

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziihera 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон с прах съдържа 300 mg занидатамаб (zanidatamab).

След разтваряне един флакон съдържа 50 mg/ml занидатамаб.

Занидатамаб е хуманизирано (IgG1) биспецифично антитяло, произведено в клетки на яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла лиофилизирана маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ziihera като монотерапия е показан за лечение на възрастни с нерезектируем локално авансирал или метастатичен HER2-позитивен (IHC 3+) рак на жлъчните пътища (РЖП), лекуван преди това с поне една предходна линия на системна терапия (за избор на пациенти, базиран на биомаркер, вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ziihera трябва да се започне от лекар с опит в диагностиката и лечението на пациенти с рак на жлъчните пътища. Лекарството трябва да се прилага от квалифициран медицински специалист с налично подходящо оборудване за реанимация.

Избор на пациенти

Пациентите, лекувани със Ziihera за РЖП, трябва да имат документиран HER2-положителен туморен статус, определен като резултат 3+ чрез имунохистохимия (ИХХ), оценен чрез *in vitro* диагностично (IVD) медицинско изделие с СЕ маркировка, със съответното предназначение. Ако о IVD с СЕ-маркировка не е налично, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза на Ziihera е 20 mg/kg, приложена като интравенозна инфузия на всеки 2 седмици (на всеки 14 дни) до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. За продължителност на инфузията вижте таблица 4.

Премедикация

30 до 60 минути преди всяка инфузия трябва да се прилага премедикация, за да се предотврати потенциална реакция, свързана с инфузията. Препоръчва се премедикацията да включва кортикостероид, антихистамин и антипиретик (вж. точка 4.4).

Промени на дозата при левокамерна дисфункция

Функцията на лявата камера трябва да бъде оценена на изходно ниво и на редовни интервали по време на лечението. Препоръките за промени на дозата в случай на намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) са посочени в таблица 1.

Таблица 1. Промени на дозата при левокамерна дисфункция

Левокамерна дисфункция (вж. точка 4.4)	Тежест	Промяна в лечението
	Абсолютно намаление с $\geq 16\%$ пункта в ЛКФИ от изходното ниво преди лечението	• Спрете лечението за поне 4 седмици. • Повторете оценката на ЛКФИ в рамките на 4 седмици. • Продължете лечението в рамките на 4 до 8 седмици, ако ЛКФИ се върне към границите на нормата и абсолютното намаление е $\leq 15\%$ пункта от изходното ниво. • Ако ЛКФИ не се възстанови до 15% пункта от изходното ниво, прекратете приложението окончателно.
	Стойност на ЛКФИ под 50% и абсолютно намаление с $\geq 10\%$ пункта под изходното ниво преди лечението	

Промени на дозата за реакции, свързани с инфузията

Овластяването на реакция, свързана с инфузията (РСИ), може да изисква намалена скорост на инфузията, прекъсване на дозата или прекратяване на лечението, както е описано в таблица 2.

Таблица 2. Промени на дозата и продължителността на инфузията за реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията (вж. точки 4.4. и 4.8)	Тежест	Промяна в лечението
	Лека (степен 1)	• Намалете скоростта на инфузията с 50%. • Следващите инфузии трябва да започнат при тази намалена скорост. • Скоростта на инфузия за следващите инфузии може да се увеличи постепенно до скоростта преди симптомите, според поносимостта.
	Умерена (степен 2)	• Спрете инфузията незабавно. • Лекувайте с подходяща терапия. • Продължете инфузията с 50% от предишната скорост на инфузията, след като симптомите отзвучат. • Скоростта на инфузия за следващите инфузии може да се увеличи постепенно до скоростта преди симптомите, според поносимостта.
	Тежка (степен 3)	• Спрете инфузията незабавно. • Лекувайте своевременно с подходяща терапия. • Продължете инфузията със следващата планирана доза при 50% от

		предишната скорост на инфузия, след като симптомите отзвучат. • Прекратете окончателно при повтарящи се симптоми от степен 3.
	Животозастрашаваща (степен 4)	• Спрете инфузията незабавно. • Лекувайте своевременно с подходяща терапия. • Прекратете приложението окончателно.

Промени на дозата при пневмонит

Лечението на пневмонит може да изисква прекратяване на лечението, както е описано в таблица 3.

Таблица 3. Промени на дозата при пневмонит

Пневмонит (вж. точка 4.4)	Тежест	Промяна в лечението
	Потвърдена степен ≥ 2	• Прекратете приложението окончателно.

