

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziihera 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 300 mg zanidatamabu.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 50 mg/ml zanidatamabu.

Zanidatamab je humanizovaná (IgG1) bispecifická protilátka produkovaná v buňkách vaječníků křeččíka čínského (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý lyofilizovaný koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ziihera v monoterapii je indikován k léčbě dospělých s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2-pozitivním (IHC 3+) karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC), kteří byli dříve léčeni alespoň jednou linií systémové terapie (výběr pacientů na základě biomarkerů viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Ziihera musí zahájit lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s karcinomem žlučových cest. Přípravek musí podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník, který má k dispozici příslušné vybavení pro resuscitaci.

Výběr pacientů

Pacienti léčení přípravkem Ziihera kvůli karcinomu žlučových cest musí mít zdokumentovaný HER2-pozitivní status nádoru, definovaný jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) vyšetření provedeném pomocí diagnostického zdravotnického prostředku v prostředí *in vitro* (IVD) s označením CE a odpovídajícím určeným účelem. Pokud není dostupný IVD s označením CE, má být použit alternativní validovaný test.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Ziihera je 20 mg/kg, podávaná formou intravenózní infuze každé 2 týdny (každých 14 dní) až do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity. Doporučené trvání infuze viz tabulka 4.

Premedikace

Premedikace má být podána 30 až 60 minut před každou infuzí, aby se předešlo potenciální reakci spojené s infuzí. Doporučuje se, aby premedikace zahrnovala kortikosteroid, antihistaminikum a antipyretikum (viz bod 4.4).

Úpravy dávky při dysfunkci levé komory

Funkce levé komory musí být vyhodnocena na začátku léčby a v pravidelných intervalech během jejího průběhu. Doporučení ohledně úprav dávky v případě poklesu ejekční frakce levé komory (LVEF) jsou uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1. Úpravy dávky při dysfunkci levé komory

Dysfunkce levé komory (viz bod 4.4)	Závažnost	Úprava léčby
	Absolutní pokles ≥ 16 % bodů LVEF oproti výchozí hodnotě před zahájením léčby	• Přerušete léčbu na dobu alespoň 4 týdnů. • Opakujte vyhodnocení LVEF do 4 týdnů. • Pokračujte v léčbě během 4 až 8 týdnů, pokud se LVEF vrátí do normálních mezí a absolutní pokles je ≤ 15 % bodů oproti výchozí hodnotě. • Pokud se LVEF nevrátí do 15 % bodů od výchozí hodnoty, léčbu trvale vysad'te.
	LVEF pod 50 % a absolutní pokles ≥ 10 % bodů pod výchozí hodnotu před zahájením léčby	

Úpravy dávky pro reakce spojené s infuzí

Léčba reakcí spojených s infuzí (infusion related reaction, IRR) může vyžadovat snížení rychlosti infuze, přerušeni dávky nebo vysazení léčby, jak je popsáno v tabulce 2.

Tabulka 2. Úpravy dávky a trvání infuze při reakcích spojených s infuzí

Reakce spojené s infuzí (viz body 4.4 a 4.8)	Závažnost	Úprava léčby
	Lehké (stupeň 1)	• Snižte rychlost infuze o 50 %. • Následující infuze mají být zahájeny touto sníženou rychlostí. • Rychlost infuze pro následující infuze může být postupně zvýšena na rychlost před vznikem příznaků podle toho, jak je snášena.
	Středně těžké (stupeň 2)	• Okamžitě přerušete infuzi. • Zahajte léčbu příslušnou terapií. • Pokračujte v infuzi na 50 % předchozí rychlosti infuze, jakmile příznaky vymizí. • Rychlost infuze pro následující infuze může být postupně zvýšena na rychlost před vznikem příznaků podle toho, jak je snášena.
	Těžké (stupeň 3)	• Okamžitě přerušete infuzi. • Okamžitě zahajte léčbu příslušnou terapií. • Pokračujte v infuzi při další naplánované dávce na 50 % předchozí rychlosti infuze, jakmile příznaky vymizí. • Při opakujících se příznacích stupně 3 přípravek trvale vysad'te.
	Život ohrožující (stupeň 4)	• Okamžitě přerušete infuzi. • Okamžitě zahajte léčbu příslušnou terapií. • Přípravek trvale vysad'te.

Úpravy dávky při pneumonitidě

Léčba pneumonitidy může vyžadovat vysazení léčby, jak je popsáno v tabulce 3.

Tabulka 3. Úpravy dávky při pneumonitidě

Pneumonitida (viz bod 4.4)	Závažnost	Úprava léčby
	Potvrzený stupeň ≥ 2	• Trvale vysadíte.

