dávky pri dysfunkcii ľavej komory

Dysfunkcia ľavej komory (pozri časť 4.4)	Závažnosť	Úprava liečby
	Absolútny pokles LVEF o ≥ 16 % bodov v porovnaní so vstupnou východiskovou hodnotou	• Zastavte liečbu na minimálne 4 týždne. • Zopakujte hodnotenie LVEF do 4 týždňov. • Ak sa LVEF vráti do normálnych hraníc a absolútny pokles je ≤ 15 % bodov oproti východiskovej hodnote, pokračujte v liečbe do 4 až 8 týždňov. • Ak sa LVEF neobnoví na 15 % bodov oproti východiskovej hodnote, liečbu natrvalo ukončite.
	Hodnota LVEF pod 50 % a absolútny pokles o ≥ 10 % bodov v porovnaní so vstupnou východiskovou hodnotou	

Úpravy dávky pre reakcie súvisiace s infúziou

Liečba reakcií súvisiacich s infúziou (infusion related reaction, IRR) môže vyžadovať zníženie rýchlosti infúzie, prerušenie dávky alebo ukončenie liečby, ako je opísané v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Úpravy dávky a trvania infúzie pri reakciách súvisiacich s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8)	Závažnosť	Úprava liečby
	Mierne (stupeň 1)	• Znížte rýchlosť infúzie o 50 %. • Následné infúzie majú začať s takto zníženou rýchlosťou. • Rýchlosť infúzie pri ďalších infúziách sa môže postupne zvyšovať až na rýchlosť pred príznakmi, ak je tolerovaná.
	Stredné (stupeň 2)	• Okamžite zastavte infúziu. • Nasad'te vhodnú liečbu. • Po ústupe príznakov obnovte infúziu na 50 % predchádzajúcej rýchlosti infúzie. • Rýchlosť infúzie pri ďalších infúziách sa môže postupne zvyšovať až na rýchlosť pred príznakmi, ak je tolerovaná.
	Závažné (stupeň 3)	• Okamžite zastavte infúziu. • Okamžite nasad'te vhodnú liečbu. • Po ústupe príznakov pri ďalšej plánovanej dávke obnovte infúziu na 50 % predchádzajúcej rýchlosti infúzie. • Pri opakovaných príznakoch stupňa 3 liečbu natrvalo ukončite.
	Život ohrozujúce (stupeň 4)	• Okamžite zastavte infúziu. • Okamžite nasad'te vhodnú liečbu. • Liečbu natrvalo ukončite.

Úpravy dávky pre pneumonitídu

Liečba pneumonitídy môže vyžadovať ukončenie liečby, ako opisuje tabuľka 3.

Tabuľka 3. Úpravy dávky pre pneumonitídu

Pneumonitída (pozri časť 4.4)	Závažnosť	Úprava liečby
	Potvrdený stupeň ≥ 2	Natrvalo ukončíte liečbu.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku Ziihery, plánovaná dávka sa má podať čo najskôr. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa dodržal 2-týždňový interval medzi dávkami.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až 89 ml/min odhadnutá pomocou CKD-EPI) sa úprava dávky nevyžaduje. Zanidatamab nebol hodnotený u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek s dialýzou alebo bez nej. Vzhľadom na malú účasť obličkových procesov na klírense zanidatamabu sa však u pacientov s poruchou funkcie obličiek žiadna úprava dávky neodporúča, pretože sa neočakáva žiadny rozdiel v expozícii (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $\leq$ horná hranica normy (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN alebo celkový bilirubín medzi 1- a 1,5-násobkom ULN a akákoľvek hodnota AST). Zanidatamab nebol hodnotený u pacientov so strednou (celkový bilirubín $> 1,5$ až ≤ 3 ULN a akákoľvek hodnota AST) až závažnou (celkový bilirubín > 3 ULN a akákoľvek hodnota AST) poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na malú účasť pečenných procesov na klírense zanidatamabu sa však u pacientov s poruchou funkcie pečene žiadna úprava dávky neodporúča, pretože sa neočakáva žiadny rozdiel v expozícii (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 a viac rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Deti mladšie ako 18 rokov neboli do klinických skúšaní zahrnuté. Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetika zanidatamabu preto neboli v tejto populácii stanovené.

Spôsob podávania

Ziihera sa podáva intravenóznou infúziou. Nesmie sa podávať rýchlym intravenóznym vstreknutím alebo ako rýchla jednorazová bolusová injekcia.

Zriedený infúzny roztok musí mať konečnú koncentráciu 0,4 až 6 mg/ml zanidatamabu.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Tabuľka 4. Odporúčané trvanie infúzie

Dávka	Trvanie infúzie
Prvá a druhá	120 – 150 minút
Tretia a štvrtá	90 minút, ak boli predchádzajúce infúzie dobre tolerované
Nasledujúce	60 minút, ak boli predchádzajúce infúzie dobre tolerované

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Embryofetálna toxicita, gravidita a antikoncepcia

Na základe mechanizmu účinku môže zanidatamab pri podaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu. V hláseniach po uvedení iných protilátok zameraných na HER2 na trh malo použitie počas gravidity za následok prípady oligohydramniónu prejavujúce sa pľúcnou hypopláziou, abnormalitami skeletu a novorodeneckou úmrtnosťou (pozri časť 4.6).

