

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ziihera 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjett wiehed ta' trab fih 300 mg ta' zanidatamab.

Wara r-rikostituzzjoni, kunjett wiehed ikun fih 50 mg/mL ta' zanidatamab.

Zanidatamab huwa antikorp bispeċifiku umanizzat (IgG1) li jiġi prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall- konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Kejk abjad lijofilizzat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ziihera bħala monoterapija hija indikata għat-trattament ta' adulti b'kanċer tal-passaġġ biljari (BTC - biliary tract cancer) pożittiv għall-HER2 (IHC3+) avanzat lokalment li ma jistax jitneħħa jew li hu metastatiku, u li preċedement ġew ittrattati b'mill-inqas linja waħda ta' terapija sistemika (għall-għażla tal-pazjent ibbażata fuq il-bijomarkatur, ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ziihera jrid jinbada minn tabib b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-passaġġ biljari. Dan irid jingħata minn professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa kkwalifikat, b'taġmir ta' rianimazzjoni xieraq disponibbli.

Għażla tal-pazjenti

Pazjenti ttrattati b'Ziihera għal BTC għandu jkollhom status dokumentat tat-tumur pożittiv għall-HER2, definit b'punteġġ ta' 3 + skont l-immunoistokimika (IHC), iavalutat b'apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) bil-marka CE bl-għan mahsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test alternattiv ivalidat.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Ziihera hija ta' 20 mg/kg, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini kull ġimagħtejn (kull 14-il jum) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità li mhix aċċettabbli. Għat-tul ta' żmien tal-infużjoni, ara t-Tabella 4.

Premedikazzjonijiet

Il-premedikazzjoni għandha tingħata bejn 30 u 60 minuta qabel kull infużjoni biex tiġi evitata reazzjoni potenzjali li tista' tkun marbuta ma' infużjoni. Huwa rakkomandat li l-premedikazzjoni tkun tinkludi kortikosteroidi, antistamina, u antipiretiku (ara sezzjoni 4.4).

Modifiki fid-doża għal disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Il-funzjoni ventrikulari tax-xellug trid tiġi vvalutata fil-baseline u f'intervalli regolari matul it-trattament. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar il-modifiki fid-doża f'każ ta' tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF - left ventricular ejection fraction) huma indikati fit-Tabella 1.

Tabella 1. Modifiki fid-doża għal disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug (ara sezzjoni 4.4)	Severità	Modifika tat-trattament
	Tnaqqis assolut ta' ≥ 16 -il punt perċentwali fl-LVEF mil-linja bażi ta' qabel it-trattament	• Waqqaf it-trattament għal mill-inqas 4 ġimgħat. • Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 4 ġimgħat.
	Valur tal-LVEF taħt 50% u tnaqqis assolut ta' ≥ 10 punti perċentwali taħt il-linja bażi ta' qabel it-trattament	• Erga' ibda t-trattament fi żmien 4 sa 8 ġimgħat, jekk l-LVEF tirritorna għal limiti normali u t-tnaqqis assolut ikun ≤ 15-il punt perċentwali mil-linja bażi. • Jekk l-LVEF ma tkunx irkuprat sa 15-il punt perċentwali mil-linja bażi, waqqaf b'mod permanenti.

Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet marbuta ma' infużjoni

L-immanigġjar ta' reazzjoni marbuta ma' infużjoni (IRRs - infusion related reaction) jista' jehtieg rata tal-infużjoni mnaqqsa, interruzzjoni tad-doża, jew twaqqif tat-trattament, kif deskritt fit-Tabella 2.

Tabella 2. Modifiki fid-doża u t-tul tal-infużjoni għal reazzjonijiet marbuta ma' infużjoni

Reazzjonijiet marbuta ma' infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).	Severità	Modifika tat-trattament
	Ħafifa (Grad 1)	• Naqqas ir-rata tal-infużjoni b'50%. • Infużjonijiet sussegwenti għandhom jibdew b'din ir-rata mnaqqsa. • Ir-rata tal-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti tista' tiżdied gradwalment għar-rata ta' qabel is-sintomi, skont kif jiġi tollerat.
	Ħafifa (Grad 2)	• Waqqaf l-infużjoni immedjatament. • Itratta b'terapija adattata. • Kompli l-infużjoni b'50% tar-rata tal-infużjoni preċedenti ladarba s-sintomi jiġu mfejqa. • Ir-rata tal-infużjoni għal infużjonijiet sussegwenti tista' tiżdied gradwalment għar-rata ta' qabel is-sintomi, skont kif jiġi tollerat.
	Severa (Grad 3)	• Waqqaf l-infużjoni immedjatament. • Itratta fil-pront b'terapija addattata. • Kompli l-infużjoni bid-doża skedata li jkun imiss b'50% tar-rata tal-infużjoni preċedenti ladarba s-sintomi jiġu mfejqa. • Waqqaf b'mod permanenti għal sintomi ta' Grad 3 rikorrenti.

	Ta' theddid għall-ħajja (Grad 4)	• Waqqaf l-infużjoni immedjament. • Ittratta fil-pront b'terapija addattata. • Waqqaf b'mod permanenti.
--	----------------------------------	---

Modifiki fid-doża għal pulmonite

L-immaniġġjar tal-pulmonite jista' jeħtieġ twaqqif tat-trattament, kif deskritt fit-Tabella 3.