Zmeškaná dávka léku

Pokud pacient zmešká dávku přípravku Ziihera, má být naplánovaná dávka podána co nejdříve. Harmonogram podávání má být upraven tak, aby mezi dávkami byl zachován interval 2 týdnů.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min, odhadnuté pomocí CKD-EPI). Zanidatamab nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin s dialýzou nebo bez ní. Vzhledem k minimálnímu zapojení renálních procesů do clearance zanidatamabu se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje úprava dávky, protože se neočekává žádný rozdíl v expozici (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin $\leq$ horní hranice normy (ULN) a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin mezi 1- a 1,5násobkem ULN a jakákoli hodnota AST). Zanidatamab nebyl hodnocen u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin $>$ 1,5 až $\leq$ 3 ULN a jakákoli hodnota AST) až těžkou (celkový bilirubin $>$ 3 ULN a jakákoli hodnota AST) poruchou funkce jater. Vzhledem k minimálnímu zapojení jaterních procesů do clearance zanidatamabu se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje úprava dávky, protože se neočekává žádný rozdíl v expozici (viz bod 5.2).

Populace osob vyššího věku

Úpravy dávky nejsou nutné u pacientů ve věku 65 let a starších (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Děti ve věku méně než 18 let nebyly zahrnuty do klinických hodnocení. Proto bezpečnost, účinnost a farmakokinetika zanidatamabu nebyly v této populaci stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Ziihera se podává intravenózní infuzí. Nesmí být podáván jako intravenózním bolus, ani jako rychlá jednorázová bolusová injekce.

Naředěný infuzní roztok musí mít konečnou koncentraci 0,4 až 6 mg/ml zanidatamabu.

Návod k rekonstituci a ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Tabulka 4. Doporučené trvání infuze

Dávka	Doba trvání infuze
První a druhá	120–150 minut
Třetí a čtvrtá	90 minut, pokud byly předchozí infuze dobře snášeny
Následující	60 minut, pokud byly předchozí infuze dobře snášeny

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Embryo-fetální toxicita, těhotenství a antikoncepce

Na základě mechanismu účinku může zanidatamab způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Ve zprávách po uvedení přípravku na trh o jiných protilátkách zaměřených na HER2 vedlo použití během těhotenství k případům oligohydramnia, které se projevily jako hypoplazie plic, skeletální abnormality a úmrtí novorozence (viz bod 4.6).

Pacientky musí být poučeny, aby se během léčby přípravkem Ziihera vyvarovaly otěhotnění. Před zahájením léčby má být proveden těhotenský test, aby se vyloučilo těhotenství.

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Ziihera a ještě 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Dysfunkce levé komory

Byly hlášeny poklesy LVEF u léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně zanidatamabu. LVEF má být vyhodnocena před zahájením léčby přípravkem Ziihera pomocí echokardiografie nebo MUGA (multigated acquisition) skenování a v pravidelných intervalech během léčby, čímž se zajistí, že je LVEF v normálních mezích. Pokud se LVEF sníží a nezlepší se nebo se při následném hodnocení dále sníží, léčba přípravkem Ziihera má být přerušena, jak je doporučeno v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Zanidatamab nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF před léčbou < 50 %; s infarktem myokardu v anamnéze nebo nestabilní anginou pectoris v posledních 6 měsících; s hladinami troponinů odpovídajícími infarktu myokardu, nebo klinicky významným onemocněním srdce, jako je komorová arytmie vyžadující terapii, nekontrolovaná hypertenze, nebo symptomatické kongestivní srdeční selhání v anamnéze.

Reakce spojené s infuzí

Přípravek Ziihera může způsobit reakce spojené s infuzí (IRR) (viz bod 4.8). Před každou dávkou mají být za účelem snížení rizika IRR podány premedikace (viz bod 4.2).

Pacienti mají být sledováni z hlediska známek a příznaků IRR během podání a podle klinické potřeby i po dokončení infuze. Okamžitě má být k dispozici vhodná záchranná léčba a vybavení k léčbě IRR a IRR mají být léčeny podle doporučení v tabulce 2 (viz bod 4.2).

Pneumonitida

U léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku Ziihera, byla hlášena pneumonitida. Pneumonitida byla v klinických studiích hlášena u 0,4 % z 233 pacientů léčených přípravkem Ziihera v dávce 20 mg/kg intravenózně jako monoterapie. Pacienti mají být sledováni z hlediska známek a příznaků pneumonitidy. V případě potvrzené pneumonitidy stupně ≥ 2 je nutné léčbu trvale vysadit (viz bod 4.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát 20

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,63 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,105 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specializované klinické studie hodnotící potenciál zanidatamabu k lékovým interakcím. Zanidatamab je protilátka, u které se neočekává, že bude ovlivňovat enzymy cytochromu P450. Také není známo, že by zanidatamab cílil na mechanismy související s prozánětlivými cytokiny nebo na jakýkoli mechanismus související s prozánětlivými cytokiny, který by mohl ovlivnit FK současně podávaných přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

K vyloučení těhotenství musí ženy ve fertilním věku před zahájením podávání přípravku Ziihera podstoupit těhotenský test.

Na základě mechanismu účinku může zanidatamab způsobit poškození embrya a plodu, pokud je podán během těhotenství. Pacientky musí během léčby přípravkem Ziihera a ještě 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Na základě mechanismu účinku může zanidatamab způsobit poškození plodu, pokud je podán těhotné ženě. Neexistují žádné údaje o použití zanidatamabu v těhotenství u člověka nebo zvířat.

