

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ziihera 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 300 mg zanidatamaba.

Ena viala po rekonstituciji vsebuje 50 mg/ml zanidatamaba.

Zanidatamab je humanizirano (IgG1) bispecifično protitelo, proizvedeno v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bela liofilizirana pogača

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ziihera je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih z neresektabilnim lokalno napredovalim ali metastatskim HER2-pozitivnim (ocena 3 ali več glede na imunohistokemično preiskavo) rakom žolčnega trakta, ki se je predhodno zdravil z vsaj eno linijo sistemskega zdravljenja (za izbiro bolnikov glede na biomarkerje glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ziihera mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z rakom žolčnega trakta. Zdravilo mora dati usposobljen zdravstveni delavec, pri čemer mora biti na voljo ustrezna oprema za oživljanje.

Izbira bolnikov

Bolniki, ki se zaradi raka žolčnega trakta zdravijo z zdravilom Ziihera, morajo imeti dokumentirani HER2-pozitivni tumor, ki je opredeljen z oceno 3 ali več glede na imunohistokemično preiskavo, izvedeno z *in vitro* diagnostičnim medicinskim pripomočkom z oznako CE v skladu z ustreznim predvidenim namenom. Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativno potrjeno preiskavo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Ziihera je 20 mg/kg, ki se daje kot intravenska infuzija na vsaka 2 tedna (na vsakih 14 dni) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Za trajanje infuzije glejte preglednico 4.

Premedikacija

Premedikacija se mora dati 30–60 minut pred posamezno infuzijo, da se prepreči morebitna reakcija, povezana z infuzijo. Priporoča se, da premedikacija vključuje kortikosteroid, antihistaminik in antipiretik (glejte poglavje 4.4).

Spremembe odmerkov pri disfunkciji levega prekata

V izhodišču in redno med zdravljenjem je treba oceniti delovanje levega prekata. Priporočila glede sprememb odmerkov v primeru zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (Left Ventricular Ejection Fraction – LVEF) so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1. Spremembe odmerkov pri disfunkciji levega prekata

Disfunkcija levega prekata (glejte poglavje 4.4)	Resnost	Sprememba zdravljenja
	Absolutno znižanje vrednosti LVEF za ≥ 16 odstotnih točk glede na izhodišče pred zdravljenjem	• Zdravljenje prekinite za vsaj 4 tedne. • V 4 tednih znova ocenite vrednost LVEF. • Če se vrednost LVEF vrne v normalni razpon in je absolutno znižanje glede na izhodišče ≤ 15 odstotnih točk, v 4–8 tednih nadaljujte zdravljenje. • Če se vrednost LVEF ne vrne na vrednost z razliko največ 15 odstotnih točk glede na izhodišče, zdravljenje trajno prenehajte.
	Vrednost LVEF pod 50 % in absolutno znižanje za ≥ 10 odstotnih točk glede na izhodišče pred zdravljenjem	

Spremembe odmerkov pri reakcijah, povezanih z infuzijo

Za obvladovanje reakcij, povezanih z infuzijo, je morda potrebno znižanje hitrosti infuzije, prekinitve dajanja odmerkov ali prenehanje zdravljenja, kot je opisano v preglednici 2.

Preglednica 2. Spremembe odmerkov in trajanja infuzije pri reakcijah, povezanih z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8)	Resnost	Sprememba zdravljenja
	Blaga (1. stopnja)	• Hitrost infuzije znižajte za 50 %. • Nadaljnje infuzije je treba začeti pri tej znižani hitrosti. • Hitrost nadaljnjih infuzij se lahko skladno s prenašanjem bolnika postopoma zvišuje do hitrosti pred simptomi.
	Zmerna (2. stopnja)	• Takoj prekinite infuzijo. • Ustrezno zdravite. • Ko simptomi izzvenijo, nadaljujte infuzijo s hitrostjo, nižjo za 50 % glede na predhodno hitrost infuzije. • Hitrost nadaljnjih infuzij se lahko skladno s prenašanjem bolnika postopoma zvišuje do hitrosti pred simptomi.
	Huda (3. stopnja)	• Takoj prekinite infuzijo. • Takoj ustrezno zdravite. • Ko simptomi izzvenijo, nadaljujte infuzijo z naslednjim načrtovanim odmerkom s hitrostjo, nižjo za 50 % glede na predhodno hitrost infuzije. • Če se simptomi 3. stopnje ponovijo, trajno prenehajte zdravljenje.
	Smrtno nevarna (4. stopnja)	• Takoj prekinite infuzijo. • Takoj ustrezno zdravite.

		• Trajno prenehajte zdravljenje.
--	--	----------------------------------

Spremembe odmerkov pri pljučnici

Za obvladovanje pljučnice je morda potrebno prenehanje zdravljenja, kot je opisano v preglednici 3.

Preglednica 3. Spremembe odmerkov pri pljučnici

Pljučnica (glejte poglavje 4.4)	Resnost	Sprememba zdravljenja
	Potrjena 2. ali višja stopnja	• Trajno prenehajte zdravljenje.