Tabella 3. Modifiki fid-doża għall-pulmonite

Pulmonite (ara sezzjoni 4.4)	Severità	Modifika tat-trattament
	Grad ikkonfermat ≥ 2	• Waqqaf b'mod permanenti.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż doża ta' Ziihera, id-doża skedata għandha tingħata mill-aktar fis possibbli. L-iskeda tal-ġhoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm intervall ta' ġimagħtejn bejn id-doži.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Mhumiex meħtieġa aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (eGFR 30 sa 89 mL/min stmat bl-użu tas-CKD-EPI). Zanidatamab ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u f'pazjenti b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju, b'dijaliżi jew mingħajrha. Madankollu, minhabba involviment minuri tal-proċessi tal-kliewi fit-tneħħija ta' zanidatamab, mhuwiex rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, billi mhijiex mistennija l-ebda differenza fl-esponiment (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhumiex meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) u AST $>$ ULN jew bilirubina totali bejn 1 u 1.5 x ULN u kwalunkwe AST). Zanidatamab ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (bilirubina totali $>$ 1.5 sa $\leq$ 3 x ULN u kwalunkwe AST) għal sever (bilirubina totali $>$ 3 ULN u kwalunkwe AST). Madankollu, minhabba involviment minuri tal-proċessi tal-kliewi fit-tneħħija ta' zanidatamab mhuwiex rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied, billi mhijiex mistennija l-ebda differenza fl-esponiment (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Mhux meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma kinux inklużi fil-provi kliniċi. B'hekk, is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' zanidatamab ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ziihera għandu jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini. M'għandux jingħata bħala *push* ġol-vini jew bħala injezzjoni *bolus* rapida waħda.

Is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita jrid ikollha konċentrazzjoni finali ta' 0.4 sa 6 mg/mL ta' zanidatamab.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Tabella 4. Tul ta' hin rakkomandat għall-infużjoni

Doża	Tul ta' hin tal-infużjoni
l-Ewwel u t-Tieni	120-150 minuta
it-Tielet u r-Raba'	90 minuta, jekk l-infużjonijiet preċedenti ġew tollerati tajjeb
Sussegwenti	60 minuta, jekk l-infużjonijiet preċedenti ġew tollerati tajjeb

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Tossiċità embrijofetali, tqala u kontraċezzjoni

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' l-azzjoni, zanidatamab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. F'rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' antikorpi oħra diretti lejn HER2, l-użu matul it-tqala rriżulta f'każijiet ta' oligoidramnjozi li timmanifesta bħala ipoplażja pulmonari, anormalitajiet skeletali, u mewt ta' trabi tat-twelid (ara sezzjoni 4.6).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu Ziihera. Għandu jsir test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament biex tiġi eskluża t-tqala.

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodu ta' kontraċettiv effettiv waqt li jkunu qed jirċievu Ziihera u għal 4 xhur wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Ġie rrapportat tnaqqis fl-LVEF bi prodotti mediċinali li jimblokkaw attività ta' HER2, inkluż zanidatamab. L-LVEF għandha tiġi vvalutata qabel ma jinbeda Ziihera permezz ta' ekokardjogramma jew *multigated acquisition* (MUGA) scan u f'intervalli regolari matul it-trattament biex jiġi żgurat li l-LVEF tkun fil-limiti normali. Jekk l-LVEF tonqos u ma titjiebx, jew tkompli tonqos fil-valutazzjoni sussegwenti, Ziihera għandu jitwaqqaf kif inhu rakkomandat fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Zanidatamab ma ġiex studjat f'pazjenti b'valur tal-LVEF ta' < 50% ta' qabel it-trattament; bi storja ta' infart mijokardjali jew angina instabbli fi żmien 6 xhur; b'livelli ta' troponin konsistenti ma' infart mijokardjali, jew b'mard kardjaku klinikament sinifikanti bħal aritmija ventrikulari li jehtieg terapija, bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew bi kwalunkwe storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb li hija sintomatika (CHF - *congestive heart failure*).

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Ziihera tista' tikkawża reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IRRs) (ara sezzjoni 4.8). Il-premedikazzjonijiet għandhom jingħataw qabel kull doża, biex tnaqqas ir-riskju ta' IRRs (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjal u sintomu ta' IRRs waqt li tkun qed tingħata Ziihera u kif huwa indikat klinikament wara t-tlestija tal-infużjoni. Mediċina u apparat xierqa ta' emerġenza għat-trattament tal-IRRs għandhom ikunu disponibbli għal użu immedjat, u l-IRRs għandhom jiġu mmaniġġjati kif huwa rakkomandat fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Pulmonite ġiet irrappurtata bi prodotti mediċinali li jimblukaw l-attività ta' HER2, inkluż Ziihera. Pulmonite ġiet irrappurtata f'0.4% ta' 233 pazjent trattati b'Ziihera 20 mg/kg għol-vini bħala sustanza waħda fi studji kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kwalunkwe sinjal u sintomu ta'

pulmonite. F'każ ta' pulmonite kkonfermata ta' $\text{Grad} \geq 2$, it-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Polysorbate 20

Dan il-prodott mediċinali fih 0.63 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 0.105 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ddedikat li jevalwa l-interazzjoni mediċinali potenzjali ta' zanidatamab. Zanidatamab huwa antikorp li mhuwiex mistenni li jhalli impatt fuq l-enzimi taċ-ċitokrom P450. Minbarra hekk, zanidatamab mhuwiex magħruf li jimmira għal mekkaniżmi relatati ma' ċitokini proinfjammatorji jew kwalunkwe mekkaniżmu relatat ma' ċitokini proinfjammatorji li jistgħu jimpattaw il-PK ta' mediċini konkomitanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu testijiet tat-tqala qabel ma jinbeda Ziihera sabiex tiġi eskluża t-tqala.