Pacientky sa majú upozorniť, aby počas liečby Ziiherou neotehotneli. Pred začatím liečby sa má vykonať tehotenský test na vylúčenie tehotenstva.

Pacientky vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby Ziiherou a počas 4 mesiacov po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Dysfunkcia ľavej komory

Pri liekoch, ktoré blokujú aktivitu HER2, vrátane zanidatamabu, bolo hlásené zníženie LVEF. LVEF sa má posúdiť echokardiografickým vyšetrením alebo rádionuklidovou ventrikulografiou (sken MUGA) pred začatím liečby Ziiherou a v pravidelných intervaloch počas liečby, aby sa zabezpečilo, že LVEF je v normálnych medziach. Ak sa LVEF zníži a nezlepší sa alebo sa pri následnom hodnotení ďalej zníži, podávanie Ziihery sa má ukončiť podľa odporúčaní v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Zanidatamab sa neskúmal u pacientov s hodnotou LVEF pred liečbou <50 %, s anamnézou infarktu myokardu alebo nestabilnej angíny pectoris v priebehu 6 mesiacov, s hladinami troponínu zodpovedajúcimi infarktu myokardu alebo s klinicky významným srdcovým ochorením, ako je komorová arytmia vyžadujúca liečbu, nekontrolovaná hypertenzia alebo akékoľvek symptomatické kongestívne srdcové zlyhanie (congestive heart failure, CHF) v anamnéze.

Reakcie súvisiace s infúziou

Ziihera môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou (infusion related reactions, IRR) (pozri časť 4.8). Pred každou dávkou sa má podávať premedikácia na zníženie rizika IRR (pozri časť 4.2).

Pacienti majú byť počas podávania a podľa klinickej indikácie aj po ukončení infúzie sledovaní, či sa u nich neprejavujú príznaky IRR. K dispozícii na okamžité použitie majú byť vhodné pohotovostné lieky a vybavenie na liečbu IRR a IRR sa má liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).

Pneumonitída

Pri liekoch blokujúcich aktivitu HER2 vrátane Ziihery bola hlásená pneumonitída. Pneumonitída bola v klinických štúdiách hlásená u 0,4 % z 233 pacientov liečených 20 mg/kg Ziihery podávanej intravenózne v monoterapii. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky pneumonitídy. V prípade potvrdenej pneumonitídy ≥ 2 . stupňa sa má liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát 20

Tento liek obsahuje 0,63 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,105 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecializované klinické štúdie hodnotiace potenciál zanidatamabu pre liekové interakcie. Zanidatamab je protilátka, od ktorej sa neočakáva vplyv na enzýmy cytochrómu P450. Nie je tiež známe, že by zanidatamab pôsobil na mechanizmy súvisiace s prozápalovými cytokínmi alebo na akýkoľvek mechanizmus súvisiaci s prozápalovými cytokínmi, ktorý by mohol ovplyvniť farmakokinetiku (FK) súbežne podávaných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Na vylúčenie tehotenstva musia ženy vo fertilnom veku pred začatím liečby Ziiherou podstúpiť tehotenský test.

Na základe mechanizmu účinku môže zanidatamab pri podávaní počas gravidity spôsobiť poškodenie embrya a plodu. Pacientky musia počas liečby Ziiherou a 4 mesiace po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Na základe mechanizmu účinku môže zanidatamab pri podaní tehotnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití zanidatamabu počas gravidity u ľudí alebo zvierat. V hláseniach po uvedení iných protilátok zameraných na HER2 na trh malo použitie počas gravidity za následok prípady oligohydramniónu prejavujúce sa pľúcnou hypopláziou, abnormalitami skeletu a novorodeneckou úmrtnosťou. Ziihera sa neodporúča používať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Pacientky majú byť poučené o možných rizikách pre plod.

Ženy, ktoré dostávali Ziiheru počas gravidity alebo v priebehu 4 mesiacov pred počatím, musia byť sledované kvôli riziku oligohydramniónu. V prípade výskytu oligohydramniónu sa má vykonať vyšetrenie plodu, ktoré je primerané gestačnému veku a zodpovedá miestnym štandardom starostlivosti.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zanidatamab vylučuje do ľudského mlieka, alebo aký má vplyv na dojčené dieťa či tvorbu mlieka.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Ziiherou pre ženu. Pri tomto zvažovaní sa má zohľadniť aj 4-mesačné „washout“ obdobie po poslednej dávke (pozri časť 5.2).

Fertilita

Štúdie fertility sa so zanidatamabom nevykonali.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zanidatamab má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Ziihery bola hlásená únava. Preto majú byť pacienti upozornení na opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrnné populačné údaje o bezpečnosti Ziihery odrážajú expozíciu 233 pacientov, ktorým bola podávaná Ziihera v dávke 20 mg/kg intravenózne v monoterapii v dvoch jednoramenných klinických

skúšaníach. Z 233 pacientov, ktorí dostávali Ziiheru, bolo 39 % exponovaných po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 17 % bolo exponovaných dlhšie ako jeden rok.