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Ziihera, je treba načrtovani odmerek dati čim prej. Razpored dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 2-tedenski interval med posameznima odmerkoma.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Prilagoditve odmerkov pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (oGF 30–89 ml/min, ocenjena z enačbo CKD-EPI) niso potrebne. Zanidatamab se ni ocenjeval pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno odpovedjo ledvic z dializo ali brez nje. Vendar pa se zaradi manjše vključenosti ledvičnih procesov pri očistku zanidatamaba prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ne priporoča, saj se razlike v izpostavljenosti ne pričakuje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditve odmerkov pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina je manjša ali enaka zgornji meji normale (ZMN) z vrednostjo AST > ZMN ali vrednost skupnega bilirubina je od 1- do 1,5-kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) niso potrebne. Zanidatamab se ni ocenjeval pri bolnikih z zmerno (vrednost skupnega bilirubina je od > 1,5- do ≤ 3-kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) do hudo (vrednost skupnega bilirubina je > 3-kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) okvaro jeter. Vendar pa se zaradi manjše vključenosti jetrnih procesov pri očistku zanidatamaba prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ne priporoča, saj se razlike v izpostavljenosti ne pričakuje (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, starih 65 let in več, ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci, mlajši od 18 let, niso bili vključeni v klinična preskušanja. Zato varnost, učinkovitost in farmakokinetika zanidatamaba pri tej populaciji niso bile dokazane.

Način uporabe

Zdravilo Ziihera se daje z intravensko infuzijo. Ne sme se dati z intravenskim potiskom ali kot hitra enkratna bolusna injekcija.

V razredčeni raztopini za infundiranje mora biti končna koncentracija zanidatamaba 0,4–6 mg/ml.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Preglednica 4. Priporočena trajanja infuzije

Odmerek	Trajanje infuzije
Prvi in drugi	120–150 minut
Tretji in četrti	90 minut, če so se predhodne infuzije dobro prenašale
Nadaljnji	60 minut, če so se predhodne infuzije dobro prenašale

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Embrio-fetalna toksičnost, nosečnost in kontracepcija

Če se zanidatamab da nosečnici, lahko glede na svoj mehanizem delovanja škoduje plodu. Poročila o drugih protitelesih, usmerjenih proti beljakovini HER2, pridobljena po začetku trženja, navajajo, da je pri uporabi med nosečnostjo prišlo do primerov oligohidramnija, ki so se pokazali kot pljučna hipoplazija, skeletne nepravilnosti in neonatalna smrt (glejte poglavje 4.6).

Bolnicam je treba svetovati, naj med prejetjem zdravila Ziihera ne zanosijo. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti, da se izključi nosečnost.

Bolnice v rodni dobi morajo med prejetjem zdravila Ziihera in še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Disfunkcija levega prekata

Pri zdravilih, ki blokirajo aktivnost beljakovine HER2, vključno z zanidatamabom, so poročali o znižanju vrednosti LVEF. Vrednost LVEF je treba z ehokardiogramom ali multiplo proženim slikanjem (Multigated Acquisition – MUGA) oceniti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ziihera in nato redno med zdravljenjem za zagotavljanje, da je vrednost LVEF znotraj normalnih meja. Če se vrednost LVEF zniža in se ne izboljša ali je pri nadaljnjem ocenjevanju še dodatno znižana, je treba zdravljenje z zdravilom Ziihera prenehati, kot se priporoča v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Zanidatamab se ni preučeval pri bolnikih, ki so imeli vrednost LVEF pred zdravljenjem < 50 %, anamnezo miokardnega infarkta ali nestabilne angine v 6 mesecih, ravni troponina, ki so bile skladne z miokardnim infarkt, ali klinično pomembno bolezen srca, kot je ventrikularna aritmija, za katero je bilo potrebno zdravljenje, nenadzorovana hipertenzija ali kakšna koli anamneza simptomatskega kongestivnega srčnega popuščanja.

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravilo Ziihera lahko povzroči reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavje 4.8). Pred vsakim odmerkom je treba dati premedikacijo, da zmanjšate tveganje za reakcije, povezane z infuzijo (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba med dajanjem infuzije in, kot je klinično indicirano, po zaključku infuzije spremljati, če bi se pojavili znaki in simptomi reakcij, povezanih z infuzijo. Ustrezno zdravilo in oprema za nujne primere morata biti za zdravljenje reakcij, povezanih z infuzijo, na voljo za takojšnjo uporabo. Reakcije, povezane z infuzijo, pa je treba obravnavati v skladu s priporočili v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Pljučnica

Pri zdravilih, ki blokirajo aktivnost beljakovine HER2, vključno z zdravilom Ziihera, so poročali o pljučnici. O pljučnici so poročali pri 0,4 % od 233 bolnikov, ki so 20 mg/kg zdravila Ziihera kot samostojnega sredstva intravensko prejeli v kliničnih študijah. Bolnike je treba spremljati, če bi se pojavili znaki in simptomi pljučnice. V primeru potrjene pljučnice 2. ali višje stopnje je treba zdravljenje trajno prenehati (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 20

To zdravilo vsebuje 0,63 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enakovredno 0,105 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Namenske klinične študije za ocenjevanje možnosti interakcije med zanidatamabom in drugimi zdravili se niso izvedle. Zanidatamab je protitelo, za katerega se ne pričakuje, da bi vplivalo na encime citokroma P450. Poleg tega ni znano, da bi zanidatamab ciljal na mehanizme, povezane s provnetnimi citokini, ali kakršne koli mehanizme, povezane s provnetnimi citokini, ki bi lahko vplivali na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/ kontracepcija pri ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ziihera morajo ženske v rodni dobi opraviti test nosečnosti, da se izključi nosečnost.