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне доза Ziibera, планираната доза трябва да се приложи възможно най-скоро. Схемата на приложение трябва да се коригира, за да се поддържа 2-седмичен интервал между дозите.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30 до 89 ml/min, изчислена с помощта на CKD-EPI). Занидатамаб не е оценяван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и пациенти с терминален стадий на бъбречна болест със или без диализа. Въпреки това, поради ниската степен на участие на бъбречните процеси в клирънса на занидатамаб, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, тъй като не се очаква разлика в експозицията (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ULN) и ACAT $>$ ULN или общ билирубин между 1 и 1,5 пъти ULN и всяка стойност на ACAT). Занидатамаб не е оценяван при пациенти с умерена (общ билирубин $>$ 1,5 до $\leq$ 3 ULN и всяка стойност на ACAT) към тежка (общ билирубин $>$ 3 ULN и всяка стойност на ACAT) степен на чернодробно увреждане. Въпреки това поради ниската степен на участие на чернодробните процеси в клирънса на занидатамаб, не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като не се очаква разлика в експозицията (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца под 18 години не са включени в клиничните изпитвания. Следователно безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на занидатамаб не са установени при тази популация.

Начин на приложение

Ziibera се прилага чрез интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като болус или бърз болус.

Разреденият инфузионен разтвор трябва да има крайна концентрация от 0,4 до 6 mg/ml занидатамаб.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Таблица 4. Препоръчителни продължителности на инфузията

Доза	Продължителност на инфузията
Първа и втора	120 – 150 минути
Трета и четвърта	90 минути, ако предишните инфузии са понесени добре
Следваща	60 минути, ако предишните инфузии са понесени добре

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Ембриофетална токсичност, бременност и контрацепция

Въз основа на механизма на действие занидатамаб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. В постмаркетингови съобщения за други антитела, насочени към HER2, употребата по време на бременност е довела до случаи на олигохидрамнион, проявяващи се като белодробна хипоплазия, скелетни аномалии и неонатална смърт (вж. точка 4.6).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато приемат Ziihera. Трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечение, за да се изключи бременност.

Пациенти от женски пол с детероден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция, докато приемат Ziihera и в продължение на 4 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Левокамерна дисфункция

Съобщава се за намаляване на ЛКФИ при лекарствени продукти, които блокират активността на HER2, включително занидатамаб. ЛКФИ трябва да се оцени преди започване на Ziihera чрез ехокардиография или радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) и на редовни интервали по време на лечението, за да се гарантира, че ЛКФИ е в границите на нормата. Ако ЛКФИ се понижи и не се подобрява или намалява допълнително при последваща оценка, Ziihera трябва да се преустанови, както е препоръчано в таблица 1 (вж. точка 4.2).

Занидатамаб не е проучен при пациенти със стойност на ЛКФИ преди лечението < 50%, анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия в рамките на 6 месеца, нива на тропонин, съответстващи на миокарден инфаркт, или клинично значимо сърдечно заболяване, като камерна аритмия, изискваща терапия, неконтролирана хипертония или анамнеза за симптоматична застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН).

Реакции, свързани с инфузията

Ziihera може да причини реакции, свързани с инфузията (РСИ) (вж. точка 4.8). Премедикация трябва да се прилага преди всяка доза, за да се намали рискът от РСИ (вижте точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на РСИ по време на приложение и както е клинично показано след завършване на инфузията. Подходящо лекарство за спешна помощ и оборудване за лечение на РСИ трябва да са на разположение за незабавна употреба и РСИ трябва да се овладяват, както е препоръчано в таблица 2 (вж. точка 4.2).

Пневмонит

Съобщава се за пневмонит при лекарствени продукти, които блокират активността на HER2, включително Ziihera. Съобщава се за пневмонит при 0,4% от 233 пациенти, лекувани с Ziihera 20 mg/kg интравенозно като самостоятелно средство в клинични проучвания. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на пневмонит. В случай на потвърден пневмонит степен ≥ 2 , лечението трябва да бъде прекратено окончателно (вж. точка 4.2).

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 20

Този лекарствен продукт съдържа 0,63 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,105 mg/ml. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специални клинични проучвания за оценка на потенциала за лекарствени взаимодействия на занидатамаб. Занидатамаб е антитяло, което не се очаква да повлияе на цитохром P450 изоензимите. Освен това не е известно занидатамаб да е насочен към механизми, свързани с провъзпалителни цитокини, или какъвто и да е механизъм, свързан с провъзпалителни цитокини, който може да повлияе на фармакокинетиката на съпътстващи лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

За изключване на бременност жените с детероден потенциал трябва да се подложат на тест за бременност преди започване на Ziihera.

Въз основа на механизма на действие занидатамаб може да причини ембриофетално увреждане, когато се прилага по време на бременност. Пациентите от женски пол трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Ziihera и в продължение на 4 месеца след последната доза.