Z poolovaných údajov boli závažné nežiaduce reakcie pozorované u 8,2 % pacientov. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli hnačka (1,7 %) a únava (1,3 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v poolovaných údajoch boli hnačka (48,5 %), reakcia súvisiaca s infúziou (30,5 %), únava (26,2 %), anémia (21,9 %) a vyrážka (21,5 %).

Bezpečnosť Ziiheru u dospelých pacientov s BTC (N = 87) bola hodnotená v štúdiu 203, otvorenom, multicentrickom skúšaní s viacerými kohortami.

V štúdiu 203 (N = 87) sa závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 16,1 % pacientov. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli hnačka (2,3 %), únava (2,3 %) a zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (2,3 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v štúdiu 203 (N = 87) boli hnačka (46 %), reakcia súvisiaca s infúziou (33,3 %), bolesť brucha (26,4 %), anémia (25,3 %) a únava (24,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ak nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách všetkých nežiaducich udalostí zistených u 233 pacientov vystavených liečbe Ziiherou v dávke 20 mg/kg podávanej intravenózne ako jediná látka v dvoch jednoramenných klinických skúšaníach.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie u pacientov, ktorí dostávali Ziiheru v monoterapii, uvedené v súhrnných populačných údajoch o bezpečnosti (N = 233)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia*
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Znížená ejekčná frakcia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka*
		Bolesť brucha ^a
		Nevoľnosť
		Vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)*
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka ^b
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava ^c

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Veľmi časté	Reakcia súvisiaca s infúziou*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Pneumonitída

^a Bolest' brucha zahŕňa bolesť brucha a bolesť hornej časti brucha.

^b Vyrážka zahŕňa akneiformnú dermatitídu, vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, svrbiacu vyrážku a žihľavku.

^c Únava zahŕňa asténiu, únavu a malátnosť.

* Pozri „Popis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií v súhrnných populačných údajoch o bezpečnosti (N = 233)

Hnačka

Hnačka bola hlásená u 48,5 % pacientov, ktorí dostávali Ziiheru. Výskyt udalostí stupňa 3 u pacientov bol 5,2 % a neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 4 a 5. Medián času do prvého výskytu bol 10 dní a medián času do vymiznutia príznakov bol 3 dni. Dávka Ziihery bola znížená z dôvodu hnačky u 1,3 % pacientov a pozastavená alebo odložená u 2,6 % pacientov. Nedošlo k žiadnemu ukončeniu liečby z dôvodu hnačky.

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou (IRR) boli hlásené u 30,5 % pacientov, ktorí dostávali Ziiheru. Výskyt reakcií súvisiacich s infúziou stupňa 3 bol 0,4 % a neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 4 a 5. Medián času do prvého nástupu udalosti bol 1 deň a medián času do vyriešenia bol 1 deň. Infúzia Ziihery bola kvôli IRR prerušená u 25,3 % pacientov a ukončená u 0,4 % pacientov (pozri časť 4.4).

Anémia

Anémia bola hlásená u 21,9 % pacientov, ktorí dostávali Ziiheru. Výskyt udalostí stupňa 3 bol u pacientov 9,9 %, stupňa 4 0,4 % a neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 5. Medián času do prvého výskytu bol 42 dní a medián času do vymiznutia príznakov bol 14 dní. Infúzia Ziihery bola pozastavená alebo odložená u 0,4 % pacientov a v súvislosti so Ziiherou neboli prijaté žiadne iné opatrenia z dôvodu anémie.

Zvýšenie hladiny ALT

Zvýšenie hladiny ALT bolo hlásené u 12,4 % pacientov, ktorí dostávali Ziiheru. Výskyt udalostí stupňa 3 bol u pacientov 1,7 %, stupňa 4 0,4 % a neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 5. Medián času do prvého výskytu bol 78 dní a medián času do vymiznutia príznakov bol 16 dní. Infúzia Ziihery bola pozastavená alebo odložená u 7 pacientov (3 %) a pri Ziihere neboli prijaté žiadne iné opatrenia z dôvodu zvýšenia hladiny ALT.

Zvýšenie hladiny AST

Zvýšenie hladiny AST bolo hlásené u 11,6 % pacientov, ktorí dostávali Ziiheru. Výskyt udalostí stupňa 3 bol u pacientov 1,3 %, stupňa 4 0,9 % a neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 5. Medián času do prvého výskytu bol 87 dní a medián času do vymiznutia príznakov bol 15 dní. Dávka Ziihery bola prerušená alebo odložená u 6 pacientov (2,6 %) a pri Ziihere neboli prijaté žiadne iné opatrenia z dôvodu zvýšenia hladiny AST.