Če se zanidatamab da med nosečnostjo, lahko glede na svoj mehanizem delovanja škoduje zarodku in plodu. Bolnice morajo med zdravljenjem z zdravilom Ziihera in še 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Če se zanidatamab da nosečnici, lahko glede na svoj mehanizem delovanja škoduje plodu. Podatkov o uporabi zanidatamaba med nosečnostjo pri ljudeh ali živalih ni. Poročila o drugih protitelesih, usmerjenih proti beljakovini HER2, pridobljena po začetku trženja, navajajo, da je pri uporabi med nosečnostjo prišlo do primerov oligohidramnija, ki so se pokazali kot pljučna hipoplazija, skeletne nepravilnosti in neonatalna smrt. Zdravilo Ziihera se ne priporoča za uporabo med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

Ženske, ki so zdravilo Ziihera prejele med nosečnostjo ali v 4 mesecih pred zanositvijo, je treba spremljati, če bi prišlo do oligohidramnija. Če pride do oligohidramnija, je treba opraviti preiskavo ploda, ki je primerna za gestacijsko starost in v skladu z lokalno standardno oskrbo.

Dojenje

Ni znano, ali se zanidatamab izloča v materino mleko oziroma kakšen vpliv ima na dojenega otroka ali tvorjenje mleka.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Ziihera za mater. Pri tem je treba upoštevati tudi 4-mesečno obdobje izločanja (glejte poglavje 5.2).

Plodnost

Študije plodnosti z zanidatamabom se niso izvedle.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zanidatamab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi zdravila Ziihera so poročali o utrujenosti. Zato je treba bolnikom svetovati, naj bodo pri vožnji ali upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Združena populacija bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera, za oceno varnosti vključuje 233 bolnikov, ki so 20 mg/kg zdravila Ziihera kot samostojnega zdravila intravensko prejeli v dveh preskušanjih z eno skupino. Med 233 bolniki, ki so prejeli zdravilo Ziihera, jih je bilo 39 % izpostavljenih zdravilu 6 mesecev ali dlje, 17 % pa več kot eno leto.

V združenih podatkih so resne neželene učinke opazili pri 8,2 % bolnikov. Najpogostejša resna neželena učinka sta bila driska (1,7 %) in utrujenost (1,3 %).

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v združenih podatkih, so bili driska (48,5 %), reakcija, povezana z infuzijo (30,5 %), utrujenost (26,2 %), anemija (21,9 %) in izpuščaj (21,5 %).

Varnost zdravila Ziihera pri odraslih bolnikih z rakom žolčnega trakta (N = 87) se je ocenjevala v študiji 203, ki je bila odprto, večkohortno, multicentrično preskušanje.

V študiji 203 (N = 87) so se resni neželeni učinki pojavili pri 16,1 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki so bili driska (2,3 %), utrujenost (2,3 %) in povišana raven alanin aminotransferaze (2,3 %).

Najpogostejši neželeni učinki v študiji 203 (N = 87) so bili driska (46 %), reakcija, povezana z infuzijo (33,3 %), abdominalna bolečina (26,4 %), anemija (25,3 %) in utrujenost (24,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov zaradi vseh vzrokov, prepoznanih pri 233 bolnikih, izpostavljenih zdravilu Ziihera v odmerku 20 mg/kg, danem intravensko kot samostojno zdravilo v dveh preskušanjih z eno skupino.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na resnost.

Preglednica 5. Neželeni učinki, poročani v združeni populaciji pri bolnikih, ki so zdravilo Ziihera prejeli kot monoterapijo za oceno varnosti (N = 233)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija*
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Srčne bolezni	pogosti	zmanjšan iztisni delež*
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska*
		abdominalna bolečina ^a
		navzea
		bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	povišana raven alanin aminotransferaze*
		povišana raven aspartat aminotransferaze*
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj ^b
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost ^c

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti	reakcija, povezana z infuzijo*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	pljučnica

^a Abdominalna bolečina vključuje abdominalno bolečino in bolečino v zgornjem abdominalnem predelu.

^b Izpuščaj vključuje akneiformni dermatitis, izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj in urtikarijo.

^c Utrujenost vključuje astenijo, utrujenost in slabo počutje.

* Glejte „Opis izbranih neželenih učinkov“ v nadaljevanju.

Opis izbranih neželenih učinkov pri združeni populaciji za oceno varnosti (N = 233)

Driska

O driski so poročali pri 48,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 5,2-odstotna, dogodkov 4. in 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 10 dni, mediana časa do izzvenenja pa 3 dni. Zaradi driske se je odmerek zdravila Ziihera zmanjšal pri 1,3 % bolnikov, dajanje odmerka pa se je zadržalo ali odložilo pri 2,6 % bolnikov. Zaradi driske ni prišlo do prenehanja zdravljenja.

Reakcije, povezane z infuzijo

O reakcijah, povezanih z infuzijo, so poročali pri 30,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 0,4-odstotna, dogodkov 4. in 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 1 dan, mediana časa do izzvenenja pa 1 dan. Infuzija zdravila Ziihera se je zaradi reakcij, povezanih z infuzijo, prekinila pri 25,3 % bolnikov, prenehala pa pri 0,4 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Anemija

O anemiji so poročali pri 21,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 9,9-odstotna, pojavnost poročanih dogodkov 4. stopnje je bila 0,4-odstotna, dogodkov 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 42 dni, mediana časa do izzvenenja pa 14 dni. Infuzija zdravila Ziihera se je zadržala ali odložila pri 0,4 % bolnikov, zaradi anemije pa se niso sprejeli nobeni drugi ukrepi glede zdravila Ziihera.