Бременност

Въз основа на механизма на действие занидатамаб може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Няма данни за употребата на занидатамаб при хора или животни по време на бременност. В постмаркетингови съобщения за други антители, насочени към HER2, употребата по време на бременност е довела до случаи на олигохидрамнион, проявяващ се като белодробна хипоплазия, скелетни аномалии и неонатална смърт. Ziihera не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за фетуса.

Жените, които са приемали Ziihera по време на бременност или в рамките на 4 месеца преди зачеването, трябва да бъдат наблюдавани за олигохидрамнион. Ако възникне олигохидрамнион, трябва да се извърши изследване на фетуса, което е подходящо за гестационната възраст и в съответствие с местния стандарт за грижа.

Кърмене

Не е известно дали занидатамаб се екскретира в кърмата, или какъв ефект има върху кърмено дете или образуването на кърма.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови лечението, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Ziibera за жената. При това трябва също така да се вземе предвид периода на очистване от 4 месеца (вж. точка 5.2).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета със занидатамаб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Занидатамаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за умора при употреба на Ziibera. Поради това пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сборната популация за безопасност на Ziibera отразява експозицията при 233 пациенти, на които е прилаган Ziibera 20 mg/kg интравенозно като самостоятелно средство в две изпитвания с едно рамо. Сред 233 пациенти, които са получили Ziibera, 39% са били с експозиция 6 месеца или повече, а 17% са били с експозиция повече от една година.

От сборните данни сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 8,2% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции са били диария (1,7%) и умора (1,3%).

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани в сборните данни, са били диария (48,5%), реакция, свързана с инфузията (30,5%), умора (26,2%), анемия (21,9%) и обрив (21,5%).

Безопасността на Ziibera при възрастни пациенти с РЖП (N = 87) е оценена в проучване 203, открито, многокохортно, многоцентрово изпитване.

В проучване 203 (N = 87) сериозни нежелани реакции са настъпили при 16,1% от пациентите. Най-честите сериозни нежелани реакции са били диария (2,3%), умора (2,3%) и повишена аланин аминотрансфераза (2,3%).

Най-честите нежелани реакции в проучване 203 (N = 87) са били диария (46%), реакция, свързана с инфузията (33,3%), коремна болка (26,4%), анемия (25,3%) и умора (24,1%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Освен ако не е посочено друго, честотата на нежеланите реакции се основава на честотата на нежеланите събития по всякаква причина, идентифицирани при 233 пациенти с експозиция на Ziibera при 20 mg/kg, прилагани интравенозно като самостоятелно средство в две изпитвания с едно рамо.

Честотата се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 5. Нежелани реакции при пациенти, получаващи Ziigera като монотерапия, съобщени в сборната популация за безопасност (N = 233)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия*
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Сърдечни нарушения	Чести	Намалена фракция на изтласкване*
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария*
		Коремна болка ^a
		Гадене
		Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза*
		Повишена аспартат аминотрансфераза*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив ^b
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора ^b
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Много чести	Реакция, свързана с инфузията*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Пневмонит

^a Коремна болка включва коремна болка и болка в горната част на корема.

^b Обрив включва акнеiformен дерматит, обрив, макулопапулозен обрив, пруритичен обрив и уртикария.

^b Умората включва астения, умора и неразположение.

* Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу

Описание на избрани нежелани реакции в сборната популация за безопасност (N = 233)

Диария

Диария е съобщена при 48,5% от пациентите, получавали Ziigera. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 5,2%, не са наблюдавани събития от степен 4 и степен 5. Медианата на времето до първа поява е 10 дни, а медианата на времето до отзвучаване е 3 дни. Дозата на Ziigera е била понижена поради диария при 1,3% от пациентите и е била забавена или отложена при 2,6% от пациентите. Няма прекъсвания на лечението поради диария.

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията (РСИ), са съобщени при 30,5% от пациентите, получавали Ziigera. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 0,4%; не са наблюдавани събития от степен 4 или 5. Медианата на времето до първа поява е 1 ден, а медианата на времето до отзвучаване е 1 ден. Инфузията на Ziigera е прекъсната поради РСИ при 25,3% от пациентите, а приложението е прекратено при 0,4% от пациентите (вж. точка 4.4).

Анемия

Анемия е съобщена при 21,9% от пациентите, получавали Ziigera. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 9,9%, от степен 4 е 0,4% и не са наблюдавани събития от степен 5. Медианата на времето до първа поява е 42 дни, а медианата на времето до отзвучаване е 14 дни. Инфузията на Ziigera е забавена или отложена при 0,4% от пациентите, като не са предприемани други действия със Ziigera поради анемия.