Dysfunkcia ľavej komory

Pri liekoch, ktoré blokujú aktivitu HER2, vrátane Ziihery, bolo hlásené zníženie LVEF. Bolo pozorovaných dvanásť prípadov zníženia LVEF u 10 pacientov (4,3 %) a jeden z týchto prípadov sa považoval za závažný. Výskyt udalostí stupňa 3 bol u pacientov 1,3 %, neboli pozorované žiadne udalosti stupňa 4 a 5. Medián času do prvého výskytu bol 171 dní a medián času do vymiznutia príznakov bol 27 dní. Dávka Ziihery bola znížená u 1 pacienta (0,4 %), prerušená alebo odložená u 5 pacientov (2,1 %) a vysadená u 2 pacientov (0,9 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia tolerovaná dávka zanidatamabu nebola stanovená. Maximálna testovaná dávka v klinických štúdiách bola 30 mg/kg. V prípade predávkovania musia byť u pacientov starostlivo sledované prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a v prípade potreby sa musí začať primeraná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory HER2 (receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora), ATC kód: L01FD07.

Mechanizmus účinku

Zanidatamab je bispecifická protilátka cielená na HER2, ktorá súčasne viaže extracelulárne domény 2 a 4 na samostatných monoméroch HER2 (trans väzba). Väzba zanidatamabu s HER2 má za následok internalizáciu vedúcu k redukcii receptora na bunkovom povrchu. Zanidatamab indukuje cytotoxicitu závislú od komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC), bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátok (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a bunkovú fagocytózu závislú od protilátok (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP). Tieto mechanizmy vedú k inhibícii rastu nádorov a k smrti nádorových buniek.

Imunogenicita

Pozorovaný výskyt protiliekových protilátok je vysoko závislý od citlivosti a špecificity testu. Rozdiely v metódach testovania znemožňujú zmysluplné porovnanie výskytu protiliekových protilátok (anti-drug antibodies, ADA) v nižšie opísaných štúdiách s výskytom ADA v iných štúdiách.

ADA boli zistené len zriedkavo. Zanidatamab je na základe posúdenia rizikových faktorov imunogenicity a nízkeho výskytu ADA pozorovaného v štúdiu 203 (1,2 % [1 z 85 hodnotiteľných účastníkov]) zaradený do kategórie molekúl s nízkym rizikom vyvolania imunitnej odpovede. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz o vplyve ADA na farmakokinetiku, účinnosť alebo bezpečnosť, údaje sú však obmedzené.

Elektrofyziológia srdca

Vzťah medzi časovo spojenými koncentráciami zanidatamabu v sére a meraniami Δ QTcF sa hodnotil na základe údajov získaných počas liečby zanidatamabom od účastníkov v štúdiu 101. Súbor údajov na analýzu C-QT zahŕňal merania QTcF od 179 zo 192 účastníkov zaradených do štúdie 101. Zanidatamab nemá žiadny účinok na QTc interval a nebol žiadny vzťah medzi expozíciou zanidatamabu a zmenou QTc intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Ziiheru sa hodnotila v kohorte 1 (N = 62) štúdie ZWI-ZW25-203 (štúdia 203), multicentrického jednoramenného otvoreného skúšania u pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným alebo metastázujúcim karcinómom žľazových ciest, ktorí podstúpili aspoň jeden predchádzajúci systémový režim chemoterapie s obsahom gemcitabínu na pokročilé ochorenie a u ktorých došlo k progresii ochorenia po poslednej predchádzajúcej liečbe alebo sa u nich vyvinula intolerancia na túto liečbu a ktorých nádor bol testovaný ako HER2 pozitívny (IHC3+).

Pacienti dostávali Ziiheru v dávke 20 mg/kg intravenózne každé 2 týždne. Podávala sa až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Hlavnými výslednými ukazovateľmi účinnosti boli potvrdená miera objektívnej odpovede (confirmed objective response rate, cORR) a trvanie odpovede (duration of response, DoR), ako ich určilo nezávislé centrálné hodnotenie (independent central review, ICR) podľa kritérií hodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1.

Medián veku bol 64 rokov (rozsah: 38 až 79 rokov), 47 % pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších; 55 % bolo ženského pohlavia; 61 % boli Ázijci, 31 % boli belosi. Všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (32 %) alebo 1 (68 %).

Päťdesiattri percent pacientov malo karcinóm žľzníka, 27 % malo intrahepatálny cholangiokarcinóm a 19 % malo extrahepatálny cholangiokarcinóm. Štyridsať percent pacientov dostalo viac ako jednu predchádzajúcu líniu liečby metastatického alebo lokálne pokročilého ochorenia. Medzi najčastejšie podávané predchádzajúce liečby okrem gemcitabínu patrili: cisplatina (76 %), oxaliplatina (16 %), 5-fluóruracil (39 %) a inhibítor PD-1 alebo PD-L1 (26 %). Medián celkového prežívania (overall survival, OS) v populácii IHC3+ bol 18,1 mesiaca (95 % IS: 12,2; 22,9). Medián trvania sledovania v populácii IHC3+ bol 34,0 mesiaca.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 6.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti v štúdií 203

Parameter účinnosti*	N = 62
Potvrdená miera objektívnej odpovede (<i>confirmed objective response rate, cORR</i>)	
n	32
% (95 % IS)	51,6 (38,6; 64,5)
Kompletná odpoveď, n (%)	3 (4,8)
Čiastočná odpoveď, n (%)	29 (46,8)
Trvanie odpovede (<i>duration of response, DoR</i>)	N = 32
Medián [†] , mesiace (95 % IS)	14,9 (7,4; 24,0)

*Určené nezávislým centrálnym hodnotením.