Abbażi tal-mekkaniżmu tal-azzjoni, zanidatamab jista' jikkawża ħsara lill-embrijun u lill-fetu meta jingħata waqt it-tqala. Pazjenti nisa għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Ziihera u għal 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

Abbażi tal-mekkaniżmu tal-azzjoni, zanidatamab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Ma hemm l-ebda data tal-bniedem jew tal-annimali dwar l-użu ta' zanidatamab waqt it-tqala. F'rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' antikorpi ohra diretti lejn HER2, l-użu matul it-tqala rriżulta f'każijiet ta' oligoidramnijożi li timmanifesta bħala ipoplażja pulmonari, anormalitajiet skeletali, u mewt ta' trabi tat-twelid. Ziihera mhijiex rakkomandata biex tintuża waqt it-tqala, jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumix jużaw kontraċettivi. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar ir-riskji potenzjali għall-fetu.

Nisa li rċevew Ziihera waqt it-tqala jew fi żmien 4 xhur qabel il-konċepiment għandhom jiġu mmonitorjati għal oligoidramnijożi. Jekk isseħħ oligoidramnijożi, għandu jitwettaq ittestjar tal-fetu li huwa xieraq għaž-żmien tal-ġestazzjoni u li huwa konsistenti mal-istandard lokali tal-kura.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk zanidatamab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, jew x'effett għandu fuq trabi li qegħdin jiġu mreddgħin jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew jekk twaqqafx it-trattament, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament b'Ziihera għall-mara. Din il-kunsiderazzjoni għandha tqis ukoll il-perjodu ta' eliminazzjoni ta' 4 xhur (ara sezzjoni 5.2).

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'zanidatamab.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zanidatamab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Għet irrappurtata għeja bl-użu ta' Ziihera. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew meta joperaw makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-popolazzjoni miġbura għas-sigurtà ta' Ziihera tirrifletti esponiment f'233 pazjent li ngħataw Ziihera 20 mg/kg għol-vini bħala sustanza waħda f'żewġ provi b'fergħa waħda. Fost 233 pazjent li rċewew Ziihera, 39% kienu esposti għal 6 xhur jew iktar, u 17% kienu esposti għal iktar minn sena.

Mid-data miġbura, ġew osservati reazzjonijiet avversi serji fi 8.2% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti kienu dijarea (1.7%) u għeja (1.3%).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni osservati fid-data miġbura kienu dijarea (48.5%), reazzjoni marbuta mal-infuzjoni (30.5%), għeja (26.2%), anemija (21.9%) u raxx (21.5%).

Is-sigurtà ta' Ziihera f'pazjenti adulti b'BTC (N=87) għet evalwata fi Studju 203, prova b'ħafna ċentri (*multicenter*), *open-label* u b'iktar minn koorti wieħed (*multi-cohort*).

Fi Studju 203 (N=87), reazzjonijiet avversi serji seħħew f'16.1% tal-pazjenti. L-iktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti kienu dijarea (2.3%), għeja (2.3%), u żieda fl-alanina aminotransferazi (2.3%).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni fi Studju 203 (N=87) kienu dijarea (46%), reazzjoni marbuta ma' infużjoni (33.3%), ugiġh addominali (26.4%), anemija (25.3%) u għeja (24.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Sakemm mhuwiex spjegat mod ieħor, il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq il-frekwenzi ta' avvenimenti avversi minn kwalunkwe kawża, identifikati f'233 pazjent esposti għal Ziihera f'20 mg/kg mogħti għol-vini bħala sustanza waħda f'żewġ provi b'fergħa waħda.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji huma mnizzla l-ewwel, segwiti minn daww inqas serji.

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi f'pazjenti li rċewew Ziihera bħala monoterapija rrappurtati fil-popolazzjoni miġbura għas-sigurtà (N=233)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fil-qalb	Komuni	Tnaqqis fil-frazzjoni tal-ammont ta' demem mitfugh 'il barra*
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea*
		Ugiġh addominali ^a
		Dardir
		Rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żieda fl-alanina aminotransferazi*

		Żieda fl-aspartate aminotransferazi*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Raxx ^b
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Gheja ^c
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni hafna	Reazzjoni marbuta ma' infużjoni*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Pulmonite

^a Uġiġħ addominali jinkludi wġiġħ addominali u wġiġħ fin-naha ta' fuq tal-addome

^b Raxx jinkludi dermatite li tixbah lill-akne, raxx, raxx bil-hakk, u urtikarja.

^c Gheja tinkludi astenja, gheja u telqa tal-ġisem.

* Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taht

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għall-popolazzjoni migbura għas-sigurtà (N=233)

Dijarea

Id-dijarea ġiet irrappurtata fi 48.5% tal-pazjenti li rċewew Ziihera. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 f'pazjenti kienet 5.2%, l-avvenimenti ta' Grad 4 u ta' Grad 5 ma ġewx osservati. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien ta' 10 ijiem u ż-żmien medjan għall-fejqa kien ta' 3 ijiem. Id-doża ta' Ziihera ġiet imnaqqsa minhabba dijarea f'1.3% tal-pazjenti u kienet miżmuma jew mdewma f'2.6% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda waqfien tat-trattament minhabba d-dijarea.

Reazzjonijiet marbuta ma' infużjoni

Ir-reazzjonijiet marbuta ma' infużjoni (IRRs) ġew irrappurtati fi 30.5% tal-pazjenti li rċewew Ziihera. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 f'pazjenti kienet 0.4%, l-avveniment ta' Grad 4 u ta' Grad 5 ma ġewx osservati. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien ta' jum wiehed u ż-żmien medjan għall-fejqa kien ta' jum wiehed. L-infużjoni ta' Ziihera ġiet interrotta f'25.3% tal-pazjenti u twaqqfet f'0.4% tal-pazjenti minhabba IRRs (ara sezzjoni 4.4).