Повишена АЛАТ

Повишена АЛАТ е съобщена при 12,4% от пациентите, получавали Ziihera. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 1,7%, от степен 4 е 0,4% и не са наблюдавани събития от степен 5. Медианата на времето до първа поява е 78 дни, а медианата на времето до отзвучаване е 16 дни. Инфузията на Ziihera е забавена или отложена при 7 пациенти (3%), като не са предприемани други действия със Ziihera поради повишаване на АЛАТ.

Повишена АСАТ

Повишена АСАТ е съобщена при 11,6% от пациентите, получавали Ziihera. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 1,3%, от степен 4 е 0,9% и не са наблюдавани събития от степен 5. Медианата на времето до първа поява е 87 дни, а медианата на времето до отзвучаване е 15 дни. Дозата Ziihera е забавена или отложена при 6 пациенти (2,6%), като не са предприемани други действия със Ziihera поради повишаване на АСАТ.

Левокамерна дисфункция

Съобщава се за намаляване на ЛКФИ при лекарствени продукти, които блокират активността на HER2, включително Ziihera. Наблюдавани са дванадесет събития на понижена ЛКФИ при 10 пациенти (4,3%) и едно от тези събития се счита за сериозно. Честотата на съобщеното при пациенти събитие от степен 3 е 1,3%; не са наблюдавани събития от степен 4 или степен 5. Медианата на времето до първа поява е 171 дни, а медианата на времето до отзвучаване е 27 дни. Дозата Ziihera е намалена при 1 пациент (0,4%), е забавена или отложена при 5 пациенти (2,1%) и е преустановена при 2 пациенти (0,9%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза занидатамаб не е определена. В клинични проучвания максималната изпитвана доза е била 30 mg/kg. В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на HER2 (рецептор на човешкия епидермален растежен фактор 2), АТС код: L01FD07

Механизъм на действие

Занидатамаб е двойно HER2-таргетирано биспецифично антитяло, което едновременно свързва екстрацелуларни домени 2 и 4 на отделни HER2 мономерни (свързване в транс-конфигурация). Свързването на занидатамаб с HER2 води до интернализация, водеща до намаляване на рецепторите на клетъчната повърхност. Занидатамаб индуцира комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC) и антитяло-зависима клетъчна фагоцитоза (ADCP). Тези механизми водят до инхибиране на туморния растеж и смърт на туморните клетки.

Имуногенност

Наблюдаваната честота на антилекарствени антители е силно зависима от чувствителността и специфичността на анализа. Разликите в методите за анализ изключват значими сравнения на

честотата на антилекарствените антитела (ADA) в проучванията, описани по-долу, с честотата на ADA в други проучвания.

ADA се откриват рядко. Занидатамаб е категоризиран като молекула с нисък риск за предизвикване на имунен отговор въз основа на оценката на рисковите фактори за имуногенност и ниската честота на ADA, наблюдавана до момента в клиничните проучвания (1,6% [3 от 183 оценени участници] и 1,2% [1 от 85 оценени участници] съответно в проучване 101 и проучване 203). Не са наблюдавани доказателства за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени.

Сърдечна електрофизиология

Връзката между съответстващи по време серумни концентрации на занидатамаб и измерванията на $\Delta QTcF$ е оценена въз основа на данните, получени по време на лечение със занидатамаб при участници в проучване 101. Наборът данни от анализа на C-QT включва измервания на $QTcF$ при 179 от общо 192 участници, включени в проучване 101. Занидатамаб не оказва влияние върху QTc интервала и не е установена връзка между експозицията на занидатамаб и промяна в QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Ziihera е оценена в кохорта 1 (N = 62) на ZWI-ZW25-203 (Проучване 203), многоцентрово открито изпитване с едно рамо при пациенти с локално авансирал нерезектируем или метастатичен рак на жлъчните пътища, които са получили поне една предшестваща системна химиотерапия, съдържаща гемцитабин, за авансирало заболяване и са имали прогресия на заболяването след или са развили непоносимост към най-скорошната предшестваща терапия, и чийто тумор е HER2-положителен (IHC 3+).

Пациентите получават Ziihera на всеки 2 седмици при доза 20 mg/kg интравенозно. Лекарството се прилага до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Основните измерители на резултатите за ефикасност са потвърдена честота на обективен отговор (cORR) и продължителност на отговора (DoR), определени от независим централен преглед (ICR) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) v1.1.

Медианата на възрастта е 64 години (диапазон: 38 до 79 години), 47% от пациентите са на възраст 65 или повече години; 55% са жени; 61% са с азиатски произход, 31% са от бялата раса. Всички пациенти на изходно ниво имат функционален статус според Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 (32%) или 1 (68%).