[†]Na základe Kaplanovho-Meierovho odhadu.

LPLV = posledná návšteva posledného pacienta 11. júla 2024.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Ziiherou pre karcinóm žľzových ciest vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK zanidatamabu vykazovala nelineárnu kinetiku s rýchlejším klírensom (CL) pri nízkych dávkach od 5 do 30 mg/kg. Po prvej dávke bol geometrický priemer C_{max} zanidatamabu úmerný dávke so zvyšujúcimi sa dávkami, zatiaľ čo celková systémová expozícia ($AUC_{0-\infty}$) bola väčšia ako úmerná dávke so zvyšujúcimi sa dávkami.

Geometrický priemer C_{trough} pomeru akumulácie zanidatamabu je približne 2,4. Pozorovaná expozícia zanidatamabu a parametre FK po prvom podaní v prvom cykle a v ustálenom stave na základe dostupnej schémy odberu vzoriek sú opísané v tabuľke 7.

Farmakokinetika zanidatamabu po intravenózne infúzii u účastníkov s karcinómom exprimujúcim HER2 sa hodnotila v analýze populačného farmakokinetického (PopFK) modelu 279 účastníkov. Na základe analýzy PopFK sa predpokladalo, že účastníci s BTC budú mať typickú CL 0,0110 l/h, typický distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c) 3,22 l, typický distribučný objem v periférnom kompartmente (V_p) 3,20 l a odhadovaný $t_{1/2}$ približne 19 dní. Na základe odhadu $t_{1/2}$ by po podaní viacerých dávok zanidatamabu trvalo približne 3,2 mesiaca (t. j. 5 polčasov), kým by sa

dosiahol rovnovážny stav.

Tabuľka 7. Štúdia 203: Farmakokinetické parametre (geometrický priemer [percentuálny variačný koeficient]) zanidatamabu po prvom podaní zanidatamabu v dávke 20 mg/kg Q2W v 1. cykle a v ustálenom stave u pacientov s BTC

Cyklus	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dni*µg/ml)
Cyklus 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Cyklus 4 a ďalšie (ustálený stav) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Skratky: AUC_{0-tau} = plocha pod krivkou počas dávkovacieho intervalu; C_{max} = maximálna koncentrácia; C_{trough} = koncentrácia pred ďalším podaním; Q2W = raz za každé 2 týždne.

Poznámka: Cyklus 1 sa označuje ako „prvá dávka“ a cyklus 4 ako „rovnovážny stav“; tieto pojmy sú vzájomne zameniteľné.

Absorpcia

Ziihera sa podáva intravenóznou infúziou.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní zanidatamab podlieha dvojfázovej eliminácii z obehu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa u účastníkov s BTC s amplifikáciou HER2 predpokladalo, že typická hodnota V_c je 3,22 l a typická hodnota V_p je 3,20 l.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa predpokladalo, že účastníci s BTC budú mať typický CL 0,0110 l/h a odhad t_{1/2} približne 19 dní pre zanidatamab podávaný v dávke 20 mg/kg každé 2 týždne v rovnovážnom stave.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zanidatamabu v závislosti od veku (24 až 88 rokov), pohlavia, rasy (belosi, černosi, Ázijci) a telesnej hmotnosti (35,4 kg až 128 kg).

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zanidatamabu na základe miernej a stredne závažnej poruchy funkcie obličiek (eGFR 30 až 89 ml/min odhadnutá pomocou CKD-EPI). Farmakokinetika zanidatamabu u pacientov s závažnou poruchou funkcie obličiek a konečným štádiom ochorenia obličiek s hemodialýzou alebo bez nej nie je známa. Keďže sa však monoklonálne protilátky IgG primárne nevylučujú prostredníctvom obličiek, neočakáva sa, že by zmena funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu zanidatamabu.

Porucha funkcie pečene

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike zanidatamabu na základe miernej poruchy funkcie pečene (celkový bilirubín ≤ horná hranica normy (ULN) a AST > ULN alebo celkový bilirubín medzi 1- a 1,5-násobkom ULN a akákoľvek hodnota AST). Farmakokinetika zanidatamabu u pacientov so stredne závažnou (celkový bilirubín > 1,5 až ≤ 3 ULN a akákoľvek hodnota AST) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 3 ULN a akákoľvek hodnota AST) nie je známa. Keďže sa však monoklonálne protilátky IgG primárne nevylučujú prostredníctvom pečene, neočakáva sa, že by zmena funkcie pečene ovplyvnila expozíciu zanidatamabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita

Neboli vykonané štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu zanidatamabu.

