

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 300 mg Zanidatamab.

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 50 mg/ml Zanidatamab.

Zanidatamab ist ein humanisierter (IgG1) bispezifischer Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißer lyophilisierter Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziihera als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (*Biliary Tract Cancer*, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden (für biomarkerbasierte Patientenauswahl, siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ziihera muss von einem Arzt verabreicht werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit biliären Karzinomen hat. Es muss von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das über geeignete Ausrüstung zur Reanimation verfügt.

Patientenauswahl

Patienten, die mit Ziihera gegen BTC behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Score von 3+ durch Immunhistochemie (IHC), ermittelt mit einem gemäß dem entsprechenden Verwendungszweck CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikum (IVD). Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Ziihera beträgt 20 mg/kg und wird als intravenöse Infusion alle 2 Wochen (alle 14 Tage) verabreicht, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Infusionsdauer ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Prämedikation

Eine Prämedikation sollte 30 bis 60 Minuten vor jeder Infusion verabreicht werden, um mögliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verhindern. Eine Prämedikation mit einem Corticosteroid, einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung

Die Funktion des linken Ventrikels muss zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden. Die Empfehlungen zu Dosisanpassungen bei einer Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (*Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung

Linksventrikuläre Funktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Absolute Abnahme der LVEF um ≥ 16 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung	<ul style="list-style-type: none">• Unterbrechung der Behandlung für mindestens 4 Wochen.• Wiederholung der LVEF-Beurteilung innerhalb von 4 Wochen.• Wiederaufnahme der Behandlung innerhalb von 4 bis 8 Wochen, wenn die LVEF wieder normale Werte erreicht und die absolute Abnahme ≤ 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert beträgt.• Dauerhafter Abbruch der Behandlung, wenn sich die LVEF nicht mindestens um 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert erholt hat.
	LVEF-Wert unter 50 % und absolute Abnahme von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor der Behandlung	

Dosisanpassungen bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Die Behandlung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion Related Reaction*, IRR) kann eine Reduzierung der Infusionsrate, eine Unterbrechung der Infusion oder ein Absetzen der Ziihera Behandlung erfordern, wie in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 2: Anpassungen von Dosis und Infusionsdauer bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Leicht (Grad 1)	<ul style="list-style-type: none">• Die Infusionsrate um 50 % reduzieren.• Nachfolgende Infusionen sollten mit dieser reduzierten Rate beginnen.• Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.
	Mittelschwer (Grad 2)	<ul style="list-style-type: none">• Die Infusion sofort unterbrechen.• Mit geeigneter Therapie behandeln.• Die Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind.• Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.

	Schwer (Grad 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Die Infusion bei der nächsten geplanten Dosis mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. • Bei wiederkehrenden Symptomen des Grades 3 dauerhaft absetzen.
	Lebensbedrohlich (Grad 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Dauerhaft absetzen.

Dosisanpassungen bei Pneumonitis

Die Behandlung einer Pneumonitis kann ein Absetzen der Therapie mit Ziihera erfordern, wie in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Pneumonitis

Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Bestätigter Grad ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaft absetzen.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient eine Dosis Ziihera versäumt, sollte diese geplante Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Der Verabreichungsplan sollte so angepasst werden, dass zwischen den Dosen ein Abstand von 2 Wochen eingehalten wird.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 30 bis 89 ml/min unter Verwendung des CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung mit oder ohne Dialyse untersucht. Aufgrund der geringen Beteiligung renaler Prozesse an der Clearance von Zanidatamab wird jedoch keine Dosisanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin \leq oberer Normwert (*upper limit of normal*, ULN) und Aspartataminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamtbilirubin zwischen 1 und 1,5-mal ULN und beliebige AST) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $>$ 1,5 bis \leq 3 ULN und beliebige AST) bis schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin $>$ 3 ULN und beliebige AST) untersucht. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse an der Clearance von Zanidatamab wird jedoch keine Dosisanpassung für Patienten mit Leberfunktionsstörung empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Personen

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 18 Jahren wurden nicht in die klinischen Studien einbezogen. Daher ist die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Zanidatamab in dieser Population nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Ziihera wird durch intravenöse Infusion angewendet. Es darf nicht durch intravenöse Druckinjektion oder als schnelle Einzelbolusinjektion angewendet werden.

Die verdünnte Infusionslösung muss eine Endkonzentration von 0,4 bis 6 mg/ml Zanidatamab aufweisen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 4: Empfohlene Infusionsdauer

Dosis	Infusionsdauer
Erste und zweite	120–150 Minuten
Dritte und vierte	90 Minuten, wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden
Nachfolgende	60 Minuten, wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Embryofetale Toxizität, Schwangerschaft und Verhütung

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. In Berichten über andere HER2-gerichtete Antikörper nach der Markteinführung wurde beschrieben, dass die Anwendung während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnion führte, die sich als Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten (siehe Abschnitt 4.6).

Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, während der Anwendung von Ziihera eine Schwangerschaft zu vermeiden. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft auszuschließen.

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Ziihera und für 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Linksventrikuläre Funktionsstörung

Eine Abnahme der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Zanidatamab. Die LVEF sollte vor Beginn der Behandlung mit Ziihera durch ein Echokardiogramm oder eine Radionuklid-Ventrikulographie (*Multigated-Acquisition*, MUGA) und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF innerhalb der normalen Grenzen liegt. Wenn die LVEF abnimmt und sich nicht verbessert hat oder bei der nächsten Untersuchung weiter abgenommen hat, sollte Ziihera gemäß Empfehlung in Tabelle 1 abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit einem LVEF-Wert vor der Behandlung von < 50 %, einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb von 6 Monaten, Troponinwerten, die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder einer klinisch signifikanten Herzerkrankung wie

ventrikulärer Arrhythmie, die eine Therapie erfordert, unkontrollierter Hypertonie oder einer Vorgeschichte von kongestiven Herzversagen (*Congestive Heart Failure*, CHF) untersucht.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Ziihera kann Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion Related Reaction*, IRR) verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Vor jeder Dosis sollte die Prämedikation verabreicht werden, um das Risiko von IRR zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten während der Verabreichung und, falls klinisch angezeigt, nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer IRR überwacht werden. Es sollten geeignete Notfallmedizinische Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung von IRR für den sofortigen Einsatz verfügbar sein, und IRR sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 (siehe Abschnitt 4.2) behandelt werden.

Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, einschließlich Ziihera. Pneumonitis wurde bei 0,4 % von 233 Patienten berichtet, denen Ziihera 20 mg/kg intravenös als Einzelwirkstoff in klinischen Studien verabreicht wurde. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis Grad ≥ 2 sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,63 mg Polysorbat 20 in jeder Durchstechflasche, entsprechend 0,105 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen klinischen Studien zur Bewertung des Potenzials von Zanidatamab für Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Zanidatamab ist ein Antikörper, von dem nicht erwartet wird, dass er Cytochrom-P450-Enzyme beeinflusst. Außerdem ist nicht bekannt, dass Zanidatamab auf Mechanismen abzielt, die mit proinflammatorischen Zytokinen in Zusammenhang stehen, oder auf Mechanismen, die mit proinflammatorischen Zytokinen in Zusammenhang stehen, welche die Pharmakokinetik (PK) gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen könnten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Um eine Schwangerschaft auszuschließen, muss vor dem Beginn der Behandlung mit Ziihera bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab bei Anwendung während der Schwangerschaft zu embryofetalen Schäden führen. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Ziihera und für 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zanidatamab in der Schwangerschaft bei Menschen oder Tieren vor. In Berichten über andere HER2-gerichtete Antikörper nach der Markteinführung wurde beschrieben, dass die Anwendung während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnion führte, die sich als Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des

Neugeborenen manifestierten. Die Anwendung von Ziihera während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Frauen, die Ziihera während der Schwangerschaft oder innerhalb von 4 Monaten vor der Empfängnis erhalten haben, sollten auf Oligohydramnion überwacht werden. Bei Oligohydramnion sollten fetale Untersuchungen durchgeführt werden, die dem Schwangerschaftsalter und den örtlichen Behandlungsstandards entsprechen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanidatamab in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen es auf ein gestilltes Kind oder die Milchproduktion hat.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Ziihera-Therapie für die Frau berücksichtigt werden. Bei dieser Überlegung sollte auch die Auswaschphase von 4 Monaten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Zanidatamab durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zanidatamab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Ermüdung bei der Anwendung von Ziihera berichtet. Daher sollten Patienten angewiesen werden, beim Fahren von Fahrzeugen oder der Bedienung von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die gepoolte Sicherheitspopulation von Ziihera entspricht einer Exposition von 233 Patienten, denen Ziihera 20 mg/kg intravenös als Einzelwirkstoff in zwei einarmigen Studien verabreicht wurde. Von den 233 Patienten, die Ziihera erhielten, waren 39 % 6 Monate oder länger und 17 % länger als ein Jahr exponiert.

In den gepoolten Daten wurden bei 8,2 % der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (1,7 %) und Ermüdung/Fatigue (1,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den gepoolten Daten beobachtet wurden, waren Diarrhö (48,5 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (30,5 %), Ermüdung/Fatigue (26,2 %), Anämie (21,9 %) und Ausschlag (21,5 %).