Петдесет и три процента от пациентите имат рак на жлъчния мехур, 27% имат интрахепатален холангиокарцином, а 19% имат екстрахепатален холангиокарцином. Четиридесет процента от пациентите са получили повече от една предходна линия на терапия за метастатично или локално авансирало заболяване. Най-често получаваните предишни лечения, различни от гемцитабин, включват: цисплатин (76%), оксалиплатин (16%), 5-флуорOURацил (39%) и PD-1 или PD-L1 инхибитор (26%). Средната обща преживяемост (OS) в IHC3+ популацията е 18,1 месеца (95% CI: 12,2; 22,9). Средната продължителност на проследяването на проучването в IHC3+ популацията е 34,0 месеца.

Резултатите за ефикасност са обобщени в таблица 6.

Таблица 6. Резултати за ефикасност в проучване 203

Параметър за ефикасност*	N = 62
Потвърдена честота на обективен отговор (cORR)	
n	32
% (95% CI)	51,6 (38,6; 64,5)
Пълен отговор, n (%)	3 (4,8)
Частичен отговор, n (%)	29 (46,8)
Продължителност на отговора (DOR)	N = 32
Медиана †, месеци (95% CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Оценено чрез независим централен преглед

†Въз основа на изчисление по Kaplan-Meier

LPLV = последната визита на последния пациент на 11 юли 2024 г.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Ziihera във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на жлъчните пътища (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване за употреба под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК на занидатамаб показва нелинейна кинетика с по-бърз клирънс (CL) при ниски дози, вариращи от 5 до 30 mg/kg. След първата доза средната геометрична стойност на C_{max} на занидатамаб е пропорционална на дозата с повишаване на дозите, докато общата системна експозиция ($AUC_{0-\infty}$) е по-голяма от пропорционално на дозата с повишаване на дозите. Средно геометричният индекс на кумулиране, базиран на C_{trough} в стационарно състояние, е приблизително 2,7 за дозата занидатамаб 20 mg/kg веднъж на всеки 2 седмици. Наблюдаваната експозиция на занидатамаб и фармакокинетичните параметри след първото приложение в първия цикъл и в стационарно състояние, въз основа на наличната схема за вземане на проби, са описани в таблица 7.

Фармакокинетиката на занидатамаб след интравенозна инфузия при участници с рак, експресиращ HER2, е оценена в популационен фармакокинетичен анализ при 279 участници. От PopPK анализа се прогнозира, че участниците с РЖП имат типичен CL 0,0115 l/h, типичен V_c 3,51 l, типичен V_p 3,95 l и изчислен $t_{1/2}$ приблизително 21 дни. Въз основа на изчисленият $t_{1/2}$ ще са необходими приблизително 3,5 месеца (т.е. 5 полуживота), за да се достигне стационарно състояние след прилагане на многократни дози занидатамаб.

Таблица 7: Проучване 203: Фармакокинетични параметри (средно геометрично [коефициент на вариация]) на занидатамаб след първото приложение на занидатамаб при 20 mg/kg Q2W в цикъл 1 и стационарно състояние при пациенти с РЖП

Цикъл	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (дни*µg/ml)
Цикъл 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Цикъл 4 или следващ (стационарно състояние) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Абревиатури: $AUC_{0-\infty}$ = площ под кривата концентрация-време; C_{max} = максимална концентрация; C_{trough} = най-ниска концентрация; Q2W = веднъж на 2 седмици
Забележка: Цикъл 1 и цикъл 4 се наричат съответно „първа доза“ и „стационарно състояние“; тези термини са взаимозаменяеми.

Абсорбция

Ziipега се прилага като интравенозна инфузия.

Разпределение

След интравенозно приложение занидатамаб се подлага на двуфазно елиминиране от кръвообращението. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ участниците с HER2 амплифициран РЖП се прогнозира да имат типичен V_s 3,51 l и типичен V_p 3,95 l.

Елиминиране

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ за участниците с РЖП се прогнозира, да имат типичен CL 0,0115 l/h и изчислен $t_{1/2}$ приблизително 21 дни за занидатамаб, прилаган при 20 mg/kg на всеки 2 седмици в стационарно състояние.

Специални популации

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на занидатамаб въз основа на възраст (24 до 88 години), пол, раса (европейска, негроидна, монголоидна) и телесно тегло (35,4 kg до 128 kg).

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на занидатамаб въз основа на лека и умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR$ 30 до 89 ml/min, изчислено с помощта на CKD-EPI).

Фармакокинетиката на занидатамаб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и терминален стадий на бъбречна болест със или без хемодиализа не е известна. Въпреки това, тъй като IgG моноклоналните антитела не се елиминират основно чрез бъбречните пътища, не се очаква промяна в бъбречната функция да повлияе на експозицията на занидатамаб.