Povišanje ravni ALT

O povišanju ravni ALT so poročali pri 12,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 1,7-odstotna, pojavnost poročanih dogodkov 4. stopnje je bila 0,4-odstotna, dogodkov 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 78 dni, mediana časa do izzvenenja pa 16 dni. Infuzija zdravila Ziihera se je zadržala ali odložila pri 7 bolnikih (3 %), zaradi povišanja ravni ALT pa se niso sprejeli nobeni drugi ukrepi glede zdravila Ziihera.

Povišanje ravni AST

O povišanju ravni AST so poročali pri 11,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ziihera. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 1,3-odstotna, pojavnost poročanih dogodkov 4. stopnje je bila 0,9-odstotna, dogodkov 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 87 dni, mediana časa do izzvenenja pa 15 dni. Dajanje odmerka zdravila Ziihera se je zadržalo ali odložilo pri 6 bolnikih (2,6 %), zaradi povišanja ravni AST pa se niso sprejeli nobeni drugi ukrepi glede zdravila Ziihera.

Disfunkcija levega prekata

Pri zdravilih, ki blokirajo aktivnost beljakovine HER2, vključno z zdravilom Ziihera, so poročali o znižanju vrednosti LVEF. Pri 10 bolnikih (4,3 %) so opazili dvanajst dogodkov znižanja vrednosti LVEF in eden od teh dogodkov se je štel za resnega. Pojavnost poročanih dogodkov 3. stopnje pri bolnikih je bila 1,3-odstotna, dogodkov 4. in 5. stopnje pa niso opazili. Mediana časa do prvega pojava je bila 171 dni, mediana časa do izzvenenja pa 27 dni. Odmerek zdravila Ziihera se je zmanjšal pri 1 bolniku (0,4 %), dajanje odmerka se je zadržalo ali odložilo pri 5 bolnikih (2,1 %), pri 2 bolnikih (0,9 %) pa se je dajanje odmerka prenehalo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zanidatamaba, ki se še prenaša, še ni bil določen. V kliničnih študijah je bil največji preskušani odmerek 30 mg/kg. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati, če bi se pojavili znaki ali simptomi neželenih učinkov, po potrebi pa je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci HER2 (receptorja za humani epidermalni rastni faktor 2), oznaka ATC: L01FD07

Mehanizem delovanja

Zanidatamab je bispecifično protitelo, ki cilja na beljakovino HER2, ki zunajcelični domeni 2 in 4 hkrati veže na ločene monomere HER2 (vezava „trans“). Vezava zanidatamaba z beljakovino HER2 povzroči internalizacijo, zaradi katere pride do zmanjšanja števila receptorjev na površini celic. Zanidatamab sproži od komplementa odvisno citotoksičnost (Complement-Dependent Cytotoxicity – CDC), od protiteles odvisno celično citotoksičnost (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity – ADCC) in od protiteles odvisno celično fagocitozo (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis – ADCP). Ti mehanizmi povzročijo zaviranje rasti tumorja in smrt tumorskih celic.

Imunogenost

Opažena pojavnost protiteles proti zdravilu je zelo odvisna od občutljivosti in specifičnosti preskusa. Razlike v načinih izvajanja preskusov izključujejo pomembne primerjave pojavnosti protiteles proti zdravilu v študijah, navedenih v nadaljevanju, s pojavnostjo protiteles proti zdravilu v drugih študijah.

Protitelesa proti zdravilu so se redko zaznala. Zanidatamab je na podlagi ocene dejavnikov tveganja za imunogenost in nizke pojavnosti protiteles proti zdravilu, ki sta bili do danes opaženi v kliničnih študijah (1,6 % (3 od 183 udeležencev, ki jih je bilo mogoče oceniti) v študiji 101 in 1,2 % (1 od 85 udeležencev, ki jih je bilo mogoče oceniti) v študiji 203), kategoriziran kot molekula z nizkim tveganjem za izzivanje imunskega odziva. Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili, vendar je podatkov še vedno malo.

Kardiološka elektrofiziologija

Povezava med časovno usklajenimi koncentracijami zanidatamaba v serumu in meritvami $\Delta QTcF$ se je ocenjevala glede na podatke, pridobljene med zdravljenjem z zanidatamabom pri udeležencih v študiji 101. Nabor podatkov za analizo C-QT je vključeval meritve QTcF 179 od 192 udeležencev, vključenih v študijo 101. Zanidatamab nima vpliva na interval QTc, povezave med izpostavljenostjo zanidatamabu in spremembo intervala QTc pa ni bilo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Ziihera se je ocenjevala v kohorti 1 (N = 62) študije ZWI-ZW25-203 (študija 203), ki je bila multicentrično, odprto preskušanje z eno skupino bolnikov z lokalno napredovalim neresektibilnim ali metastatskim rakom žolčnega trakta, ki so se zaradi napredovale oblike bolezni predhodno zdravili z vsaj enim režimom sistemske kemoterapije, ki je vsebovala gemcitabin, in pri katerih je bolezen nato napredovala ali se je razvila intoleranca na najbolj nedavno predhodno zdravljenje ter katerih tumor je bil HER2-pozitiven (ocena 3 ali več glede na imunohistokemično preiskavo).

Bolniki so zdravilo Ziihera prejeli v intravenskem odmerku 20 mg/kg na vsaka 2 tedna. Zdravilo se je dajalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Glavni meritvi izida učinkovitosti sta bili potrjena stopnja objektivnega odziva in trajanje odziva, kot se je ugotovilo na podlagi neodvisnega osrednjega pregleda v skladu z merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) razl. 1.1.