Die Sicherheit von Ziihera bei erwachsenen Patienten mit BTC (N=87) wurde in der Studie 203 untersucht, einer offenen, multizentrischen Studie mit mehreren Kohorten.

In der Studie 203 (N=87) traten bei 16,1 % der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Diarrhö (2,3 %), Ermüdung/Fatigue (2,3 %) und erhöhte Alaninaminotransferase (2,3 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie 203 (N=87) waren Diarrhö (46 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (33,3 %), Abdominalschmerz (26,4 %), Anämie (25,3 %) und Ermüdung/Fatigue (24,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse aller Art, die bei 233 Patienten festgestellt wurden, denen Ziihera intravenös als Einzelwirkstoff in zwei einarmigen Studien verabreicht wurde.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Patienten, die Ziihera als Monotherapie erhalten, berichtet in der gepoolten Sicherheitspopulation (N=233)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert
Herzkrankungen	Häufig	Auswurfraction verkleinert*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö*
		Abdominalschmerz ^a
		Übelkeit
		Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht*
		Aspartataminotransferase erhöht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Pneumonitis

^a Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz und Schmerzen Oberbauch.

^b Ausschlag umfasst Dermatitis akneiform, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz und Urtikaria.

^c Ermüdung umfasst Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.

* Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in der gepoolten Sicherheitspopulation (N=233)

Diarrhö

Diarrhö wurde bei 48,5 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 5,2 %, Ereignisse des Grades 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 10 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 3 Tage. Die Dosis von Ziihera wurde aufgrund von Diarrhö bei 1,3 % der Patienten reduziert und bei 2,6 % der Patienten beibehalten oder verzögert. Es gab keine Abbrüche der Behandlung aufgrund von Diarrhö.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion Related Reactions, IRR*) wurden bei 30,5 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des

Grades 3 bei Patienten betrug 0,4 %, Ereignisse des Grades 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 1 Tag und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 1 Tag. Die Infusion wurde aufgrund von IRR bei 25,3 % der Patienten unterbrochen und bei 0,4 % der Patienten abgebrochen (siehe Abschnitt 4.4).

Anämie

Anämie wurde bei 21,9 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 9,9 %, 0,4 % für Ereignisse des Grades 4, und es wurden keine Ereignisse des Grades 5 beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 42 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 14 Tage. Bei 0,4 % der Patienten wurde die Infusion von Ziihera angehalten oder verzögert, und es wurden keine weiteren Maßnahmen in Bezug auf Ziihera aufgrund von Anämie ergriffen.

Alaninaminotransferase (ALT) erhöht

ALT-Erhöhung wurde bei 12,4 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 1,7 %, 0,4 % für Ereignisse des Grades 4, und es wurden keine Ereignisse des Grades 5 beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 78 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 16 Tage. Bei 7 Patienten (3 %) wurde die Infusion von Ziihera angehalten oder verzögert, und es wurden keine weiteren Maßnahmen in Bezug auf Ziihera aufgrund von ALT-Erhöhung ergriffen.

Aspartataminotransferase (AST) erhöht

AST-Erhöhung wurde bei 11,6 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 1,3 %, 0,9 % für Ereignisse des Grades 4, und es wurden keine Ereignisse des Grades 5 beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 87 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 15 Tage. Bei 6 Patienten (2,6 %) wurde die Dosis von Ziihera angehalten oder verzögert, und es wurden keine weiteren Maßnahmen in Bezug auf Ziihera aufgrund von AST-Erhöhung ergriffen.

Linksventrikuläre Funktionsstörung (LVEF)

Eine Abnahme der LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die die HER2-Aktivität hemmen, so auch bei Ziihera. Bei 10 Patienten (4,3 %) wurden 12 Ereignisse von verminderter LVEF beobachtet, und eines dieser Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 1,3 %, Ereignisse des Grades 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 171 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 27 Tage. Bei einem Patienten (0,4 %) wurde die Ziihera-Dosis reduziert, bei 5 Patienten (2,1 %) wurde sie angehalten oder verzögert, und bei 2 Patienten (0,9 %) wurde sie abgesetzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Zanidatamab wurde noch nicht bestimmt. In klinischen Studien betrug die höchste getestete Dosis 30 mg/kg. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und bei Bedarf eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD07

Wirkmechanismus

Zanidatamab ist ein dualer, HER2 gerichteter bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig an die extrazellulären Domänen 2 und 4 auf separaten HER2-Monomeren bindet (Bindung in trans). Die Bindung von Zanidatamab an HER2 führt zu einer Internalisierung, die zu einer Reduzierung des Rezeptors auf der Zelloberfläche führt. Zanidatamab induziert komplementabhängige Zytotoxizität (*Complement-Dependent Cytotoxicity*, CDC), antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*, ADCP). Diese Mechanismen führen zu einer Hemmung des Tumorwachstums und zum Absterben der Tumorzellen.