V postmarketingových hlášeních u jiných protilátek zaměřených na HER2 vedlo použití během těhotenství k případům oligohydramnia, které se projevily jako hypoplazie plic, skeletální abnormality a úmrtí novorozence. Podávání přípravku Ziihera se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Pacientky mají být poučeny o možných rizicích pro plod.

Ženy, kterým byl podán přípravek Ziihera během těhotenství nebo v období do 4 měsíců před početím, mají být sledovány z hlediska oligohydramnia. Pokud se vyskytne oligohydramnion, má být provedeno fetální vyšetření, které je vhodné pro gestační věk a je v souladu s místním standardem péče.

Kojení

Není známo, zda se zanidatamab vylučuje do lidského mateřského mléka, ani to, jaký má účinek na kojené dítě nebo tvorbu mléka.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Ziihera pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu. Tato rozvaha má také zohlednit vymývací (tzv. washout) období 4 měsíců (viz bod 5.2).

Fertilita

Studie fertility nebyly u zanidatamabu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zanidatamab má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V souvislosti s použitím přípravku Ziihera byla hlášena únava. Pacienti proto mají být upozorněni, aby při řízení nebo obsluze strojů byli opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Souhrnná (poolovaná) bezpečnostní populace přípravku Ziihera odráží expozici u 233 pacientů, kterým byl podán přípravek Ziihera v dávce 20 mg/kg intravenózně jako monoterapie v rámci dvou jednoramenných hodnocení. Mezi 233 pacienty, kterým byl podán přípravek Ziihera, bylo 39 % vystaveno léčbě po dobu 6 měsíců nebo déle a 17 % bylo vystaveno léčbě déle než jeden rok.

Z poolovaných údajů vyplývá, že závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 8,2 % pacientů. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly průjem (1,7 %) a únava (1,3 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými v poolovaných údajích byly průjem (48,5 %), reakce spojené s infuzí (30,5 %), únava (26,2 %), anémie (21,9 %) a vyrážka (21,5 %).

Bezpečnost přípravku Ziibera u dospělých pacientů s BTC (n = 87) byla hodnocena ve studii 203, otevřeném vícekohortním multicentrickém hodnocení.

Ve studii 203 (n = 87) se závažné nežádoucí účinky vyskytly u 16,1 % pacientů. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly průjem (2,3 %), únava (2,3 %) a zvýšená alaninaminotransferáza (2,3 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studii 203 (n = 87) byly průjem (46 %), reakce spojené s infuzí (33,3 %), bolest břicha (26,4 %), anémie (25,3 %) a únava (24,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Není-li uvedeno jinak, frekvence výskytu nežádoucích účinků vycházejí z frekvence nežádoucích příhod z jakékoli příčiny, které byly zjištěny u 233 pacientů vystavených přípravku Ziibera v dávce 20 mg/kg podávané intravenózně jako monoterapie v rámci dvou jednoramenných hodnocení.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky u pacientů dostávajících přípravek Ziibera v monoterapii hlášených v poolované bezpečnostní populaci (n = 233)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie*
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Srdeční poruchy	Časté	Snížená ejekční frakce*
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem*
		Bolest břicha ^a
		Nauzea
		Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Zvýšená alaninaminotransferáza*
		Zvýšená aspartátaminotransferáza*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka ^b
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava ^c
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté	Reakce spojená s infuzí*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Pneumonitida

^a Bolest břicha zahrnuje bolest břicha a bolest horní poloviny břicha

^b Vyrážka zahrnuje akneiformní dermatitidu, vyrážku, makulopapulózní vyrážku, svědící vyrážku a kopřivku.

^c Únava zahrnuje astenii, únavu a malátnost.

*Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků v poolované bezpečnostní populaci (n = 233)

Průjem

Průjem byl hlášen u 48,5 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Ziihera. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 5,2 % a nebyly pozorovány nežádoucí příhody stupně 4 ani 5. Medián doby do prvního nástupu byl 10 dní a medián doby do ústupu byl 3 dny. Dávka přípravku Ziihera byla snížena v důsledku průjmu u 1,3 % pacientů a byla udržována nebo zpožděna u 2,6 % pacientů. Nedošlo k žádnému přerušení léčby z důvodu průjmu.

Reakce spojené s infuzí

Reakce spojené s infuzí (IRR) byly hlášeny u 30,5 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Ziihera. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 0,4 % a nebyly pozorovány nežádoucí příhody stupně 4 ani 5. Medián doby do prvního nástupu byl 1 den a medián doby do ústupu byl 1 den. Infuze přípravku Ziihera byla z důvodu IRR přerušena u 25,3 % pacientů a vysazena u 0,4 % pacientů (viz bod 4.4).

Anémie

Anémie byla hlášena u 21,9 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Ziihera. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 9,9 %, stupně 4 byl 0,4 % a nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody stupně 5. Medián doby do prvního nástupu byl 42 dní a medián doby do ústupu byl 14 dní. Infuze přípravku Ziihera byla udržována nebo zpožděna u 0,4 % pacientů a z důvodu anémie nebyla přijata žádná další opatření týkající se přípravku Ziihera.