Mediana starosti je bila 64 let (razpon: 38 do 79 let), 47 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 55 % jih je bilo žensk, 61 % jih je bilo Azijcev in 31 % belcev. Izhodiščno stanje zmogljivosti po lestvici vzhodne kooperativne onkološke skupine (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) je bilo pri vseh bolnikih 0 (32 %) ali 1 (68 %).

53 % bolnikov je imelo raka žolčnika, 27 % jih je imelo intrahepatični holangiokarcinom, 19 % pa ekstrahepatični holangiokarcinom. 40 % bolnikov je za metastatsko ali lokalno napredovalo bolezen predhodno prejelo več kot eno linijo zdravljenja. Najpogostejša predhodna zdravljenja (razen gemcitabin) so vključevala: cisplatin (76 %), oksaliplatin (16 %), 5-fluorouracil (39 %) in zaviralec PD-1 ali PD-L1 (26 %). Mediana celokupnega preživetja v populaciji z oceno 3 ali več glede na imunohistokemično preiskavo je znašala 18,1 meseca (95-% IZ: 12,2; 22,9). Mediana trajanja nadaljnjega spremljanja študije v populaciji z oceno 3 ali več glede na imunohistokemično preiskavo je znašala 34,0 meseca.

Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 6.

Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti v študiji 203

Parameter učinkovitosti*	N = 62
Potrjena stopnja objektivnega odziva	
n	32
% (95-% IZ)	51,6 (38,6; 64,5)
Celotni odziv, n (%)	3 (4,8)
Delni odziv, n (%)	29 (46,8)
Trajanje odziva	N = 32
Mediana, [†] meseci (95-% IZ)	14,9 (7,4; 24,0)

* Ocenjeno na podlagi neodvisnega osrednjega pregleda

[†] Glede na Kaplan-Meierjevo oceno

Zadnji obisk zadnjega bolnika: 11. julij 2024

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ziihera za vse podskupine pediatrične populacije za raka žolčnega trakta (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet z zdravilom

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V zvezi s farmakokinetiko zanidatamaba se je pokazala nelinearna kinetika s hitrejšim očistkom pri manjših odmerkih od 5 do 30 mg/kg. Po prvem odmerku je bila geometrična sredina vrednosti C_{max} zanidatamaba pri vedno večjih odmerkih sorazmerna z odmerkom, skupna sistemska izpostavljenost ($AUC_{0-\infty}$) pa je bila pri vedno večjih odmerkih več kot sorazmerna z odmerkom. Geometrična sredina indeksov kopičenja glede na vrednost C_{trough} v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala približno 2,7 za raven odmerka zanidatamaba 20 mg/kg enkrat na vsaka 2 tedna. Opažena izpostavljenost zanidatamabu in farmakokinetični parametri po prvem dajanju v prvem ciklu in v stanju dinamičnega ravnovesja so glede na razpoložljivi režim vzorčenja opisani v preglednici 7.

Farmakokinetika zanidatamaba po intravenski infuziji pri udeležencih z vrstami raka z izraženo beljakovino HER2 se je ocenjevala v analizi s populacijskim farmakokinetičnim modelom s podatki 279 udeležencev. Glede na analizo s populacijskim farmakokinetičnim modelom so se za udeležence z rakom žolčnega trakta predvidevali tipični očistek 0,0115 l/h, tipična vrednost V_c 3,51 l, tipična vrednost V_p 3,95 l in ocenjena vrednost $t_{1/2}$ približno 21 dni. Glede na ocenjeno vrednost $t_{1/2}$ bi vzelo približno 3,5 meseca (tj. 5 razpolovnih vrednosti), da bi se po dajanju več odmerkov zanidatamaba doseglo stanje dinamičnega ravnovesja.

Preglednica 7. Študija 203: farmakokinetični parametri (geometrična sredina (odstotni koeficient variacije)) za zanidatamab po prvem dajanju zanidatamaba v odmerku 20 mg/kg enkrat na vsaka dva tedna v 1. ciklu in v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z rakom žolčnega trakta

Cikel	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (dnevi*µg/ml)
1. cikel N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2280 (22,7)
4. cikel ali poznejši (stanje dinamičnega ravnovesja) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3980 (22,5)

Kratice: $AUC_{0-\tau}$ = površina pod krivuljo v intervalu dajanja odmerka; C_{max} = najvišja koncentracija; C_{trough} = najnižja koncentracija

Opomba: 1. ciklu se reče tudi „prvi odmerek“, 4. ciklu pa tudi „stanje dinamičnega ravnovesja“; posamezna izraza sta ustrezno izmenljiva.

Absorpcija

Zdravilo Ziihera se daje kot intravenska infuzija.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju odmerka pride do dvofaznega izločanja zanidatamaba iz obtoka. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo sta se za udeležence z rakom žolčnega trakta s pomnoženim genom za HER2 predvidevali tipična vrednost V_c 3,51 l in tipična vrednost V_p 3,95 l.

Izločanje

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo sta se za udeležence z rakom žolčnega trakta pri dajanju zanidatamaba v odmerku 20 mg/kg na vsaka 2 tedna v stanju dinamičnega ravnovesja predvidevala tipični očistek 0,0115 l/h in ocenjena vrednost $t_{1/2}$ približno 21 dni.

Posebne populacije

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo se glede na starost (24 do 88 let), spol, raso (belci, črnci, Azijci) in telesno maso (35,4 kg do 128 kg) niso opazile klinično pomembne razlike v farmakokinetiki zanidatamaba.