Immunogenität

Die beobachtete Inzidenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Unterschiede in den Testmethoden verhindern aussagekräftige Vergleiche der Inzidenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) in den unten beschriebenen Studien mit der Inzidenz von ADA in anderen Studien.

ADA wurden nur selten nachgewiesen. Zanidatamab wird aufgrund der Bewertung der Risikofaktoren für die Immunogenität und der bisher in den klinischen Studien beobachteten geringen Inzidenz von ADA (1,6 % [3 von 183 auswertbaren Teilnehmern] und 1,2 % [1 von 85 auswertbaren Teilnehmern] in der Studie 101 bzw. Studie 203) als Molekül mit geringem Risiko für die Auslösung einer Immunantwort eingestuft. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, allerdings sind die Daten noch begrenzt.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Beziehung zwischen zeitlich abgestimmten Serumkonzentrationen von Zanidatamab und Δ QTcF-Messungen wurde basierend auf Daten untersucht, die während der Behandlung mit Zanidatamab von Patienten in der Studie 101 gewonnen wurden. Der Datensatz für die C-QT-Analyse enthielt QTcF-Messungen von 179 der in die Studie 101 aufgenommenen 192 Teilnehmer. Zanidatamab hat keine Auswirkung auf das QTc-Intervall, und es wurde kein Zusammenhang zwischen der Zanidatamab-Exposition und Veränderung des QTc-Intervalls festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Ziihera wurde in der Kohorte 1 (N=62) von ZWI-ZW25-203 (Studie 203) untersucht, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Studie an Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem biliären Karzinom, die mindestens eine vorherige gemcitabinhaltige systemische Chemotherapie bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten hatten und bei denen nach der letzten vorherigen Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine Unverträglichkeit gegenüber dieser Therapie auftrat und deren Tumor HER2-positiv getestet wurde (IHC 3+).

Die Patienten erhielten Ziihera alle 2 Wochen in einer Dosis von 20 mg/kg intravenös. Es wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. Die wichtigsten Messgrößen für die Wirksamkeit waren die bestätigte objektive Ansprechrate (*confirmed Objective Response Rate*, cORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DoR), die durch eine unabhängige zentrale Überprüfung (*Independent Central Review*, ICR) gemäß den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1) bestimmt wurden.

Das mediane Alter lag bei 64 Jahren (Spanne: 38 bis 79 Jahre), 47 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter; 55 % waren weiblich; 61 % waren Asiaten, 31 % waren Weiße. Alle Patienten hatten einen

ECOG-Performance-Status (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) von 0 (32 %) oder 1 (68 %) als Ausgangswert.

53 % der Patienten litten an einem Gallenblasenkarzinom, 27 % an einem intrahepatischen Cholangiokarzinom und 19 % an einem extrahepatischen Cholangiokarzinom. 40 % der Patienten hatten bereits mehr als eine vorherige Therapie für metastasierende oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen erhalten. Zu den am häufigsten verabreichten vorherigen Behandlungen, abgesehen von Gemcitabin, gehörten: Cisplatin (76 %), Oxaliplatin (16 %), 5-Fluoruracil (39 %) und PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (26 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit (*Overall Survival*, OS) in der IHC3+-Population betrug 18,1 Monate (95 % KI: 12,2; 22,9). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung in der IHC3+-Population betrug 34,0 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie 203

Wirksamkeitsparameter*	N=62
Bestätigte objektive Ansprechrates (confirmed Objective Response Rate, cORR)	
n	32
% (95 % KI)	51,6 (38,6; 64,5)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	3 (4,8)
Partielles Ansprechen, n (%)	29 (46,8)
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)	N=32
Median †, Monate (95 % KI)	14,9 (7,4; 24,0)

* Beurteilt durch eine unabhängige zentrale Überprüfung

† Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung

LPLV = Letzter Besuch des letzten Patienten (*Last Patient Last Visit*) 11. Juli 2024

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ziihera eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei biliären Karzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die PK von Zanidatamab zeigte eine nichtlineare Kinetik mit einer schnelleren Clearance (CL) bei niedrigen Dosen im Bereich von 5 bis 30 mg/kg. Nach der ersten Dosis stieg der geometrische Mittelwert von Zanidatamab C_{max} dosisproportional mit steigenden Dosen an, während die gesamte systemische Exposition ($AUC_{0-\infty}$) mit steigenden Dosen größer als dosisproportional war. Der geometrische Mittelwert der Akkumulationsindizes basierend auf C_{trough} im Steady-State betrug etwa 2,7 für die Zanidatamab-Dosis von 20 mg/kg einmal alle 2 Wochen. Die beobachtete Zanidatamab-Exposition und die PK-Parameter nach der ersten Verabreichung im ersten Zyklus und im Steady-State, basierend auf dem verfügbaren Stichprobenplan, sind in Tabelle 7 beschrieben.