Anemija

L-anemija ġiet irrappurtata f'21.9% tal-pazjenti li rċewew Ziihera. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 f'pazjenti kienet 9.9%, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 4 kienet 0.4% u ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' Grad 5. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien ta' 42 jum u ż-żmien medjan għall-fejqa kien ta' 14-il jum. L-infużjoni ta' Ziihera kienet miżmuma jew mdewma f'0.4% tal-pazjenti u ma ttiehdet l-ebda azzjoni oħra b'Ziihera minhabba l-anemija.

Żieda fl-ALT

Iż-żieda fl-ALT ġiet irrappurtata f'12.4% tal-pazjenti li rċewew Ziihera. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 f'pazjenti kienet 1.7%, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 4 kienet 0.4% u ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' Grad 5. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien ta' 78 jum u ż-żmien medjan għall-fejqa kien ta' 16-il jum. L-infużjoni ta' Ziihera nżammet jew ddewmet f'7 pazjenti (3%) u ma ttiehdet l-ebda azzjoni oħra b'Ziihera minhabba żieda fl-ALT.

Żieda fl-AST

Iż-żieda fl-AST ġiet irrappurtata f'11.6% tal-pazjenti li rċewew Ziihera. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 f'pazjenti kienet 1.3%, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' Grad 4 kienet 0.9% u ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' Grad 5. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien 87 jum u ż-żmien medjan għall-fejqa kien 15-il jum. Doża ta' Ziihera nżammet jew ddewmet f'6 pazjenti (2.6%) u ma ttiehdet l-ebda azzjoni oħra b'Ziihera minhabba żieda fl-AST.

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Ġie rrappurtat tnaqqis fl-LVEF bi prodotti mediċinali li jimblokkaw attività ta' HER2, inkluż Ziihera. Ġew osservati 12-il avveniment ta' tnaqqis fl-LVEF f'10 pazjenti (4.3%) u wiehed minn dawn l-avvenimenti kien ikkunsidrat serju. L-inċidenza ta' avvenimenti rrappurtati ta' Grad 3 kienet 1.3%, l-avvenimenti ta' Grad 4 jew ta' Grad 5 ma ġewx osservati. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza

kien 171 jum u ż-żmien medjan għall-fejtan kien 27 jum. Id-doża ta' Ziihera tnaqqset f'pazjent wieħed (0.4%), twaqqfet jew iddewmet f'5 pazjenti (2.1%) u twaqqfet f'2 pazjenti (0.9%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima tollerata ta' zanidatamab ma ġietx determinata. Fi studji kliniċi, id-doża massima ttestjata kienet 30 mg/kg. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku adatt jekk meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri ta' HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Riċettur tal-Fattur tat-Tkabbir Epidermali Uman 2), kodiċi ATC: L01FD07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zanidatamab huwa antikorp doppju bispeċifiku mmirat għall-HER2 li jgħaqqad b'mod simultanju dominji ekstraċellulari 2 u 4 fuq monomeri separati ta' HER2 (*binding in trans*). It-tgħaqqid ta' zanidatamab ma' HER2 jirriżulta f'internalizzazzjoni li twassal għal tnaqqis tar-riċettur fuq is-superfiċje taċ-ċellola. Zanidatamab jikkaguna ċitotossicità dipendenti fuq il-komplement (CDC - *complement-dependent cytotoxicity*), ċitotossicità ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) u fagoċitożi ċellulari dipendenti fuq l-antikorp (ADCP - *antibody-dependent cellular phagocytosis*). Dawn il-mekkaniżmi jirriżultaw fl-inibizzjoni tat-tkabbir tat-tumur u fil-mewt taċ-ċelloli tat-tumur.

Immunogeniċità

L-inċidenza osservata ta' antikopri kontra l-mediċina hija dipendenti hafna fuq is-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ. Id-differenzi fil-metodi tal-assaġġ jipprekludu tqabbil sinifikanti dwar l-inċidenza ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADA - *anti-drug antibodies*) fl-istudji deskritti hawn taħt bl-inċidenza ta' ADA fi studji oħra.

Rari ġew identifikati ADA. Zanidatamab huwa kategorizzat bħala molekulu ta' riskju baxx biex jinduċi reazzjoni immuni abbażi tal-valutazzjoni tal-fatturi tar-riskju tal-immunogeniċità u l-inċidenza baxxa ta' ADAs osservati sal-lum fi studji kliniċi (1.6% [3 minn 183 parteċipant li seta' jiġi evalwat] u 1.2% [1 minn 85 parteċipant li seta' jiġi evalwat] fi Studju 101 u Studju 203, rispettivament). Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt tal-ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà, madankollu, id-data għadha limitata.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet ta' zanidatamab fis-serum imqabbla maż-żmien u l-kejl ta' ΔQTcF ġiet evalwata abbażi tad-data miksuba waqt it-trattament b'zanidatamab minn parteċipanti fi Studju 101. Is-sett tad-data tal-analiżi C-QT inkluda kejl ta' QTcF minn 179 mill-192 parteċipant irreġistrati fi Studju 101. Zanidatamab ma għandu l-ebda effett fuq l-intervall QTc u ma kien hemm l-ebda relazzjoni bejn l-esponiment ta' zanidatamab u l-bidla fl-intervall QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Ziihera ġiet evalwata f'Koorti 1 (N=62) ta' ZWI-ZW25-203 (Studju 203), prova b'fergħa waħda *open-label* b'hafna ċentri ta' pazjenti b'kanċer tal-passaġġ biljari lokalment avanzat li ma jistax jitneħħa jew metastatiku li rċevew mill-inqas kors wieħed ta' kimoterapija sistemika li fiha

gemcitabine għal mard avanzat, u li esperjenzaw progressjoni tal-marda wara jew żviluppaw intolleranza għall-iktar terapija riċenti preċedenti, u li t-tumur tagħhom ittestja pożittiv għall-HER2 (IHC 3+).