Okvara ledvic

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo se glede na blago in zmerno okvaro ledvic (oGF 30–89 ml/min, ocenjena z enačbo CKD-EPI) niso opazile klinično pomembne razlike v farmakokinetiki zanidatamaba. Farmakokinetika zanidatamaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih s končno odpovedjo ledvic s hemodializo ali brez nje ni znana. Vendar pa se monoklonska protitelesa IgG primarno ne očistijo prek ledvičnih poti, zato se ne pričakuje, da bi sprememba delovanja ledvic vplivala na izpostavljenost zanidatamabu.

Okvara jeter

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo se glede na blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina je manjša ali enaka zgornji meji normale (ZMN) z vrednostjo AST > ZMN ali vrednost skupnega bilirubina je od 1- do 1,5-kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) niso opazile klinično pomembne razlike v farmakokinetiki zanidatamaba. Farmakokinetika zanidatamaba pri bolnikih z

zmerno (vrednost skupnega bilirubina je od $> 1,5$ - do ≤ 3 -kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) ali hudo (vrednost skupnega bilirubina je > 3 -kratnik ZMN s katero koli vrednostjo AST) okvaro jeter ni znana. Vendar pa se monoklonska protitelesa IgG primarno ne očistijo prek jetrnih poti, zato se ne pričakuje, da bi sprememba delovanja jeter vplivala na izpostavljenost zanidatamabu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

Študije za ocenjevanje kancerogenega potenciala zanidatamaba se niso izvedle.

Genotoksičnost

Študije za ocenjevanje mutagenega potenciala zanidatamaba se niso izvedle.

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Zanidatamab se je v 13-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri javanskih makakih, ki so odmerek prejeli enkrat na teden (intravensko), na splošno dobro prenašal pri ravneh odmerka, pri katerih je prišlo do pragov izpostavljenosti, ki so znašali do vsaj 10-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh. Pri klinično pomembni izpostavljenosti so bile opažene z zdravljenjem povezane blage, prehodne in od odmerka neodvisne spremembe v obliki mehkega ali vodenega blata. Pri nekaterih živalih, vendar ne pri vseh, je bilo mehko ali vodeno blato soodvisno povezano z blagimi spremembami dušika sečnine v krvi in ravnmi albumina v krvi. Od 22. dne se je raven dušika sečnine v krvi na splošno povišala (do 45 %) in ravni albumina so se znižale (do 12 %) v celotnem obdobju dajanja odmerkov. Vendar te vrednosti niso bile povezane z odmerki in so ostale znotraj razponov preteklih kontrolnih podatkov.

Toksičnost za sposobnost razmnoževanja in razvoj

Študije toksičnosti za sposobnost razmnoževanja in razvoj z zanidatamabom se niso izvedle. Vendar pa so pri protitelesih, ki se vežejo na beljakovino HER2, opazili, da povzročajo hudo embrio-fetalno toksičnost.

Študije plodnosti z zanidatamabom se niso izvedle. Zanidatamab v 13-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri javanskih makakih, ki so enkrat na teden (intravensko) prejeli odmerek na ravneh, pri katerih je prišlo do pragov izpostavljenosti, ki so znašali do vsaj 10-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh, ni imel vpliva na moške in ženske razmnoževalne organe na podlagi ocene glede na maso organa in histopatologijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 20 (E432)
dinatrijev sukcinat
jantarna kislina (E363)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Rekonstituirana raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za do 6 ur pri sobni temperaturi (18 °C do 24 °C) in za do 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino uporabiti takoj, razen če način rekonstitucije izključuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če se rekonstituirana raztopina ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, tako shranjevanje pa ne sme biti daljše od 4 ur pri sobni temperaturi (18 °C do 24 °C) ali v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine med uporabo sta dokazani za do 24 ur pri sobni temperaturi (18 °C do 24 °C) in pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, tako shranjevanje pa ne sme biti daljše od 12 ur pri sobni temperaturi (18 °C do 24 °C) ali 24 ur v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Čas shranjevanja se začne šteti od trenutka rekonstitucije.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-mililitrska viala iz stekla tipa I s klorobutilnim zamaškom in snemno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1 vialo ali 2 viali.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo Ziihera je treba rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije in nato razredčiti z raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje.

Za rekonstitucijo in redčenje zdravila Ziihera je treba uporabiti aseptično tehniko.

Rekonstitucija

- Izračunajte priporočeni odmerek zdravila Ziihera glede na bolnikovo telesno maso, da določite potrebno število vial.
- Vialo vzemite iz hladilnika in pustite, da dosežejo sobno temperaturo.
- Vsako vialo rekonstituirajte s 5,7 ml sterilne vode za injekcije, da dosežete koncentracijo 50 mg/ml v izvlečnem volumnu 6 ml.
- Vialo nežno sukajte, dokler se zdravilo popolnoma ne raztopi. Ne stresajte. Rekonstitucija ne sme trajati več kot 10 minut.
- Pustite, da se rekonstituirano zdravilo v viali poleže in mehurčki izginejo.
- Rekonstituirano raztopino vizualno preglejte in preverite, ali so v njej delci in ali je barva spremenjena. Rekonstituirano zdravilo mora biti brezbarvna do svetlo rumena in bistra do rahlo opalescentna raztopina, ki v bistvu ne vsebuje delcev. Vialo z rekonstituiranim zdravilom zavrzite, če opazite kakršno koli spremembo barve ali delce.

Redčenje

- Iz vsake vialo izvlecite količino, ki jo potrebujete za izračunani odmerek.