Die Pharmakokinetik von Zanidatamab nach intravenöser Infusion bei Teilnehmern mit HER2-exprimierenden Krebserkrankungen wurde in einer populationspharmakokinetischen Modellanalyse von 279 Teilnehmern untersucht. Aus der PopPK-Analyse wurde für Teilnehmer mit BTC eine typische CL von 0,0115 l/h, ein typisches zentrales Verteilungsvolumen (V_c) von 3,51 l, ein typisches peripheres Verteilungsvolumen (V_p) von 3,95 l und eine geschätzte $t_{1/2}$ von etwa 21 Tagen vorhergesagt. Basierend auf der geschätzten $t_{1/2}$ würde es etwa 3,5 Monate (d. h. 5 Halbwertszeiten)

dauern, bis nach der Verabreichung mehrerer Dosen von Zanidatamab ein Steady-State erreicht ist.

Tabelle 7: Studie 203: Pharmakokinetische Parameter (geometrischer Mittelwert [prozentualer Variationskoeffizient]) von Zanidatamab nach der ersten Verabreichung von Zanidatamab mit 20 mg/kg Q2W in Zyklus 1 und Steady-State bei BTC-Patienten

Zyklus	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-tau} (Tage*µg/ml)
Zyklus 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Zyklus 4 oder später (Steady-State) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Abkürzungen: AUC_{0-tau} = Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve) während des Dosierungsintervalls; C_{max} = maximale Konzentration; C_{trough} = Talwertkonzentration; Q2W = einmal alle 2 Wochen

Hinweis: Zyklus 1 und Zyklus 4 werden als „erste Dosis“ bzw. „Steady-State“ bezeichnet; diese Begriffe sind austauschbar.

Resorption

Ziihera wird als eine intravenöse Infusion verabreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Zanidatamab in zwei Phasen aus dem Blutkreislauf ausgeschieden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Teilnehmern mit HER2-amplifiziertem BTC ein typisches V_c von 3,51 l und ein typisches V_p von 3,95 l vorhergesagt.

Elimination

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Teilnehmern mit BTC eine typische CL von 0,0115 l/h und eine geschätzte t_{1/2} von etwa 21 Tagen für Zanidatamab vorausgesagt, bei einer Verabreichung im Steady-State von 20 mg/kg alle 2 Wochen.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zanidatamab beobachtet, die auf Alter (24 bis 88 Jahre), Geschlecht, Rasse (weiß, schwarz, asiatisch) und Körpergewicht (35,4 kg bis 128 kg) zurückzuführen sind.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zanidatamab bei leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (eGFR 30 bis 89 ml/min, geschätzt anhand des CKD-EPI) beobachtet. Die Pharmakokinetik von Zanidatamab bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung und terminaler Nierenerkrankung mit oder ohne Hämodialyse ist nicht bekannt. Da monoklonale IgG-Antikörper jedoch nicht primär über die Nieren ausgeschieden werden, ist nicht davon auszugehen, dass eine Veränderung der Nierenfunktion die Zanidatamab-Exposition beeinflusst.

Beeinträchtigung der Leber

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Zanidatamab bei leichter Beeinträchtigung der Leber (Gesamtbilirubin ≤ Obergrenze des Normalwerts (ULN) und AST > ULN oder Gesamtbilirubin zwischen 1 und 1,5-mal ULN und beliebige AST) beobachtet. Die Pharmakokinetik von Zanidatamab bei Patienten mit mäßiger (Gesamtbilirubin > 1,5 bis ≤ 3 ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3 ULN und beliebige AST) ist nicht bekannt. Da monoklonale IgG-Antikörper jedoch nicht primär über die Leber ausgeschieden werden, ist nicht davon auszugehen, dass eine Veränderung der Leberfunktion die Zanidatamab-Exposition beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um das karzinogene Potenzial von Zanidatamab zu bewerten.