Genotoxicita

Neboli vykonané štúdie na vyhodnotenie mutagénneho potenciálu zanidatamabu.

Toxicita po opakovanej dávke

Zanidatamab bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný v 13-týždňovej štúdii toxicity po opakovanej dávke na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa dávka podávala raz týždenne (intravenózne) v dávkach, ktoré viedli k hraniciam expozície až do výšky najmenej 10-násobku expozície u ľudských pacientov. Pri klinicky relevantnej expozícii sa pozorovali nezávažné, prechodné, od dávky nezávislé výskyty mäkkej alebo vodnatej stolice. U niektorých zvierat, ale nie u všetkých, tieto nálezy mäkkej alebo vodnatej stolice korelovali s nezávažnými zmenami hladiny močoviny (blood urea nitrogen, BUN) a albumínu v krvi. Od 22. dňa boli hladiny BUN vo všeobecnosti zvýšené (až do 45 %) a hladiny albumínu v krvi znížené (až do 12 %) počas celej fázy dávkovania. Tieto hodnoty však nesúviseli s dávkou a zostali v rámci historických kontrolných hodnôt.

Vývojová a reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa so zanidatamabom nevykonali. Bolo však zistené, že protilátky, ktoré sa viažu na HER2, spôsobujú závažnú embryofetálnu toxicitu.

Štúdie fertility sa so zanidatamabom nevykonali. V 13-týždňovej štúdii toxicity po opakovanej dávke na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa dávka podávala raz týždenne (intravenózne) v dávkových hladinách, ktoré viedli k expozičným rozpätiam až do výšky najmenej 10-násobku expozície u ľudských pacientov, nemal zanidatamab žiadny účinok na samčie a samičie reprodukčné orgány pri hodnotení hmotnosti orgánov a histopatológii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E432)

Sukcinát disodný

Kyselina jantárová (E363)

Sacharóza

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku počas používania bola preukázaná až na 6 hodín pri izbovej teplote (18 °C až 24 °C) a až 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologickej hľadiska, ak spôsob rekonštitúcie nevylučuje riziko mikrobiologickej kontaminácie, rekonštituovaný roztok sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky skladovania počas používania zodpovedá používateľ a nemá presiahnuť 4 hodiny pri izbovej teplote (18 °C až 24 °C) alebo v chladničke (2 °C až 8 °C).

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku počas používania bola preukázaná až na 24 hodín pri izbovej teplote (18 °C až 24 °C) a pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ a nemá presiahnuť 12 hodín pri izbovej teplote (18 °C až 24 °C) alebo 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Tieto časy skladovania sa začínajú od času rekonštitúcie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka typu I zo skla s obsahom 20 ml s chlorobutylovou zátkou a odklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku alebo 2 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ziihera sa musí rekonštituovať so sterilnou vodou na injekciu a následne zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy na infúziu.

Na rekonštitúciu a riedenie Ziihery sa musí použiť aseptická technika.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte odporúčanú dávku Ziihery na základe hmotnosti pacienta a určte počet potrebných injekčných liekoviek.
- Vyberte injekčnú liekovku (liekovky) z chladničky a nechajte ich dosiahnuť izbovú teplotu.
- Každú injekčnú liekovku rekonštituuje s 5,7 ml sterilnej vody na injekcie, aby ste získali koncentráciu 50 mg/ml v extrahovateľnom objeme 6 ml.
- Injekčnou liekovkou jemne krúžte, kým nedôjde k úplnému rozpusteniu. Netraste ňou. Rekonštitúcia nemá zabráť viac než 10 minút.
- Nechajte rekonštituovanú injekčnú liekovku postáť, aby sa rozptýlili bublinky.
- Vizuálne skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje pevné častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný liek má byť bezfarebný až svetložltý, číry až mierne opaleskujúci roztok, bez obsahu čiaščiek. Rekonštituovanú injekčnú liekovku zlikvidujte, ak obsahuje viditeľné častice alebo je inak sfarbená.

Riedenie

- Z každej injekčnej liekovky natiahnite potrebný objem na vypočítanú dávku.
- Potrebný objem dávky pomaly pridajte do infúzneho vaku vhodnej veľkosti, ktorý obsahuje injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztok glukózy na infúziu. Konečná koncentrácia zriedeného roztoku má byť medzi 0,4 mg/ml a 6 mg/ml.
- Zriedený roztok miešajte jemným prevracaním. Netraste ním.
- Infúzny roztok musí byť číry, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc. Roztok sa musí zlikvidovať, ak sa zistí obsah častíc alebo zmena farby.
- Kompatibilita s materiálmi na intravenózne podávanie a zriedeným roztokom Ziihery bola preukázaná pre nasledujúce materiály:

- Intravenózný vak: polyvinylchlorid (PVC), polyolefín (PO), etylvinylacetát (EVA), polypropylén (PP) a kopolymér etylénu a propylénu.
- Infúzne súpravy: polyvinylchlorid/bis(2-etylhexyl)ftalát (PVC/DEHP), polyuretán (PUR), akrylonitrilbutadiénstyrén (ABS) s výstelkou z polyetylénu (PE).
- In-line filtre: polyétersulfónový (PES) roztokový filter, polyvinylidénfluoridový (PVDF) vzduchový filter.
- Prenosové pomôcky uzavreného systému: akrylonitrilbutadiénstyrén (ABS), akrylový kopolymér, polykarbonát (PC), polyizoprén (PI), polyester polypropylén (PP), polytetrafluóretylén (PTFE), silikón a nerezová oceľ (SS).