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на занидатамаб въз основа на лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ULN) и $ACAT > ULN$ или общ билирубин между 1 и 1,5 пъти ULN и всяка стойност на ACAT). Фармакокинетиката на занидатамаб при пациенти с умерена (общ билирубин $> 1,5$ до ≤ 3 ULN и всяка стойност на ACAT) или тежка степен на чернодробно увреждане (общ билирубин > 3 ULN и всяка стойност на ACAT) не е известна. Въпреки това, тъй като IgG моноклоналните антитела не се елиминират основно чрез чернодробните пътища, не се очаква промяна в чернодробната функция да повлияе на експозицията на занидатамаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на занидатамаб.

Генотоксичност

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния потенциал на занидатамаб.

Токсичност при многократно приложение

Занидатамаб като цяло се понася добре при 13-седмично проучване за токсичност при многократно приложение при дългоопашати макаци, третирани веднъж седмично (интравенозно) при дозови нива, водещи до граници на експозиция до най-малко 10 пъти експозицията при хора. При клинично значима експозиция са наблюдавани нетежки, преходни, дозозависими, свързани с лечението меки или воднисти изпражнения. При някои, но не всички животни меките или воднисти изпражнения корелират с нетежки промени в нивата на уреа

азот в кръвта и нивата на албумин в кръвта. От ден 22 нататък нивото на BUN като цяло се повишава (до 45%), а нивата на албумин показват тенденция към понижаване (до 12%) през цялата фаза на приложение. Тези стойности обаче не са свързани с дозата и са останали в историческия контролен диапазон.

Токсичност за развитието и репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието със занидатамаб. Наблюдавано е обаче, че антитела, които се свързват с HER2, причиняват тежка ембриофетална токсичност.

Не са провеждани проучвания за фертилитета със занидатамаб. В 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци, третирани веднъж седмично (интравенозно) при дози, водещи до граници на експозиция до най-малко 10 пъти експозицията при хора, занидатамаб няма ефект върху мъжките и женските репродуктивни органи, когато се оценява чрез теглото на органите и хистопатологично.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 20 (E432)
Динатриев сукцинат
Янтарна киселина (E363)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Реконституиран разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на реконституирания разтвор до 6 часа при стайна температура (18 °C до 24 °C) и до 24 часа при 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разтваряне изключва риска от микробно замърсяване, реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 4 часа при стайна температура (18 °C до 24 °C) или в хладилник (2 °C до 8 °C).

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на разредения разтвор до 24 часа при стайна температура (18 °C до 24 °C) и при 2 °C до 8 °C.

От микробна гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 12 часа при стайна температура (18 °C до 24 °C) или 24 часа в хладилник при 2 °C до 8 °C. Тези времена на съхранение започват от момента на разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на продукта вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 20 ml от стъкло тип I с хлоробутилова запушалка и отчупваща се капачка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон или 2 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ziihera трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции и след това да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инфузионен разтвор.

Трябва да се използва асептична техника за реконституиране и разреждане на Ziihera.

Реконституиране

- Изчислете препоръчителната доза Ziihera въз основа на теглото на пациента, за да определите необходимия брой флакони.
- Извадете флакона(ите) от хладилника и го(и) оставете да достигне(ат) стайна температура.
- Разтворете всеки флакон с 5,7 ml стерилна вода за инжекции, за да получите концентрация от 50 mg/ml в използваем обем от 6 ml.
- Внимателно завъртете флакона до пълно разтваряне. Не разтръсквайте. Разтварянето трябва да отнеме не повече от 10 минути.
- Оставете разтворения флакон в покой, за да изчезнат мехурчетата.
- Визуално проверете реконституирания разтвор за видими частици и промяна в цвета. Реконституираният продукт трябва да бъде безцветен до светложълт, бистър до леко опалесциращ разтвор, който практически не съдържа частици. Изхвърлете реконституирания флакон, ако се наблюдават промяна в цвета или видими частици.

Разреждане

- Изтеглете необходимия обем за изчислената доза от всеки флакон.
- Бавно добавете необходимия дозов обем към инфузионен сак с подходящ размер, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или глюкоза 5% инфузионен разтвор. Крайната концентрация на разрежения разтвор трябва да бъде между 0,4 mg/ml и 6 mg/ml.
- Смесете разрежения разтвор чрез леко обръщане. Не разтръсквайте.
- Инфузионният разтвор трябва да бъде бистър, безцветен разтвор без видими частици. Ако се установят видими частици или промяна в цвета, разтворът трябва да се изхвърли.
- Съвместимостта на разрежения разтвор Ziihera с материали за интравенозно приложение е доказана за следните материали:
 - Интравенозен сак: поливинилхлорид (PVC), полиолефин (PO), етил винилацетат (EVA), полипропилен (PP) и етилен-пропилен съполимер.
 - Инфузионни комплекти: поливинилхлорид/бис (2-етилхексил) фталат (PVC/DEHP), полиуретан (PUR), акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS), с покритие от полиетилен (PE покритие).
 - Вградени филтри: полиетерсулфонов филтър за разтвори (PES), въздушен филтър от поливинилиден флуорид (PVDF).