Genotoxizität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um das mutagene Potenzial von Zanidatamab zu bewerten.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Zanidatamab wurde in einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen, denen einmal wöchentlich (intravenös) eine Dosis verabreicht wurde, die zu Expositionsspannen von mindestens dem 10-fachen der Exposition bei menschlichen Patienten führte, im Allgemeinen gut vertragen. Bei klinisch relevanter Exposition wurde nicht schwerwiegender, vorübergehender, nicht dosisabhängiger, behandlungsbedingter weicher oder wässriger Stuhl beobachtet. Bei einigen, aber nicht allen Tieren, korrelierte weicher oder wässriger Stuhl mit nicht schwerwiegenden Veränderungen des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (*blood urea nitrogen*, BUN) und der Albumin-Werte im Blut. Ab Tag 22 war BUN im Allgemeinen erhöht (bis zu 45 %) und die Albumin-Werte tendierten zu einer Verringerung (bis zu 12 %) in der Dosierungsphase. Diese Werte waren jedoch nicht dosisabhängig und blieben innerhalb der historischen Kontrollbereiche.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zanidatamab nicht durchgeführt. Es wurde jedoch beobachtet, dass Antikörper, die an HER2 binden, eine schwere embryonale und fetale Toxizität verursachen.

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Zanidatamab durchgeführt. In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen, denen einmal wöchentlich (intravenös) eine Dosis verabreicht wurde, die zu Expositionsspannen von mindestens dem 10-fachen der Exposition bei menschlichen Patienten führten, hatte Zanidatamab keine Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane, wenn man die Organgewichte und die Histopathologie als Bewertungsgrundlage heranzieht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20 (E 432)
Dinatriumsuccinat
Bernsteinsäure (E 363)
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für einen Zeitraum von bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) und bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode zur Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Erfolgt keine unmittelbare Verwendung, unterliegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Anbruch der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) nicht überschreiten.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) und bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Erfolgt keine unmittelbare Verwendung, unterliegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Anbruch der Verantwortung des Anwenders und sollte 12 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten. Diese Aufbewahrungszeiten beginnen ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus Glas des Typs I mit Chlorbutylstopfen und Flip-off-Schutzkappe.

Jede Packung enthält entweder 1 Durchstechflasche oder 2 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ziihera muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert und anschließend mit einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5 % Glukose für Infusionszwecke verdünnt werden.

Bei der Rekonstitution und Verdünnung von Ziihera muss nach aseptischen Verfahren vorgegangen werden.

Rekonstitution

- Die empfohlene Dosis von Ziihera wird anhand des Körpergewichts berechnet, um die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen zu bestimmen.
- Die Durchstechflasche(n) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur annehmen lassen.
- Jede Durchstechflasche mit 5,7 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um eine Konzentration von 50 mg/ml in einem extrahierbaren Volumen von 6 ml zu erhalten.
- Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis zur vollständigen Auflösung. Nicht schütteln. Die Rekonstitution sollte nicht länger als 10 Minuten dauern.
- Die rekonstituierte Durchstechflasche ruhen lassen, damit sich Blasen auflösen können.
- Eine Sichtprüfung der rekonstituierten Lösung auf Partikel und Verfärbungen durchführen. Das rekonstituierte Produkt sollte eine farblose bis hellgelbe, klare bis leicht opaleszierende Lösung sein, die im Wesentlichen frei von Partikeln ist. Die rekonstituierte Durchstechflasche ist zu entsorgen, wenn eine Verfärbung oder Partikel festgestellt werden.

Verdünnung

- Das für die berechnete Dosis erforderliche Volumen aus jeder Durchstechflasche entnehmen.
- Das erforderliche Dosisvolumen langsam in einen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben, der Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 % Glukose für Infusionszwecke enthält. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,4 mg/ml und 6 mg/ml liegen.
- Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Nicht schütteln.
- Die Infusionslösung muss klar und farblos sein und darf keine sichtbaren Partikel enthalten. Wenn Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, muss die Lösung entsorgt werden.
- Die Kompatibilität mit Materialien für die intravenöse Verabreichung und der verdünnten Ziihera-Lösung wurde bei folgenden Materialien nachgewiesen:
 - Infusionsbeutel: Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Ethylvinylacetat (EVA), Polypropylen (PP) und Ethylen-Propylen-Copolymer.
 - Infusionsset: Polyvinylchlorid/Di(2-ethylhexyl)phthalat (PVC/DEHP), Polyurethan (PUR), Polyethylen-beschichtetes (PE-beschichtetes) Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS).
 - Inline-Filter: Polyethersulfon-Filter (PES), Polyvinylidenfluorid-Luftfilter (PVDF).
 - Transfervorrichtungen für geschlossene Systeme: Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Acrylcopolymer, Polycarbonat (PC), Polyisopren (PI), Polyester, Polypropylen (PP), Polytetrafluorethylen (PTFE), Silikon und Edelstahl (SS).