Zvýšení ALT

Zvýšení ALT bylo hlášeno u 12,4 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Ziihera. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 1,7 %, stupně 4 byl 0,4 % a nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody stupně 5. Medián doby do prvního nástupu byl 78 dní a medián doby do ústupu byl 16 dní. Infuze přípravku Ziihera byla udržována nebo zpožděna u 7 pacientů (3 %) a z důvodu zvýšení ALT nebyla přijata žádná další opatření týkající se přípravku Ziihera.

Zvýšení AST

Zvýšení AST bylo hlášeno u 11,6 % pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Ziihera. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 1,3 %, stupně 4 byl 0,9 % a nebyly pozorovány žádné nežádoucí příhody stupně 5. Medián doby do prvního nástupu byl 87 dní a medián doby do ústupu byl 15 dní. Dávka přípravku Ziihera byla udržována nebo zpožděna u 6 pacientů (2,6 %) a z důvodu zvýšení AST nebyla přijata žádná další opatření týkající se přípravku Ziihera.

Dysfunkce levé komory

Byly hlášeny poklesy v LVEF u léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně přípravku Ziihera. Bylo pozorováno 12 příhod snížené LVEF u 10 pacientů (4,3 %), 1 z těchto příhod byla považována za závažnou. Výskyt hlášených příhod stupně 3 u pacientů byl 1,3 %, nebyly pozorovány příhody stupně 4 ani 5. Medián doby do prvního nástupu byl 171 dní a medián doby do ústupu byl 27 dní. Dávka přípravku Ziihera byla snížena u 1 pacienta (0,4 %), u 5 pacientů (2,1 %) byla udržována nebo zpožděna a u 2 pacientů (0,9 %) byla vysazena.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka zanidatamabu nebyla stanovena. V klinických studiích byla maximální testovaná dávka 30 mg/kg. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska známek nebo příznaků nežádoucích účinků a v případě potřeby musí být zahájena vhodná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory HER2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor), ATC kód: L01FD07

Mechanismus účinku

Zanidatamab je bispecifická protilátka cílená na HER2, která současně váže extracelulární domény 2 a 4 na oddělených monomerech HER2 (vazba v trans). Výsledkem vazby zanidatamabu s HER2 je internalizace vedoucí k redukcí receptoru na buněčném povrchu. Zanidatamab vyvolává cytotoxicitu závislou na komplementu (complement-dependent cytotoxicity, CDC), na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a na protilátkách závislou buněčnou fagocytózu (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP). Tyto mechanismy vedou k inhibici růstu nádoru a smrti nádorových buněk.

Imunogenita

Pozorovaná incidence protilátek proti léčivu je vysoce závislá na senzitivitě a specifitě použitého testu. Rozdíly v metodách testování znemožňují smysluplné srovnání incidence protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies, ADA) v níže popsáných studiích s incidencí ADA v jiných studiích.

ADA byly detekovány vzácně. Zanidatamab je kategorizován jako molekula s nízkým rizikem k vyvolání imunitní odpovědi na základě posouzení rizikových faktorů imunogenity a nízkého výskytu ADA dosud pozorovaných v klinických studiích (1,6 % [3 ze 183 hodnotitelných účastníků] a 1,2 % [1 z 85 hodnotitelných účastníků] ve studii 101 a studii 203). Nebyl pozorován žádný důkaz vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost ani bezpečnost, avšak údaje jsou stále omezené.

Elektrofyzilogické vyšetření srdce

Vztah mezi časově odpovídajícími sérovými koncentracemi zanidatamabu a měřením Δ QTcF byl hodnocen na základě údajů získaných během léčby zanidatamabem od účastníků studie 101. Soubor dat analýzy C-QT zahrnoval měření QTcF od 179 ze 192 účastníků zařazených do studie 101. Zanidatamab nemá žádný vliv na interval QTc a nebyl zjištěn žádný vztah mezi expozicí zanidatamabu a změnou intervalu QTc.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Ziihera byla hodnocena v kohortě 1 (n = 62) studie ZWI-ZW25-203 (studie 203), což je multicentrické otevřené jednoramenné hodnocení u pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest, kteří podstoupili alespoň jeden předchozí režim systémovou chemoterapii obsahující gemcitabin pro pokročilé onemocnění, a u nichž došlo k progresi onemocnění po poslední předchozí léčbě nebo se u nich vyvinula intolerance k této léčbě, a jejichž nádor byl testován jako HER2-pozitivní (IHC 3+).

Pacientům byl podán přípravek Ziihera každé 2 týdny v dávce 20 mg/kg intravenózně. Podáván byl až do progresi onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Hlavními ukazateli účinnosti byly potvrzená míra objektivní odpovědi (cORR) a délka odpovědi (DoR) stanovené nezávislým centrálním hodnocením (ICR) podle Kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1.

Medián věku byl 64 let (rozmezí: 38 až 79 let), 47 % pacientů bylo ve věku 65 nebo starších; 55 % byly ženy; 61 % byli Asijci, 31 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí výkonnostní stav dle skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) roven 0 (32 %) nebo 1 (68 %).