- Potrebno količino za odmerek počasi dodajajte v vrečo za infuzijo ustrezne velikosti, v kateri je raztopina 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotna raztopina glukoze za infundiranje. Končna koncentracija razredčene raztopine mora biti med 0,4 mg/ml in 6 mg/ml.
- Razredčeno raztopino zmešajte tako, da jo nežno obračate. Ne stresajte.
- Raztopina za infundiranje mora biti bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev. Če opazite delce ali spremembo barve, morate raztopino zavreči.
- Združljivost razredčene raztopine zdravila Ziihera z materialom za intravensko dajanje je bila dokazana za naslednje materiale:
 - Intravenska vreča: polivinilklorid (PVC), poliolefin (PO), etil vinil acetat (EVA), polipropilen (PP) ter kopolimer etilena in propilena
 - Kompleti za infuzijo: polivinilklorid/bis (2-etilheksil) ftalat (PVC/DEHP), poliuretan (PUR), akrilnitril-butadien-stiren (ABS) s prevleko iz polietilena (PE)
 - Filtri v cevkah: filter iz polietersulfona (PES) za raztopino, filter iz poliviniliden fluorida (PVDF) za zrak
 - Zaprti sistemi za prenos zdravil: akrilnitril-butadien-stiren (ABS), akrilni kopolimer, polikarbonat (PC), poliizopren (PI), poliester polipropilen (PP), politetrafluoretilen (PTFE), silikon in nerjavno jeklo

Uporaba

- Zdravilo Ziihera dajte kot intravensko infuzijo z 0,2- ali 0,22-mikronskim filtrom.
- Zdravila Ziihera in drugih intravenskih zdravil ne dajajte hkrati po isti intravenski cevki.

Odstranjevanje

Viale z zdravilom Ziihera so namenjene samo za enkratni odmerek.

Morebitni preostanek neuporabljene rekonstituirane raztopine zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita hkrati.

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti zanidatamaba pri zdravljenju odraslih z neresektabilnim lokalno napredovalim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom žolčnega trakta, ki se je predhodno zdravil z vsaj eno linijo sistemskega zdravljenja, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate odprte randomizirane klinične študije faze III JZP598-302, ki še poteka, za ocenjevanje učinkovitosti in varnosti zanidatamaba in standardne oskrbe v primerjavi s samostojno standardno oskrbo pri napredovalem HER2-pozitivnem raku žolčnega trakta.	30. september 2029

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Ziihera 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
zanidatamab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 300 mg zanidatamaba.

Ena viala s 6 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 50 mg/ml zanidatamaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: polisorbat 20 (E432), dinatrijev sukcinat, jantarno kislino (E363), saharozo in vodo za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

2 viali

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ziihera 300 mg prašek za koncentrat
zanidatamab

2. POSTOPEK UPORABE

i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ziihera 300 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje zanidatamab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred prejemom zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ziihera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ziihera
3. Kako boste prejeli zdravilo Ziihera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ziihera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ziihera in za kaj ga uporabljamo

Kako zdravilo Ziihera deluje

Zdravilo Ziihera je zdravilo, ki vsebuje učinkovino zanidatamab. Zanidatamab je bispecifično protitelo, ki se veže na določeno beljakovino ali antigene rakavih celic. Prepozna in veže se na beljakovino, ki se ji reče receptor za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER2). Velike količine beljakovine HER2 so na površini nekaterih rakavih celic, kjer spodbujajo njihovo rast. Ko se zanidatamab veže na beljakovino HER2 na rakavih celicah, upočasni ali zaustavi rast rakavih celic in jih lahko ubije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Ziihera

Zdravilo Ziihera se uporablja pri odraslih z rakom žolčnega trakta, ki je rak struktur, ki shranjujejo in prenašajo žolč. Zdravilo se uporablja, ko:

- ima rak na površini visoke ravni beljakovine HER2 (reče se mu tudi 'HER2-pozitivni');
- raka ni mogoče kirurško odstraniti (neresektabilni) in se je razširil na okoliška tkiva (lokalno napredovali) ali druge dele telesa (metastazirani); in
- se je rak po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo vrnil ali poslabšal.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ziihera

Zdravila Ziihera ne smete prejeti

- če ste alergični na zanidatamab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če niste prepričani, ali ste alergični, se pred prejemom zdravila Ziihera posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se pred zdravljenjem z zdravilom Ziihera ali med njim pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, se pred prejemom zdravila Ziihera ali med zdravljenjem posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- občutek zasoplosti,
- kašelj,
- občutek utrujenosti,
- otekanje gležnjev ali nog,
- nereden srčni utrip,
- nenadno povišanje telesne mase,
- občutek omotice ali
- izguba zavesti.

To so lahko simptomi zmanjšane iztisne moči levega prekata – stanje, pri katerem srce ne more dovolj dobro črpati krvi. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ziihera vam bo zdravnik preveril delovanje srca. Za več podrobnosti o znakih težav s srcem, na katere morate biti pozorni, glejte poglavje 4 „Resni neželeni učinki“.

Reakcije na infuzijo

Zdravilo Ziihera se daje s kapalno infuzijo v veno (intravenska infuzija). Lahko pride do reakcij na infuzijo. Zdravnik ali medicinska sestra vas bo med infuzijo in po njej po potrebi spremljala, če bi prišlo do neželenih učinkov. Če se pri vas pojavi kakršna koli resna reakcija, lahko zdravnik zaustavi zdravljenje z zdravilom Ziihera. Za več podrobnosti o reakcijah na infuzijo, na katere morate biti pozorni med infuzijo in po njej, glejte poglavje 4 „Resni neželeni učinki“.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Ziihera se ne priporoča pri otrocih ali mladostnikih. Pri tej starostni skupini ni bilo preizkušeno.