Podávanie

- Ziihera sa podáva ako intravenózna infúzia s filtrom 0,2 alebo 0,22 mikrónu.
- Nepodávajú Ziiheru a iné intravenózne lieky súčasne rovnakou intravenóznou linkou.

Likvidácia

Injekčné liekovky Ziihery sú určené len na jednorazové použitie.

Akúkoľvek časť rekonštituovaného roztoku, ktorá zostane nepoužitá, zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2025
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríla 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj liekov je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Ak sa predloženie PSUR a aktualizácia RMP zhodujú, môžu sa predložiť súčasne.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti zanidatamabu pri liečbe dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom žľových ciest, ktorí podstúpili minimálne jeden predchádzajúci systémový liečebný režim, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky pokračujúcej otvorenej randomizovanej klinickej štúdie fázy III JZP598-302 hodnotiacej účinnosť a bezpečnosť zanidatamabu a štandardnej liečby v porovnaní so samotnou štandardnou liečbou pre pokročilý HER2-pozitívny karcinóm žľových ciest.	30. septembra 2029

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Ziihera 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
zanidatamab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka prášku obsahuje 300 mg zanidatamabu.

Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka 6 ml roztoku s 50 mg/ml zanidatamabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: polysorbát 20 (E432), sukcinát disodný, kyselinu jantárovú (E363), sacharózu a vodu na injekciu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

1 injekčná liekovka

2 injekčné liekovky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ziihera 300 mg prášok na koncentrát
zanidatamab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ziihera 300 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok zanidatamab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ziihera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Ziihera
3. Ako sa Ziihera podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ziiheru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ziihera a na čo sa používa

Ako Ziihera účinkuje

Ziihera je liek, ktorý obsahuje účinnú látku zanidatamab. Zanidatamab je bišpecifická protilátka, ktorá sa viaže na špecifický proteín alebo antigény na rakovinových bunkách. Rozpoznáva a viaže sa na proteín nazývaný receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkom množstve na povrchu niektorých rakovinových buniek, kde podporuje ich rast. Keď sa zanidatamab naviaže na HER2 na rakovinových bunkách spomalí alebo zastaví rast rakovinových buniek a môže ich usmrtiť.

Na čo sa Ziihera používa

Ziihera sa používa u dospelých pacientov s karcinómom (zhubným nádorom) žľazových ciest, rakovinou štruktúr, ktoré uchovávajú a prenášajú žľč. Používa sa v prípade, že karcinóm:

- má vysokú hladinu proteínu HER2 na povrchu (známy aj ako „HER2-pozitívny“),
- nemôže byť odstránený chirurgicky (neresekovateľný) a rozšíril sa do okolitých tkanív (lokálne pokročilý) alebo do iných častí tela (metastatický) a
- sa vrátil alebo sa zhoršil po predchádzajúcej chemoterapii.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Ziihera

Ziiheru nesmiete dostať

- ak ste alergický na zanidatamab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, či ste alergický, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaná Ziihera.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Ziiheru, alebo počas liečby, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás pred liečbou Ziiherou alebo počas nej vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:

- pocit dýchavičnosti,
- kašeľ,
- pocit únavy,
- opuch členkov alebo dolných končatín,
- nepravidelný tep,
- náhly nárast telesnej hmotnosti,
- závrat alebo
- strata vedomia.

Môžu to byť príznaky zníženej ejekčnej frakcie ľavej komory, stavu, pri ktorom srdce nie je schopné dostatočne prečerpávať krv. Pred začatím liečby Ziiherou vám lekár skontroluje funkciu srdca. Viac informácií o prejavoch problémov so srdcom, na ktoré si treba dávať pozor, nájdete v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“.

Reakcie na infúziu

Ziihera sa podáva infúzne do žily (intravenózna infúzia). Môže dôjsť k reakciám na infúziu. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú podľa potreby sledovať, či sa u vás počas infúzie a po nej nevyskytujú vedľajšie účinky. Ak dostanete akúkoľvek závažnú reakciu, váš lekár môže liečbu Ziiherou ukončiť. Viac informácií o reakciách na infúziu, na ktoré si treba dávať pozor počas infúzie a po nej, nájdete v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“.

Deti a dospievajúci

Ziihera sa neodporúča u detí a dospievajúcich. V tejto vekovej skupine sa netestovala.