Verabreichung

- Die Verabreichung von Ziihera erfolgt als intravenöse Infusion mit einem 0,2- oder 0,22-Mikron-Filter.
- Ziihera und andere intravenöse Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Beseitigung

Ziihera-Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendete Reste der rekonstituierten Lösung müssen entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juni 2025

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER BEDINGTEN MARKTZULASSUNG**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Wenn die Einreichung eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zusammenfallen, können sie gleichzeitig eingereicht werden.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab bei der Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem biliären Karzinom, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden, zu bestätigen, soll der Hersteller die Ergebnisse der laufenden offenen, randomisierten klinischen Phase-III-Studie JZP598-302 einreichen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab in Kombination mit einer Standardtherapie im Vergleich zu einer alleinigen Standardtherapie bei fortgeschrittenem HER2-positivem biliären Karzinom untersucht wird.	30 September 2029

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zanidatamab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Zanidatamab.

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 6 ml Lösung 50 mg/ml Zanidatamab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Außerdem enthalten: Polysorbat 20 (E 432), Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure (E 363), Saccharose und Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

1 Durchstechflasche

2 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ziihera 300 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Zanidatamab

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ziihera 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Zanidatamab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ziihera und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ziihera beachten?
3. Wie ist Ziihera anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ziihera aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ziihera und wofür wird es angewendet?

Wie wirkt Ziihera?

Ziihera ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Zanidatamab enthält. Zanidatamab ist ein bispezifischer Antikörper, der an ein bestimmtes Protein oder Antigene auf Krebszellen bindet. Er erkennt ein Protein namens humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) und bindet an dieses. HER2 kommt in großen Mengen auf der Oberfläche einiger Krebszellen vor, wo es deren Wachstum stimuliert. Wenn Zanidatamab an HER2 auf Krebszellen bindet, verlangsamt oder stoppt es das Wachstum der Krebszellen und kann sie abtöten.

Wofür wird Ziihera angewendet?

Ziihera wird bei Erwachsenen mit biliärem Karzinom, einer Krebserkrankung der Strukturen, die Gallenflüssigkeit speichern und transportieren, eingesetzt. Es wird verwendet, wenn der Krebs:

- hohe Konzentrationen des HER2-Proteins auf seiner Oberfläche aufweist (auch bekannt als „HER2-positiv“);
- nicht durch einen operativen Eingriff entfernt werden kann (nicht resezierbar) und sich auf benachbarte Gewebe (lokal fortgeschritten) oder andere Körperteile (metastasiert) ausgebreitet hat; und
- nach einer vorherigen Chemotherapie zurückgekehrt ist oder sich verschlimmert hat.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ziihera beachten?

Sie dürfen Ziihera nicht erhalten

- wenn Sie allergisch gegen Zanidatamab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ziihera erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ziihera erhalten, oder während der Behandlung, wenn Sie vor oder während der Behandlung mit Ziihera eines der folgenden Symptome haben:

- Kurzatmigkeit,
- Husten,
- Müdigkeit,
- Schwellung der Knöchel oder Beine,
- unregelmäßiger Herzschlag,
- plötzliche Gewichtszunahme,
- Schwindelgefühl oder
- Verlust des Bewusstseins.

Dies können Symptome einer verminderten Auswurfkraft des linken Ventrikels sein, ein Zustand, bei dem Ihr Herz das Blut nicht mehr gut genug pumpen kann. Ihr Arzt wird Ihre Herzfunktion vor Beginn der Behandlung mit Ziihera überprüfen. Weitere Informationen zu Anzeichen von Herzproblemen, auf die Sie achten sollten, finden Sie in Abschnitt 4 „Schwere Nebenwirkungen“.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Ziihera wird durch einen Tropf in eine Vene (intravenöse Infusion) verabreicht. Es kann zu Reaktionen auf die Infusion kommen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und nach der Infusion bei Bedarf auf Nebenwirkungen überwachen. Wenn bei Ihnen eine schwere Reaktion auftritt, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Ziihera abbrechen. Weitere Informationen zu Infusionsreaktionen, auf die Sie während und nach der Infusion achten sollten, finden Sie in Abschnitt 4 „Schwere Nebenwirkungen“.

Kinder und Jugendliche

Ziihera wird nicht für Kinder oder Jugendliche empfohlen. Es wurde in dieser Altersgruppe nicht getestet.

Anwendung von Ziihera zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Vor Beginn der Behandlung müssen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft planen.