Il-pazjenti rċewew Ziihera kull ġimagħtejn f' doża ta' 20 mg/kg ġol-vini. Dan ingħata sal-progressjoni tal-marda jew sakemm seħhet tossiċità inaċċettabbli. Il-miżuri ewlenin tar-riżultat tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat (cORR - *confirmed objective response rate*), u t-tul tar-rispons (DoR - *duration of response*), kif determinat minn reviżjoni ċentrali indipendenti (ICR - *independent central review*) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

L-eżta medjana kienet ta' 64 sena (medda: 38 sa 79 sena), 47% tal-pazjenti kellhom 65 sena jew iktar; 55% kienu nisa; 61% kienu Asjatiċi, 31% kienu Bojod. Fil-linja bażi, il-pazjenti kollha kellhom status ta' prestazzjoni skont il-Grupp ta' Onkoloġija tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta' 0 (32%) jew 1 (68%).

Tlieta u hamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom kanċer fil-marrara, 27% kellhom kolangokarċinoma intraepatika, u 19% kellhom kolangokarċinoma ekstraepatika. Erbgħin fil-mija tal-pazjenti kienu rċewew iktar minn linja waħda preċedenti ta' terapija għal mard metastatiku jew avanzat lokalment. L-iktar trattamenti komuni riċevuti preċedement, għajr gemcitabine, kienu jinkludu: cisplatin (76%), oxaliplatin (16%), 5-fluoruracil (39%), u inibitur PD-1 jew PD-L1 (26%). Is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) medjana fil-popolazzjoni tal-IHC3+ kienet 18.1-il xahar (95% CI: 12.2, 22.9). It-tul medjan ta' segwitu għall-istudju fil-popolazzjoni tal-IHC3+ kien ta' 34.0 xahar.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja fi Studju 203

Parametru ta' effikaċja*	N=62
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat (cORR)	
n	32
% (CI ta' 95%)	51.6 (38.6, 64.5)
Rispons komplet, n (%)	3 (4.8)
Rispons parzjali, n (%)	29 (46.8)
Tul ta' żmien tar-rispons (DOR)	N=32
Medjana †, xhur (95% CI)	14.9 (7.4, 24.0)

*Ivvalutat minn reviżjoni ċentrali indipendenti

†Ibbażata fuq stima Kaplan-Meier

LPLV (last patient last visit) = L-aħħar żjara tal-pazjent 11 ta' Lulju 2024

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Ziihera f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tal-passaġġ biljari (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Awtorizzazzjoni kondizzjonali għat-tqegħid fis-suq

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għal mill-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Zanidatamab PK wera kinetika mhux lineari bi tneħħija iktar rapida (CL, *clearance*) f' doži baxxi li jvarjaw minn 5 sa 30 mg/kg. Wara l-ewwel doża, is- C_{max} tal-medja ġeometrika ta' zanidatamab kien proporzjonali għad-doża iktar kemm jiżjeddu d-doži, filwaqt li l-esponiment sistemiku totali ($AUC_{0-\infty}$) kien iktar minn proporzjonali għad-doża iktar kemm jiżjeddu d-doži. L-indiċijiet tal-akkumulazzjoni

tal-medja ġeometrika bbażati fuq C_{trough} fi stat fiss kienu madwar 2.7 għal-livell tad-doża ta' zanidatamab ta' 20 mg/kg kull ġimagħtejn. L-esponiment ta' zanidatamab u l-parametri tal-PK osservati wara l-ewwel għoti fl-ewwel ċiklu u fi stat fiss, abbażi tal-iskema ta' teħid ta' kampjuni disponibbli, huma deskritti fit-Tabella 7.

Il-farmakokinetika ta' zanidatamab wara infużjoni ġol-vini f'parteċipanti b'kanċers li jesprimu HER2 giet evalwata f'analizi tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni minn 279 parteċipant. Mill-analizi tal-PopPK, parteċipanti b'BTC ġew imbassra li jkollhom CL tipika ta' 0.0115 L/h, V_c tipiku ta' 3.51 L, V_p tipiku ta' 3.95 L, u $t_{1/2}$ stmat ta' madwar 21 jum. Abbażi tat- $t_{1/2}$ stmat, wara għoti multipli tad-doża ta' zanidatamab ikunu meħtieġa madwar 3.5 xhur (jiġifieri 5 half-lives) biex jintlaħaq stat fiss.

Tabella 7. Studju 203: Il-parametri farmakokinetiċi (medja ġeometrika [perċentwal tal-koeffiċjent tal-varjazzjoni]) ta' zanidatamab wara l-ewwel għoti ta' zanidatamab b'20 mg/kg Q2W f'ċiklu 1 u stat fiss f'pazjenti b'BTC

Ċiklu	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (jiem*µg/mL)
Ċiklu 1 N=19	455 (16.3)	68.3 (42.9)	2280 (22.7)
Ċiklu 4 jew wara (stat fiss) N=8	600 (22.2)	178 (29.6)	3980 (22.5)

Abbrevjazzjonijiet: $AUC_{0-\tau}$ = żona taħt il-kurva matul l-intervall ta' dożaġġ; C_{max} = konċentrazzjoni massima; C_{trough} = konċentrazzjoni minima; Q2W = darba kull ġimagħtejn

Nota: Ċiklu 1 u Ċiklu 4 huma msemmija "l-ewwel doża" u "stat fiss", rispettivament; dawn it-termini huma interkambjabbli.