Iné lieky a Ziihera

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať pred začatím liečby svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ziihera môže poškodiť nenarodené dieťa. Váš lekár vás poučí o rizikách užívania Ziihery pre vaše dieťa počas tehotenstva alebo dojčenia. Ak môžete otehotnieť, máte počas liečby a 4 mesiace po ukončení liečby Ziiherou používať účinnú antikoncepciu. Porožprávajte sa so svojím lekárom o najvhodnejšej antikoncepcii pre vás. Ak počas liečby Ziiherou alebo počas 4 mesiacov po ukončení liečby otehotníte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Nie je známe, či Ziihera prechádza do materského mlieka. Opýtajte sa svojho lekára, či môžete dojčiť počas liečby Ziiherou a počas 4 mesiacov po liečbe, pretože to môže byť pre dieťa škodlivé. Váš lekár zváži prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos užívania tohto lieku pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní Ziihery môžete cítiť únavu. Ak sa tak stane, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje alebo stroje.

Ziihera obsahuje sodík

Ziihera obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ziihera obsahuje polysorbát 20

Ziihera obsahuje 0,63 mg polysorbátu 20 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,105 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolávať alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek známe alergie.

3. Ako sa Ziihera podáva

Ziiheru vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici alebo na klinike.

- Podáva sa infúziou do žily (intravenózna infúzia) raz za každé dva týždne.
- Množstvo lieku, ktoré dostanete, závisí od vašej hmotnosti a vypočíta ho váš lekár.
- Trvanie infúzie sa môže líšiť pri prvej dávke a pri neskorších dávkach v závislosti od toho, ako dobre znášate podávanie infúzie.
- Počet infúzií, ktoré vám budú podané, závisí od:
 - toho, ako vaše ochorenie reaguje na liečbu,
 - toho, ako znášate liečbu.
- Pred každou infúziou vám lekár/zdravotná sestra môže dať niektoré lieky, ktoré pomáhajú predchádzať reakciám na infúziu. Môžu zahŕňať antihistaminiká (lieky na zníženie alergickej reakcie), kortikosteroidy (lieky na liečbu bolesti a zápalu) a antipyretiká (lieky na zníženie horúčky). Podajú vám ich 30 – 60 minút pred podaním infúzie.

Ak vynecháte podanie

Ak zabudnete na podanie Ziihery alebo ho zmeškáte, dohodnite si čo najskôr ďalšie podanie so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak prestanete s liečbou Ziiherou

Neukončujte liečbu týmto liekom bez konzultácie so svojim lekárom. Je dôležité, aby ste dostali všetky infúzie, ktoré vám odporučil váš terapeutický tím.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, vrátane tých, ktoré nie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ihneď povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- Reakcie na infúziu. Reakcie môžu byť mierne alebo závažnejšie. Príznaky môžu zahŕňať pocit nevoľnosti, horúčku, zimnicu, pocit únavy, bolesť hlavy, stratu chuti do jedla, bolesti kĺbov a svalov a návaly tepla.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- Znížená ejekčná frakcia. Tento liek môže spôsobiť srdcové problémy, ktoré znižujú schopnosť vášho srdca pumpovať krv. Medzi príznaky patrí pocit dýchavičnosti, kašeľ, pocit únavy, opuch členkov alebo dolných končatín, nepravidelný srdcový tep, náhle zvýšenie hmotnosti, závraty alebo strata vedomia.

Ďalšie vedľajšie účinky

Frekvencia a závažnosť vedľajších účinkov sa môže líšiť v závislosti od dávky, ktorú dostávate. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás vyskytne čokoľvek z nasledujúceho:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka,
- bolesť brucha,
- pocit nevoľnosti,
- vracanie,
- pocit únavy (vyčerpanie),
- znížená chuť do jedla,
- vyrážka,
- nízka hladina červených krviniek (anémia), preukázaná krvnými testami,
- funkcia pečene mimo normy, preukázaná krvnými testami.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- príznaky na hrudníku, ako napríklad suchý kašeľ alebo dýchavičnosť (pneumonitída).

Ak sa u vás po liečbe Ziiherou prejaví ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára a povedzte mu, že ste liečený Ziiherou.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ziiheru

Ziiheru budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike, kde ste liečený. Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Ziiheru po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuly a štítku injekčnej liekovky po dátume EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.
- Zriedený roztok sa má použiť okamžite po príprave.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Lekárnik zlikviduje všetky lieky, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ziihera obsahuje

- Liečivo je zanidatamab.
- Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 300 mg zanidatamabu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka 6 ml roztoku s 50 mg/ml zanidatamabu.
- Ďalšie zložky sú polysorbát 20 (E432), sukcinát disodný, kyselina jantárová (E363), sacharóza a voda na injekciu (pozri časť 2).

Ako vyzerá Ziihera a obsah balenia

Ziihera je biely lyofilizovaný prášok, ktorý sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke so zátkou a odklápacím viečkom

Jedno balenie obsahuje 1 alebo 2 injekčné liekovky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v:

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.