Ziihera kann das ungeborene Kind schädigen. Ihr Arzt wird Sie über die Risiken der Anwendung von Ziihera für Ihr Baby während der Schwangerschaft oder Stillzeit aufklären. Wenn Sie schwanger werden können, sollten Sie während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Ziihera eine wirksame Verhütungsmethode (Geburtenkontrolle) anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie beste Verhütungsmethode. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie während der Behandlung mit Ziihera oder während der 4 Monate nach Beendigung der Behandlung schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Ziihera in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie während der Behandlung mit Ziihera und für 4 Monate nach der Behandlung stillen können, da dies für das Kind schädlich sein kann. Ihr Arzt wird die Vorteile des Stillens für Ihr Kind und die Vorteile der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung von Ziihera können Sie sich müde fühlen. Wenn dies der Fall ist, sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Ziihera enthält Natrium

Ziihera enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis Einheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Ziihera enthält Polysorbat 20 (E 432)

Ziihera enthält 0,63 mg Polysorbat 20 in jeder Durchstechflasche, was 0,105 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist Ziihera anzuwenden?

Ziihera wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in einem Krankenhaus oder einer Klinik verabreicht.

- Es wird einmal alle zwei Wochen durch einen Tropf in eine Vene (intravenöse Infusion) verabreicht.
- Die Menge des Arzneimittels, die Sie erhalten, hängt von Ihrem Gewicht ab und wird von Ihrem Arzt berechnet.
- Die Dauer der Infusion kann bei der ersten Dosis und bei späteren Dosen unterschiedlich sein, je nachdem, wie gut Sie die Infusionen vertragen.
- Die Anzahl der Infusionen, die Sie erhalten, hängt davon ab:
 - wie Ihre Krankheit auf die Behandlung anspricht
 - wie gut Sie die Behandlung vertragen.
- Vor jeder Infusion kann Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal einige Arzneimittel verabreichen, um Infusionsreaktionen zu verhindern. Hierzu können Antihistaminika (Arzneimittel zur Abschwächung allergischer Reaktionen), Corticosteroide (Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen) und Antipyretika (Arzneimittel zur Fiebersenkung) gehören; sie werden Ihnen 30–60 Minuten, bevor Sie die Infusion erhalten, verabreicht.

Wenn Sie einen Termin versäumen

Wenn Sie Ihren Termin für die Verabreichung von Ziihera vergessen oder versäumen, vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Ziihera abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Es ist wichtig, dass Sie alle Infusionen erhalten, die von Ihrem Behandlungsteam empfohlen wurden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, auch wenn diese nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie sofort einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infusionsreaktionen. Die Reaktionen können entweder leicht oder schwerwiegend sein. Zu den Symptomen können Krankheitsgefühl (Übelkeit), Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Hitzeanfälle gehören.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Auswurf fraktioniert. Dieses Arzneimittel kann Herzprobleme verursachen, welche die Fähigkeit Ihres Herzens verringern, Blut zu pumpen. Zu den Symptomen gehören Kurzatmigkeit, Husten, Müdigkeit, Schwellung der Knöchel oder Beine, unregelmäßiger Herzschlag, plötzliche Gewichtszunahme, Schwindelgefühl oder Bewusstlosigkeit.

Sonstige Nebenwirkungen

Die Häufigkeit und der Schweregrad von Nebenwirkungen kann je nach verabreichter Dosis variieren. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Diarrhoe
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)
- Sich krank fühlen (Übelkeit)
- Erbrechen
- Müdigkeit (Ermüdung)
- Appetitmangel
- Ausschlag
- niedrige Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), nachgewiesen in Bluttests
- auffällige Leberfunktion, nachgewiesen in Bluttests

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Symptome im Brustbereich, z. B. trockener Husten oder Atemlosigkeit (Pneumonitis)

Wenn bei Ihnen nach der Behandlung mit Ziihera eine der oben genannten Nebenwirkungen auftritt, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen und ihm mitteilen, dass Sie mit Ziihera behandelt werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ziihera aufzubewahren?

Ziihera wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in der Klinik, in der Sie behandelt werden, aufbewahrt. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen Ziihera nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

- Die verdünnte Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verwendet werden.

Arzneimittel dürfen nicht über das Abwasser entsorgt werden. Ihr Apotheker wird nicht mehr verwendete Arzneimittel entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ziihera enthält

- Der Wirkstoff ist Zanidatamab.
- Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 300 mg Zanidatamab. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 6 ml Lösung 50 mg/ml Zanidatamab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Polysorbat 20 (E 432), Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure (E 363), Saccharose und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie Ziihera aussieht und Inhalt der Packung

Ziihera ist ein weißes lyophilisiertes Pulver, das in einer Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen und Flip-off-Schutzkappe geliefert wird.

Ein Karton enthält 1 oder 2 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im: 06/2025

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.