Druga zdravila in zdravilo Ziihera

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, morate pred začetkom zdravljenja o tem obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro.

Zdravilo Ziihera lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravnik vas bo seznail glede tveganj, ki jih ima jemanje zdravila Ziihera za vašega otroka med nosečnostjo ali dojenjem. Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem in še 4 mesece po koncu zdravljenja z zdravilom Ziihera uporabljati učinkovito kontracepcijo. Glede najboljšega načina učinkovite kontracepcije se posvetujte z zdravnikom. Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Ziihera ali v 4 mesecih po koncu zdravljenja zanosite.

Ni znano, ali zdravilo Ziihera prehaja v materino mleko. Z zdravnikom se posvetujte o tem, ali lahko med zdravljenjem z zdravilom Ziihera in še 4 mesece po zdravljenju dojite, ker lahko to škoduje otroku. Zdravnik bo pretehtal koristi dojenja za otroka in koristi jemanja tega zdravila za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Ziihera se lahko počutite utrujeni. V tem primeru ne upravljajte vozil oziroma orodij ali strojev.

Zdravilo Ziihera vsebuje natrij

Zdravilo Ziihera vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Zdravilo Ziihera vsebuje polisorbata 20

Zdravilo Ziihera vsebuje 0,63 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enakovredno 0,105 mg/ml.

Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Ziihera

Zdravilo Ziihera vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali kliniki.

- Daje se s kapalno infuzijo v veno (intravenska infuzija) enkrat na vsaka dva tedna.
- Količina zdravila, ki jo prejmete, je odvisna od vaše telesne mase in jo izračuna zdravnik.
- Trajanje infuzije se lahko med prvim odmerkom in nadaljnjimi odmerki razlikuje glede na to, kako dobro prenašate prejetje infuzij.
- Število infuzij, ki jih boste prejeli, je odvisno od tega:
 - kako se bolezen odziva na zdravljenje,
 - kako dobro prenašate zdravljenje.
- Pred vsako infuzijo vam lahko zdravnik/medicinska sestra da zdravila, ki pripomorejo k preprečevanju reakcij na infuzijo. Ta lahko vključujejo antihistaminike (zdravila za blaženje alergijskih reakcij), kortikosteroide (zdravila za blaženje bolečine in vnetja) in antipiretike (zdravila za znižanje povišane telesne temperature), prejeli pa jih boste 30–60 minut pred prejemom infuzije.

Če ste izpustili termin

Če ste pozabili ali izpustili termin za prejem zdravila Ziihera, se z zdravnikom ali medicinsko sestro čim prej dogovorite za nov termin.

Če ste prenehali prejemati zdravilo Ziihera

Zdravljenja s tem zdravilom ne prenehajte, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da prejmete vse infuzije, ki jih je priporočila vaša zdravstvena ekipa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Obvestite zdravnika, če opazite kateri koli neželeni učinek, vključno s tistimi, ki niso navedeni v navodilu za uporabo.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- Reakcije na infuzijo. Reakcije so lahko blage ali hujše. Simptomi lahko vključujejo občutek slabosti (navzeo), povišano telesno temperaturo, mrzlico, občutek utrujenosti, glavobol, izgubo apetita, bolečine v sklepih in mišicah ter vročinske oblike.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- Zmanjšan iztisni delež. To zdravilo lahko povzroči težave s srcem, ki zmanjšajo sposobnost srca za črpanje krvi. Simptomi vključujejo občutek zasoplosti, kašelj, občutek utrujenosti, otekanje gležnjev ali nog, nereden srčni utrip, nenadno povišanje telesne mase, občutek omotice ali izgubo zavesti.

Drugi neželeni učinki

Pogostnost in resnost neželenih učinkov se lahko razlikujeta glede na odmere, ki ga prejmete. Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- driska,
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina),
- občutek slabosti (navzea),
- bruhanje,
- občutek utrujenosti,
- zmanjšan apetit,
- izpuščaj,
- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija), kot je razvidno iz krvnih preiskav,
- nenormalno delovanje jeter, kot je razvidno iz krvnih preiskav.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- simptomi v prsnem košu, kot je suh kašelj ali zasoplost (pljučnica)

Če po zdravljenju z zdravilom Ziihera opazite katerega koli od zgornjih neželenih učinkov, se takoj posvetujte z zdravnikom in mu povejte, da se zdravite z zdravilom Ziihera.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ziihera

Zdravilo Ziihera shranjuje zdravstveno osebje v bolnišnici ali kliniki, v kateri prejimate zdravljenje. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Ziihera ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi.

Zdravila se ne smejo zavreči v odpadne vode. Zdravila, ki jih ne uporabljate več, bo odstranil farmacevt. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ziihera

- Učinkovina je zanidatamab.
- Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 300 mg zanidatamaba. Ena viala s 6 ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 50 mg/ml zanidatamaba.
- Druge sestavine zdravila so polisorbit 20 (E432), dinatrijev sukcinat, jantarna kislina (E363), saharoza in voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Ziihera in vsebina pakiranja

Zdravilo Ziihera je bel liofiliziran prašek, ki je na voljo v stekleni viali z zamaškom in snemno zaporko.

Ena škatla vsebuje 1 ali 2 viali. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>. Na voljo so tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.