Assorbiment

Ziihera jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Distribuzzjoni

Wara dożaġġ ġol-vini, zanidatamab jgħaddi minn eliminazzjoni bifażika miċ-ċirkolazzjoni. Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, parteċipanti b'BTC amplifikat minn HER2 ġew imbassra li jkollhom V_c tipiku ta' 3.51 L u V_p tipiku ta' 3.95 L.

Eliminazzjoni

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, parteċipanti b'BTC kienu mbassra li jkollhom CL tipika ta' 0.0115 L/h u $t_{1/2}$ stmat ta' madwar 21 jum għal zanidatamab mogħti f'20 mg/kg kull ġimagħtejn fi stat fiss.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' zanidatamab abbażi tal-età (24 sa 88 sena), is-sess, ir-razza (Bojod, Suwed u Asjatiċi), u l-piż tal-ġisem (35.4 kg sa 128 kg).

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' zanidatamab abbażi ta' indeboliment hafif u moderat tal-kliewi (eGFR 30 sa 89 mL/min stmat bl-użu tal-CKD-EPI) Il-farmakokinetika ta' zanidatamab f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u b'mard tal-kliewi li jinsab fl-aħħar stadju, b'emodjalisi jew mingħajrha, mhijiex magħrufa. Madankollu, peress li antikorpi monoklonali tal-IgG mhumix primarjament eliminati permezz tal-passaġġi tal-kliewi, bidla fil-funzjoni tal-kliewi mhijiex mistennija li taffettwa l-esponiment għal zanidatamab.

Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' zanidatamab abbażi ta' indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali

$\leq$ limitu massimu tan-normal (ULN) u AST $>$ ULN jew bilirubina totali bejn 1 u 1.5 darba iktar minn ULN u kwalunkwe AST). Il-farmakokinetika ta' zanidatamab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat (bilirubina totali $>$ 1.5 sa $\leq$ 3 ULN u kwalunkwe AST) għal sever (bilirubina totali $>$ 3 ULN u kwalunkwe AST) mhijiex magħrufa. Madankollu, peress li antikorpi monoklonali tal-IgG mhumiex primarjament eliminati permezz tal-passaġġi tal-fwied, bidla fil-funzjoni tal-fwied mhijiex mistennija li taffettwa l-esponiment għal zanidatamab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Karċinoġenicità

Ma twettqux studji għall-evalwazzjoni tal-potenzjal karċinoġeniku ta' zanidatamab.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Ma twettqux studji għall-evalwazzjoni tal-potenzjal mutaġeniku ta' zanidatamab.

Effett tossiku minn doži ripetuti

Zanidatamab kien ġeneralment tollerat tajjeb fi studju ta' 13-il ġimgħa tal-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini *cynomolgus* mogħtija d-doża darba f'ġimgħa (gol-vina) f'liveli tad-doża li jirriżultaw f'marġni tal-esponiment sa mill-inqas 10 darbiet l-esponiment f'pazjenti umani. F'esponiment klinikament rilevanti ġie osservat ippurgar artab jew maħlul relatat mat-trattament mhux dipendenti mid-doża, temporanja, u mhux sever. F'xi animali, iżda mhux f'kollha, ippurgar artab jew maħlul kien korrelat ma' tibdil mhux sever fin-nitroġenu tal-urea fid-demm u livelli ta' albumina fid-demm. Minn Jum 22, nitroġenu tal-urea fid-demm ġeneralment żdied (sa 45%) u l-livelli ta' albumina kellhom it-tendenza li jonqsu (sa 12%) matul il-faži tad-dożaġġ. Madankollu, dawn il-valuri ma kinux relatati mad-doża u baqgħu f'meded storiċi ta' kontroll.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'zanidatamab. Madankollu, ġie osservat li antikorpi li jingħaqdu ma' HER2 jikkawżaw tossicità embrijofetali severa. Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'zanidatamab. Fi studju ta' 13-il ġimgħa tal-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini *cynomolgus* mogħtija doża darba fil-ġimgħa (gol-vini) fl-livelli tad-doża li jirriżultaw f'marġni tal-esponiment sa mill-inqas 10 darbiet l-esponiment f'pazjenti umani, zanidatamab ma kellu l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi maskili u femminili meta ġew evalwati permezz ta' piżijiet tal-organi u istopatoloġija.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 20 (E432)

Disodium succinate

Succinic acid (E363)

Sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjon 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

2 snin.

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita għet murija għal massimu ta' 6 sigħat f'temperatura ambjentali (18 °C sa 24 °C) u sa 24 siegħa 2 °C sa 8 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu tar-rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u ma għandux jaqbeż l-4 sigħat f'temperatura ambjentali (18 °C sa 24 °C) jew fil-frigġ (2 °C sa 8 °C).

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita għet murija sa 24 siegħa f'temperatura ambjentali (18 °C sa 24 °C) u 2 °C sa 8 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u ma għandux jaqbeż it-12-il siegħa f'temperatura ambjentali (18 °C sa 24 °C) jew 24 siegħa fil-frigġ f'2 °C sa 8 °C. Dawn il-ħinijiet tal-ħażna jibdeu mill-ħin tar-rikostituzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I ta' 20 mL b'tapp tal-*chlorobutyl* u għatu li jinqala'.