Celkem 53 % pacientů mělo karcinom žlučníku, 27 % mělo intrahepatální cholangiokarcinom a 19 % mělo extrahepatální cholangiokarcinom. Celkem 40 % pacientů podstoupilo více než jednu předchozí linii terapie pro metastazující nebo lokálně pokročilé onemocnění. Nejčastěji podstoupené předchozí léčby jiné než gemcitabin zahrnovaly cisplatinu (76 %), oxaliplatinu (16 %), fluoruracil (39 %)

a inhibitor PD-1 nebo PD-L1 (26 %). Medián celkového přežití (OS) v populaci IHC3+ byl 18,1 měsíce (95 % IS: 12,2; 22,9). Medián doby trvání následného sledování v populaci IHC3+ byl 34,0 měsíce.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 6.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti ve studii 203

Parametr účinnosti*	n = 62
Potvrzená míra objektivní odpovědi (cORR)	
n	32
% (95 % IS)	51,6 (38,6; 64,5)
Úplná odpověď, n (%)	3 (4,8)
Částečná odpověď, n (%)	29 (46,8)
Délka odpovědi (DOR)	n = 32
Medián †, měsíce (95 % IS)	14,9 (7,4; 24,0)

*Hodnoceno nezávislým centrálním hodnocením

†Na základě Kaplanova–Meierova odhadu

LPLV = poslední návštěva posledního pacienta 11. července 2024.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ziihera u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu žlučových cest (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečná registrace přípravku

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK zanidatamabu vykazovala nelineární kinetiku s rychlejší clearance (Cl) při nízkých dávkách v rozmezí 5 až 30 mg/kg. Po první dávce byla geometrická průměrná hodnota C_{max} úměrná dávce při zvyšujících se dávkách, zatímco celková systémová expozice ($AUC_{0-\infty}$) byla při zvyšujících se dávkách vyšší než úměrná dávce. Geometrický průměr akumulčních indexů na základě C_{min} v ustáleném stavu byl přibližně 2,7 pro dávku 20 mg/kg zanidatamabu podávanou jednou každé 2 týdny. Pozorovaná expozice zanidatamabu a FK parametry po prvním podání v 1. cyklu a v ustáleném stavu, na základě dostupného schématu odběru vzorků, jsou uvedeny v tabulce 7.

Farmakokinetika zanidatamabu po intravenózní infuzi u účastníků s nádory exprimujícími HER2 byla hodnocena v rámci analýzy populačního farmakokinetického modelu u 279 účastníků. Z analýzy PopFK bylo předpovězeno, že účastníci s BTC mají typickou Cl 0,0115 l/h, typický Vc 3,51 l, typický Vp 3,95 l a odhadovaný $t_{1/2}$ přibližně 21 dní. Na základě odhadovaného $t_{1/2}$ by dosažení ustáleného stavu po podání více dávek zanidatamabu trvalo přibližně 3,5 měsíce (tj. 5 biologických poločasů).

Tabulka 7. Studie 203: Farmakokinetické parametry (geometrický průměr [procentuální koeficient variability]) zanidatamabu po prvním podání zanidatamabu 20 mg/kg Q2W v 1. cyklu a při dosažení ustáleného stavu u pacientů s BTC

Cyklus	C _{max} (µg/ml)	C _{min} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (dny*µg/ml)
1. cyklus n = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
4. cyklus či později (ustálený stav) n = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Zkratky: AUC_{0-tau} = plocha pod křivkou během dávkovacího intervalu; C_{max} = maximální koncentrace; C_{min} = minimální koncentrace; Q2W = jednou každé 2 týdny

Poznámka: 1. cyklus se označuje jako „první dávka“ a 4. cyklus se označuje jako „ustálený stav“, přičemž tyto termíny jsou zaměnitelné.

Absorpce

Přípravek Ziihera se podává jako intravenózní infuze.

Distribuce

Po intravenózním podání dávky zanidatamab podléhá bifazické eliminaci z oběhu. Na základě analýzy populační farmakokinetiky bylo předpovězeno, že účastníci s BTC amplifikovaným HER2 budou mít typický V_c 3,51 l a typický V_p 3,95 l.

Eliminace

Na základě analýzy populační farmakokinetiky bylo předpovězeno, že účastníci s BTC budou mít typický Cl 0,0115 l/h a odhadovaný t_{1/2} přibližně 21 dní při podání zanidatamabu v dávce 20 mg/kg každé 2 týdny v ustáleném stavu.

Zvláštní populace

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanidatamabu na základě věku (24 až 88 let), pohlaví, rasy (běloch, černoch, Asijec) a hmotnosti (35,4 kg až 128 kg).

Porucha funkce ledvin

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanidatamabu u lehké a středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min, odhadnuté pomocí CKD-EPI). Farmakokinetika zanidatamabu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem onemocnění ledvin s hemodialýzou nebo bez ní není známa. Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátky IgG nejsou primárně vylučovány renálními cestami, neočekává se, že změna funkce ledvin bude mít vliv na expozici zanidatamabu.