- Устройства за трансфер в затворена система: акрилонитрил-бутадиен-стирен (ABS), акрилен съполимер, поликарбонат (PC), полиизопрен (PI), полиестер полипропилен (PP), политетрафлуоретилен (PTFE), силикон и неръждаема стомана (SS).

Приложение

- Прилагайте Zihera като интравенозна инфузия с филтър 0,2 или 0,22 микрона.
- Не прилагайте едновременно Zihera и други интравенозни лекарствени продукти през същата интравенозна система.

Изхвърляне

Флаконите Zihera са само за еднократна употреба.

Изхвърлете всяка част от реконституирания разтвор, която остава неизползвана.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 юни 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствените продукти се отпускат по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализацията на ПУР съвпадат, те могат да бъдат подадени едновременно.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на занидатамаб при лечението на възрастни с нерезектируем локално авансирал или метастатичен HER2-позитивен рак на жлъчните пътища, лекувани преди това с поне една предходна линия системна терапия, ПРУ трябва да представи резултатите от текущото открито рандомизирано клинично проучване фаза III JZP598-302 за оценка на ефикасността и безопасността на занидатамаб плюс стандартна терапия в сравнение само със стандартна терапия за авансирал HER2-положителен рак на жлъчните пътища.	30 септември 2029 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ziihera 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
занидатамаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 300 mg занидатамаб.

След разтваряне един флакон с 6 ml разтвор съдържа 50 mg/ml занидатамаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: полисорбат 20 (E432), динатриев сукцинат, янтарна киселина (E363), захароза и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1931/001

EU/1/25/1931/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ziihera 300 mg прах за концентрат
занидатамаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

i.v. приложение след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ziihera 300 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор занидатамаб (zanidatamab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ziihera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ziihera
3. Как ще Ви бъде приложен Ziihera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ziihera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ziihera и за какво се използва

Как действа Ziihera

Ziihera е лекарство, което съдържа активното вещество занидатамаб. Занидатамаб е биспецифично анти тяло, което се свързва със специфичен протеин, наречен „антиген“, върху раковите клетки. Той разпознава и се свързва с протеин, наречен „рецептор на човешки епидермален растежен фактор 2“ (HER2). HER2 се намира в големи количества на повърхността на някои ракови клетки, като стимулира растежа им. Когато занидатамаб се прикрепя към HER2 на раковите клетки, той забавя или спира техния растеж и може да ги убие.

За какво се използва Ziihera

Ziihera се използва при възрастни пациенти с рак на жлъчните пътища, рак на каналите, по които преминават жлъчните сокове. Той се използва, когато ракт:

- има високи нива на HER2 протеин на повърхността си (известен също като „HER2-положителен“)
- не може да се отстрани чрез операция (нерезектабилен) и се е разпространил в съседните тъкани (локално авансирал) или в други части на тялото (метастазирал) и
- се е върнал или се е влошил след предишно химиотерапевтично лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Ziihera

Не трябва да Ви се прилага Ziihera

- ако сте алергични към занидатамаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни дали сте алергични, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ziihera.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Ziibera или по време на лечението, ако имате някой от следните симптоми преди или по време на лечението със Ziibera:

- задух,
- кашлица,
- чувство за умора,
- подуване на глезените или краката,
- неравномерен сърдечен ритъм,
- внезапно наддаване на тегло,
- чувство за замаяност или
- загуба на съзнание.

Това може да са симптоми на намалена фракция на изтласкване на лявата камера, състояние, при което сърцето Ви не може да изпомпва кръв достатъчно добре. Вашият лекар ще провери сърдечната Ви функция преди да започне лечение със Ziibera. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ за повече подробности относно признаците на сърдечни проблеми, за които да следите.

Реакции, свързани с инфузията

Ziibera се прилага чрез вливане във вена (интравенозна инфузия). Може да възникнат реакции, свързани с инфузията. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за нежелани реакции по време на и след инфузията, ако е необходимо. Ако получите сериозна реакция, Вашият лекар може да спре лечението със Ziibera. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ за повече подробности относно реакциите, свързани с инфузията, за които да следите по време на инфузията и след това.

Деца и юноши

Ziibera не се препоръчва при деца и юноши. Не е проучен в тази възрастова група.