Kull pakkett fih jew kunjett 1 jew 2 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Ziihera għandu jiġi rikostitwit b' ilma sterili għall-injezzjonijiet u jiġi sussegwentement dilwit b' soluzzjoni ta' *sodium chloride* għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 5% *glucose* għall-infużjoni.

Għandha tintuża teknika aseptika għar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' Ziihera.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża rakkomandata ta' Ziihera bbażata fuq il-piż tal-pazjent biex tiddetermina n-numru ta' kunjetti meħtieġa.
- Nehhi l-kunjett(i) mill-frigġ u ħallihom jilhq u temperatura ambjentali.
- Irrikostitwixxi kull kunjett b' 5.7 mL ta' ilma sterili għall-injezzjonijiet biex tikseb konċentrazzjoni ta' 50 mg/mL f'volum ta' 6 mL li jista' jiġi estratt.
- Dawwar bil-mod il-kunjett sakemm it-taħlita tinħall kompletament. Thawdux. Ir-rikostituzzjoni m'għandhiex iddum iktar minn 10 minuti.
- Ippermetti li l-kunjett rikostitwit joqgħod biex il-bżieġaq jitilqu.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur. Il-prodott rikostitwit għandu jkun soluzzjoni mingħajr kulur sa safra ċara, trasparenti għal kemxejn opalexxenti li hija essenzjalment ħielsa minn frak. Armi l-kunjett rikostitwit jekk tosserva tibdil fil-kulur jew frak.

Dilwizzjoni

- Igbed il-volum mehtieg ghad-doża kkalkulata minn kull kunjett.
- Bil-mod žid il-volum tad-doża mehtieg f'borża tal-infużjoni ta' daqs adatt li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 5% glucose għall-infużjoni. Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.4 mg/mL u 6 mg/mL.
- Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taht fuq bil-mod. Thawwadhiex.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni trid tkun soluzzjoni ċara u minghajr kulur, u minghajr frak viżibbli. Jekk jiġi identifikati frak jew tibdil fil-kulur, is-soluzzjoni trid tintrema.
- Il-kompatibbiltà ma' materjali ta' għoti ġol-vini u soluzzjoni ta' Ziihera dilwita giet muriġja fil-materjali li ġejjin:
 - Borża għal użu ġol-vini: *polyvinyl chloride* (PVC), *polyolefin* (PO), *ethyl vinyl acetate* (EVA), *polypropylene* (PP) u ethylene-propylene copolymer.
 - Settijiet tal-infużjoni: *polyvinyl chloride/ bis (2-ethylhexyl) phthalate* (PVC/DEHP), *polyurethane* (PUR), miksi bil-*polyethylene* (miksi bil-PE) *acrylonitrile-butadiene-styrene* (ABS).
 - Filtru fil-pajp: filtru tas-soluzzjoni ta' *polyethersulfone* (PES), filtru tal-arja ta' *polyvinylidene fluoride* (PVDF).
 - Apparati għal trasferiment bis-sistema magħluqa: *acrylonitrile-butadiene-styrene* (ABS), *acrylic copolymer*, *polycarbonate* (PC), *polyisoprene* (PI), *polyester polypropylene* (PP), *polytetrafluoroethylene* (PTFE), *silicone* u azzar inossidabbli (SS).

Għoti

- Agħti Ziihera bħala infużjoni ġol-vini b'filtru ta' 0.2 jew 0.22 micron.
- Tagħtix Ziihera flimkien ma' prodotti mediċinali ġol-vini ohra fl-istess waqt mill-istess pajp ġol-vini.

Rimi

Il-kunjetti ta' Ziihera qegħdin biex jintużaw għal użu ta' doża waħda biss.

Armi kull porzjon ta' soluzzjoni rikostitwita li ma tintużax.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ġunju 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

06/2025

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI
JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

WuXi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu
Wuxi, 214092, iċ-Ċina

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-

riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk is-sottomissjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' zanidatamab fit-trattament ta' adulti b'kanċer tal-passaġġ biljari pożittiv għall-HER2 avanzat lokalment li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, u li precedentement ġew ittrattati b'mill-inqas linja waħda ta' terapija sistematika, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju kliniku JZP598-302 ta' fażi III <i>open-label</i> , fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali u li għadu għaddej sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' zanidatamab flimkien ma' terapija ta' standard ta' kura kontra terapija ta' standard ta' kura waħedha għall-kanċer tal-passaġġ biljari pożittiv għall-HER2 avanzat.	30 ta' Settembru 2029

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ziihera 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
zanidatamab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed fih 300 mg ta' zanidatamab.

Wara r-rikostituzzjoni, kunjett wiehed ta' soluzzjoni ta' 6 mL ikun fih 50 mg/mL ta' zanidatamab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: polysorbate 20 (E432), disodium succinate, succinic acid (E363), sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

kunjett 1

2 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu għal ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ziihera 300 mg trab għal konċentrat
zanidatamab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu IV wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ziihera 300 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni zanidatamab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ziihera u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ziihera
3. Kif ser tinghata Ziihera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ziihera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ziihera u għalxiex jintuża

Kif jahdem Ziihera

Ziihera huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva zanidatamab. Zanidatamab huwa antikorp bispeċifiku li jaqbad ma' proteina jew antiġeni speċifiċi fuq iċ-ċelluli tal-kanċer. Huwa jagħraf u jaqbad ma' proteina msejja riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2). HER2 jinsab f'ammonti kbar fuq is-superfiċje ta' xi ċelluli tal-kanċer fejn jistimula t-tkabbir tagħhom. Meta zanidatamab jaqbad ma' HER2 fuq iċ-ċelluli tal-kanċer, jnaqqas jew iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru u jista' joqtolhom.