Porucha funkce jater

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice zanidatamabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin ≤ horní hranice normy (ULN) a AST > ULN nebo celkový bilirubin mezi 1- a 1,5násobkem ULN a jakákoli hodnota AST). Farmakokinetika zanidatamabu u pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin > 1,5 až ≤ 3 ULN a jakákoli hodnota AST) nebo těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 3 ULN a jakákoli hodnota AST) není známa. Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátky IgG nejsou primárně vylučovány jaterními cestami, neočekává se, že změna funkce jater bude mít vliv na expozici zanidatamabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

Studie hodnotící kancerogenní potenciál zanidatamabu nebyly provedeny.

Genotoxická

Studie hodnotící mutagenní potenciál zanidatamabu nebyly provedeny.

Toxicita při opakovaném podávání dávky

Zanidatamab byl obecně dobře tolerován v 13týdenní studii toxicity při opakovaném podávání dávky u makaků, kteří dostávali dávku jednou týdně (intravenózně), v dávkách vedoucích k expozicím až 10krát vyšším než u člověka (pacientů). Při klinicky relevantní expozici byla pozorována nezávažná, přechodná a na dávce nezávislá měkká nebo vodnatá stolice. U některých, ne však u všech zvířat, byla měkká nebo vodnatá stolice spojena s nezávažnými změnami dusíku močoviny v krvi a hladiny albuminu v krvi. Od 22. dne byla hladina dusíku močoviny v krvi obecně zvýšená (až o 45 %) a hladina albuminu měla tendenci se snižovat (až o 12 %) po celou dobu podávání dávky. Tyto hodnoty však nesouvisely s dávkováním a zůstávaly v rámci historických kontrolních rozmezí.

Vývojová a reprodukční toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity nebyly se zanidatamabem provedeny. Bylo však pozorováno, že protilátky, které se vážou na HER2, způsobovaly závažnou embryofetální toxicitu.

Studie fertility nebyly u zanidatamabu provedeny. Ve 13týdenní studii toxicity při opakovaném podávání dávek u makaků, kteří dostávali dávku jednou týdně (intravenózně) v dávkách vedoucích k expozicím až 10krát vyšším než u člověka (pacientů), neměl zanidatamab žádný vliv na reprodukční orgány samců a samic, jak bylo hodnoceno na základě hmotnosti orgánů a histopatologie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 20 (E 432)

Dinatrium-sukcinát

Kyselina jantarová (E 363)

Sacharóza

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku před použitím byla prokázána na dobu až 6 hodin při pokojové teplotě (18 °C až 24 °C) a až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí přesáhnout 4 hodiny při pokojové teplotě (18 °C až 24 °C) nebo v chladničce (2 °C až 8 °C).

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku před použitím byla prokázána na dobu až 24 hodin při pokojové teplotě (18 °C až 24 °C) a při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí přesáhnout 12 hodin při

pokojoyé teplotě (18 °C až 24 °C) nebo 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Tyto doby uchovávání začínají od okamžiku rekonstituce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml skleněná injekční lahvička třídy I s chlorbutylovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Balení obsahuje buď 1 injekční lahvičku, nebo 2 injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Ziihera musí být rekonstituován sterilní vodou pro injekci a následně naředěn injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzním roztokem glukózy.

K rekonstituci a ředění přípravku Ziihera je nutné použít aseptickou techniku.

Rekonstituce

- K určení počtu potřebných injekčních lahviček vypočítejte doporučenou dávku přípravku Ziihera na základě tělesné hmotnosti pacienta.
- Vyjměte injekční lahvičky z chladničky a umožněte jim dosáhnout pokojové teploty.
- Každou injekční lahvičku rekonstituujte pomocí 5,7 ml sterilní vody pro injekci tak, abyste získali koncentraci 50 mg/ml s extrahovatelným objemem 6 ml.
- Injekční lahvičkou jemně otácejte, dokud nedojde k úplnému rozpuštění. Neprotřepávejte. Rekonstituce nemá trvat déle než 10 minut.
- Rekonstituovanou injekční lahvičku nechte ustát, aby došlo k rozptýlení bublinek.
- Vizualně zkontrolujte rekonstituovaný roztok z hlediska přítomnosti částic a změny zbarvení. Rekonstituovaný přípravek má být bezbarvý až světle žlutý, čirý až mírně opalizující roztok, který prakticky neobsahuje žádné částice. Rekonstituovanou injekční lahvičku zlikvidujte, pokud pozorujete změnu zbarvení nebo přítomnosti částic.