Други лекарства и Ziibera

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Преди започване на лечение трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ziibera може да увреди нероденото бебе. Вашият лекар ще Ви посъветва относно рисковете от лечение със Ziibera за Вашето бебе, докато сте бременна или кърмите. Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция (противозачатъчно) по време на лечението и 4 месеца след спиране на лечението с Ziibera. Говорете с Вашия лекар за най-добрата контрацепция за Вас. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението със Ziibera или през 4-те месеца след спиране на лечението.

Не е известно дали Ziibera преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар дали можете да кърмите по време на лечението със Ziibera и 4 месеца след лечението, тъй като може да е вредно за детето. Вашият лекар ще прецени ползите от кърменето за Вашето дете и ползите от приема на това лекарство за Вас.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате уморени, след като приемете Ziibera. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Ziihera съдържа натрий

Ziihera съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Ziihera съдържа полисорбат 20

Ziihera съдържа 0,63 mg полисорбат 20 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,105 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви бъде приложен Ziihera

Ziihera ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра в болница или клиника.

- Прилага се чрез вливане във вена (интравенозна инфузия) веднъж на всеки две седмици.
- Количеството лекарство, което ще Ви бъде приложено, зависи от Вашето тегло и ще бъде изчислено от Вашия лекар.
- Продължителността на инфузията може да е различна за първата доза и следващите дози в зависимост от това колко добре понасяте инфузиите.
- Броят на инфузиите, които ще Ви бъдат направени, зависи от това:
 - как заболяването Ви се повлиява от лечението,
 - колко добре понасяте лечението.
- Преди всяка инфузия Вашият лекар/медицинска сестра може да Ви даде някои лекарства, за да помогне за предотвратяване на реакции, свързани с инфузията. Те може да включват антихистамини (лекарства за намаляване на алергичните реакции), кортикостероиди (лекарства за лечение на болка и възпаление) и антипиретици (лекарства за понижаване на температурата) и ще Ви бъдат дадени 30 – 60 минути, преди да Ви бъде приложена инфузията.

Ако пропуснете уговорен час

Ако забравите или пропуснете уговорения си час за получаване на Ziihera, уговорете си друг час с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро.

Ако спрете да получавате Ziihera

Не спирайте лечението с това лекарство, без първо да говорите с Вашия лекар. Важно е да Ви бъдат приложени всички инфузии, препоръчани от Вашия лекуващ екип.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции, включително и неописани в листовката.

Някои нежелани реакции може да са сериозни. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако забележите която и е да е от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Реакции, свързани с инфузията. Реакциите могат да бъдат леки или по-тежки. Симптомите могат да включват гадене, висока температура, втрисане, чувство на умора, главоболие, загуба на апетит, болки в ставите и мускулите и горещи вълни.

Чести (може да засегне до 1 на 10 души)

- Намалена фракция на изтласкване. Това лекарство може да причини сърдечни проблеми, които намаляват способността на сърцето Ви да изпомпва кръв. Симптомите на това включват усещане за недостиг на въздух, кашлица, чувство на умора, подуване на глезените или краката, неравномерен сърдечен ритъм, внезапно наддаване на тегло, чувство за замаяност или загуба на съзнание.

Други нежелани реакции

Честотата и тежестта на нежеланите реакции може да варира в зависимост от дозата, която получавате. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някои от следните реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- коремна болка
- гадене
- повръщане
- чувство за умора
- намален апетит
- обрив
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия), установено при кръвни изследвания
- нарушена чернодробна функция, установено при кръвните изследвания

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- симптоми от страна на белите дробове, като суха кашлица или задух (пневмонит)

Ако получите някоя от горните нежелани реакции след лечение със Ziіhera, трябва незабавно да говорите с лекар и да му кажете, че се лекувате със Ziіhera.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Ziіhera

Ziіhera ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката, където се лекувате. Посочената по-долу информация е предназначена за медицински специалисти.

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Ziіhera след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Разреденият разтвор трябва да се използва веднага след приготвянето му.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията. Вашият фармацевт ще изхвърли всички лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ziibera

- Активното вещество е занидатамаб.
- Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор съдържа 300 mg занидатамаб. След разтваряне един флакон с 6 ml разтвор съдържа 50 mg/ml занидатамаб.
- Другите съставки са полисорбат 20 (E432), динатриев сукцинат, янтарна киселина (E363), захароза и вода за инжекции (вж. точка 2).

Как изглежда Ziibera и какво съдържа опаковката

Ziibera е бял лиофилизиран прах, доставен в стъклен флакон със запушалка и отчупваща се капачка.

Една картонена кутия съдържа 1 или 2 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката: 06/2025

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.