Ředění

- Pro vypočítanou dávku odeberte z každé injekční lahvičky potřebný objem.
- Pomalu přidejte potřebný objem dávky do vhodné velikosti infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzní roztok glukózy. Výsledná koncentrace naředěného roztoku má být mezi 0,4 mg/ml a 6 mg/ml.
- Naředěný roztok promíchejte jemným obracením. Neprotřepávejte.
- Infuzní roztok musí být čirý, bezbarvý roztok, který neobsahuje viditelné částice. Pokud pozorujete částice nebo změnu zbarvení, roztok musí být zlikvidován.
- Kompatibilita s látkami pro intravenózní podání a naředěným roztokem přípravku Ziihera byla prokázána u následujících látek:
 - intravenózní vak: polyvinylchlorid (PVC), polyolefin (PO), ethylvinylacetát (EVA), polypropylen (PP) a ethylen-propylenový kopolymer,
 - infuzní sady: polyvinylchlorid/bis(2-ethylhexyl)ftalát (PVC/DEHP), polyuretan (PUR), polyethylenem potažený (PE potažený) akrylonitril-butadien-styren (ABS),

- inline filtry: filtr pro roztok z polyethersulfonu (PES), vzduchový filtr z polyvinylidenfluoridu (PVDF),
- zařízení uzavřeného systému pro přenos: akrylonitril-butadien-styren (ABS), akrylový kopolymer, polykarbonát (PC), polyisopren (PI), polyester polypropylen (PP), polytetrafluorethylen (PTFE), silikon a nerezová ocel (SS).

Podání

- Přípravek Ziihera podejte jako intravenózní infuzi pomocí filtru o velikosti 0,2 nebo 0,22 mikronu.
- Přípravek Ziihera a jiné intravenózní léčivé přípravky nepodávejte současně stejnou intravenózní linkou.

Likvidace

Injekční lahvičky přípravku Ziihera jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. června 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se termíny pro předložení PSUR a aktualizace RMP shodují, mohou být tyto dokumenty předloženy současně.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
K potvrzení účinnosti a bezpečnosti zanidatamabu v léčbě dospělých s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem žlučových cest léčených alespoň jednou předchozí linií systémové terapie má MAH předložit výsledky probíhající otevřené randomizované klinické studie fáze III JZP598-302, která hodnotí účinnost a bezpečnost zanidatamabu spolu se standardní léčbou oproti samostatné standardní léčbě u pokročilého HER2-pozitivního karcinomu žlučových cest.	30. září 2029

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ziihera 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
zanidatamab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 300 mg zanidatamabu.

Po rekonstituci jedna injekční lahvička s 6 ml roztoku obsahuje 50 mg/ml zanidatamabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: polysorbát 20 (E 432), dinatrium-sukcinát, kyselinu jantarovou (E 363), sacharózu a vodu pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ziihera 300 mg prášek pro koncentrát
zanidatamab

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ziihera 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok zanidatamab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ziihera a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ziihera podán
3. Jak Vám bude přípravek Ziihera podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ziihera uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ziihera a k čemu se používá

Jak přípravek Ziihera funguje

Přípravek Ziihera je lék, který obsahuje léčivou látku zanidatamab. Zanidatamab je dvojitě vazebná protilátka, která se váže na specifickou bílkovinu nebo antigeny na nádorových buňkách. Rozpoznává a váže se na bílkovinu zvanou receptor lidského epidermálního růstového faktoru 2 (anglická zkratka je HER2). HER2 se nachází ve velkém množství na povrchu některých nádorových buněk, kde stimuluje jejich růst. Když se zanidatamab naváže na HER2 na nádorových buňkách, zpomalí či zastaví jejich růst a může je zničit.

K čemu se přípravek Ziihera používá

Přípravek Ziihera se používá u dospělých osob s nádorovým onemocněním (rakovinou) žlučových cest, což je rakovina struktury, které uchovávají a transportují žluč. Používá se v případě, že rakovina:

- má na svém povrchu vysoké hladiny bílkoviny HER2 (také známé jako HER2-pozitivní);
- není chirurgicky odstranitelná (neresekovatelná) a rozšířila se do okolních tkání (místně pokročilá) či do jiných částí těla (metastazovala); a
- se vrátila či zhoršila po předchozí chemoterapeutické léčbě.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ziihera podán

Přípravek Ziihera Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na zanidatamab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), zda jste alergický(á), poraďte se před podáním přípravku Ziihera se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou před podáním přípravku Ziihera nebo během léčby, pokud máte některý z následujících příznaků před léčbou přípravkem Ziihera nebo během ní:

- pocit dušnosti,
- kašel,
- pocit únavy,
- otoky kotníků nebo nohou,
- nepravidelný srdeční tep,
- náhlé zvýšení tělesné hmotnosti,
- pocit závratě nebo
- ztráta vědomí.

To může být příznakem snížené ejekční frakce levé komory, což je stav, kdy Vaše srdce nedokáže dostatečně pumpovat krev. Před zahájením léčby přípravkem Ziihera lékař zkontroluje funkci Vašeho srdce. Další podrobnosti o známkách srdečních problémů, na které je třeba si dávat pozor, naleznete v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

Reakce spojené s infuzí

Přípravek Ziihera se podává pomalým kapáním do žíly (nitrožilní infuze). Může dojít k reakcím na infuzi. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou během infuze a po ní podle potřeby sledovat kvůli nežádoucím účinkům. Pokud zaznamenáte jakýkoli závažný nežádoucí účinek, může lékař léčbu přípravkem Ziihera ukončit. Další podrobnosti o reakcích spojených s infuzí, na které je třeba si během infuze a po ní dávat pozor, naleznete v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

Děti a dospívající

Přípravek Ziihera se nedoporučuje u dětí ani dospívajících. V této věkové skupině nebyl testován.

Další léčivé přípravky a přípravek Ziihera

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Před zahájením léčby musíte informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.

Přípravek Ziihera může poškodit nenarozené dítě. Lékař Vás poučí o rizicích používání přípravku Ziihera pro Vaše dítě, když jste těhotná nebo kojíte. Pokud můžete otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Ziihera a ještě 4 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (prevence početí). Poradte se se svým lékařem o nejvhodnější antikoncepci pro Vás. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Ziihera nebo během 4 měsíců po jejím ukončení otěhotníte.

Není známo, zda přípravek Ziihera přechází do mateřského mléka. Zeptejte se svého lékaře, zda můžete během léčby přípravkem Ziihera a během 4 měsíců po léčbě kojit, protože to může být pro dítě škodlivé. Lékař posoudí prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost používání tohoto přípravku pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Ziihera můžete pociťovat únavu. Pokud k tomu dojde, neřidte ani neobsluhujte žádné dopravní prostředky nebo stroje.

Přípravek Ziihera obsahuje sodík

Přípravek Ziihera obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Ziihera obsahuje polysorbát 20

Přípravek Ziihera obsahuje 0,63 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,105 mg/ml.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak Vám bude přípravek Ziihera podán

Přípravek Ziihera Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici nebo na klinice.

- Přípravek se podává pomalým kapáním do žíly (nitrožilní infuze) jednou každé dva týdny.
- Množství přípravku, které Vám bude podáno, závisí na Vaší tělesné hmotnosti a vypočítá ho lékař.
- Délka infuze se může u první dávky a pozdějších dávek lišit v závislosti na tom, jak dobře je snášíte.
- Počet infuzí, které Vám budou podány, závisí na tom:
 - jak Vaše onemocnění odpovídá na léčbu,
 - jak dobře snášíte léčbu.
- Před každou infuzí Vám lékař / zdravotní sestra může podat určité léky, které pomohou předejít reakcím spojeným s infuzí. Tyto přípravky mohou obsahovat antihistaminika (přípravky ke snížení alergických reakcí), kortikosteroidy (přípravky k léčbě bolesti a zánětu) a antipyretika (přípravky ke snížení horečky) a budou Vám podány 30–60 minut před podáním infuze.

Pokud zmeškáte návštěvu

Pokud zapomenete nebo zmeškáte návštěvu k podání přípravku Ziihera, co nejdříve si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou domluvte další termín.

Jestliže jste přestal(a) dostávat přípravek Ziihera

Nepřerušujte léčbu tímto přípravkem, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Je důležité, aby Vám byly podány všechny infuze, které Vám doporučil Váš ošetřující tým.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, včetně těch, které nejsou uvedeny v příbalové informaci, sdělte to svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, ihned to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Reakce spojené s infuzí. Reakce mohou být buď lehké, nebo závažnější. Příznaky mohou zahrnovat nevolnost (pocit na zvracení), horečku, zimnici, pocit únavy, bolest hlavy, ztrátu chuti k jídlu, bolest kloubů a svalů a návaly horka.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Snížená ejekční frakce. Tento přípravek může způsobit srdeční problémy, které snižují schopnost srdce pumpovat krev. Příznaky zahrnují pocit dušnosti, kašel, pocit únavy, otoky kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep, náhlý přírůstek tělesné hmotnosti, pocit závratě nebo ztrátu vědomí.

Další nežádoucí účinky

Frekvence a závažnost nežádoucích účinků se mohou lišit podle dávky, která je Vám podávána. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- průjem,
- bolest břicha,
- nevolnost (pocit na zvracení),
- zvracení,
- pocit únavy (slabost),
- snížená chuť k jídlu,
- vyrážka,
- nízké hladiny červených krvinek (anémie), jak ukazují krevní testy,
- abnormální jaterní funkce, jak ukazují krevní testy.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- hrudní příznaky, jako je suchý kašel nebo dušnost (pneumonitida)

Pokud se u Vás po léčbě přípravkem Ziihera vyskytne některý z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře a sdělte mu, že jste léčen(a) přípravkem Ziihera.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ziihera uchovávat

Přípravek Ziihera budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice, kde ste léčen(a). Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky.

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte přípravek Ziihera po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok musí být použit ihned po přípravě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ziihera obsahuje

- Léčivou látkou je zanidatamab.
- Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 300 mg zanidatamabu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička s 6 ml roztoku 50 mg/ml zanidatamabu.
- Dalšími složkami jsou polysorbát 20 (E 432), dinatrium-sukcinát, kyselina jantarová (E 363), sacharóza a voda pro injekci (viz bod 2).

Jak přípravek Ziibera vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ziibera je bílý lyofilizovaný prášek dodávaný ve skleněné injekční lahvičce se zátkou a odtrhovacím víčkem.

Krabička obsahuje 1 nebo 2 injekční lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována 06/2025

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.