Għalxiex jintuża Ziihera

Ziihera jintuża f'adulti li għandhom kanċer tal-passaġġ biljari, kanċer tal-istrutturi li jaħżnu u jgħorru l-bili. Jintuża meta l-kanċer:

- ikollu livelli għoljin tal-proteina HER2 fil-wiċċ tiegħu (magħruf ukoll bħala "pożittiv għall-HER2");
- ma jistax jitneħħa b'kirurgija u ikun infirex lejn tessuti fil-qrib (avvanzat lokalment) jew lejn partijiet oħra tal-ġisem (metastizzat); u
- ikun irritorna jew qaleb għall-aġar wara trattament preċedenti ta' kimoterapija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ziihera

M'għandekx tinghata Ziihera

- Jekk inti allergiku għal zanidatamab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk ikollok xi dubju dwar jekk intix allergiku, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Ziihera.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ziihera, jew waqt it-trattament, jekk ikollok xi sintomu milli ġejjin qabel jew waqt it-trattament b'Ziihera:

- thossok taqta' nifsek,
- sogħla,
- thossok għajjen(a),
- nefha tal-għekiesi jew tar-riglejn,
- taħbit irregolari tal-qalb,
- zieda f'daqqa fil-piż,
- thossok stordut(a), jew
- tintilef minn sensik.

Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug imnaqqsa, kundizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tippompja d-demmm tajjeb biżżejjed. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk il-funzjoni ta' qalbek qabel ma jibda trattament b'Ziihera. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji serji" għal iktar dettalji dwar sinjali ta' problemi tal-qalb li għandek toqgħod attent għalihom.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Ziihera jingħata permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vini). Jistgħu jseħħu reazzjonijiet għall-infużjonijiet. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorja għal effetti sekondarji matul u wara l-infużjoni tiegħek kif meħtieġ. Jekk ikollok kwalunkwe reazzjoni serja, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Ziihera. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji serji" għal iktar dettalji dwar reazzjonijiet għall-infużjoni li għandek toqgħod attent għalihom matul l-infużjoni u wara.

Tfal u adolexxenti

Ziihera mhux rakkomandat fi tfal jew f'adolexxenti. Dan ma ġiex ittestjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Ziihera

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Qabel tibda t-trattament, trid tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Ziihera jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar ir-riskji li tiehu Ziihera għat-tarbija tiegħek waqt li inti tqila jew waqt li qed tredda'. Jekk inti tista' tinqabad tqila, għandek tuża kontraċettiv effettiv matul it-trattament u għal 4 xhur wara li twaqqaf it-trattament ta' Ziihera. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċettiv għalik. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinqabad tqila matul it-trattament b'Ziihera jew matul l-4 xhur wara li twaqqaf it-trattament.

Mhux magħruf jekk Ziihera jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk tistax tredda' matul it-trattament b'Ziihera u għal 4 xhur wara t-trattament, billi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċju għalik li tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok għajjen(a) wara li tirċievi Ziihera. Jekk jigri dan, issuqx jew tużax xi għodda jew magni.

Ziihera fih is-sodium

Ziihera fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Ziihera fih polysorbate 20

Ziihera fih 0.63 mg ta' *polysorbate 20* f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 0.105 mg/mL. *Polysorbates* jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi allergija magħrufa.

3. Kif ser tinghata Ziihera

Ziihera ser jinghata lilek minn tabib jew infermier fi sptar jew klinika.

- Huwa jinghata permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vini) darba kull ġimagħtejn.
- L-ammont ta' mediċina li tinghata jiddependi mill-piż tiegħek u se jiġi kkalkulat mit-tabib tiegħek.
- It-tul ta' hin tal-infużjoni jista' jvarja għall-ewwel doża u għal doži sussegwenti, skont kemm tittollera tajjeb l-għoti tal-infużjonijiet.
- In-numru ta' infużjonijiet li se tinghata jiddependi minn:
 - kif il-marda tiegħek tirrispondi għat-trattament,
 - kemm tittollera tajjeb it-trattament.
- Qabel kull infużjoni, it-tabib/infermier tiegħek jista' jagħtik xi mediċina biex jgħinek tipprevjeni reazzjonijiet għall-infużjoni. Dawn jistgħu jinkludu antistamini (mediċini li jnaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi), kortikosteroidi (mediċini li jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni) u antipiretiċi (mediċini li jnaqqsu d-deni) u se jinghatawlek 30-60 minuta qabel ma tinghata l-infużjoni.

Jekk titef appuntamenti

Jekk inti tinsa jew titef appuntamenti biex tirċieva Ziihera, aghmel appuntamenti ieħor mat-tabib jew mal-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Jekk tieqaf tinghata Ziihera

Twaqqafx dan it-trattament b'din il-mediċina mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek. Huwa importanti li tinghata l-infużjonijiet kollha li ġejt rakkomandat tiegħu mit-tim tat-trattament tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji, inklużi dawk mhux elenkati f'dan il-fuljett.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Għid lil tabib jew lil infermier immedjatment jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)

- Reazzjonijiet għall-infużjoni. Ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu jew hfief jew iktar severi. Is-sintomi jistgħu jinkludu dardir, deni, dehxieta ta' bard, thossok għajjen(a), uġiġħ ta' ras, telfien ta' aptit, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, u fwawar fil-wieċ.

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fil-frazzjoni tal-ammont ta' demm mitfuġħ 'il barra. Din il-mediċina tista' tikkawża problemi tal-qalb li jnaqqsu l-kapaċità ta' qalbek li tippompja d-demm. Sintomi ta' dan jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, thossok għajjen(a), nefha tal-għekiesi jew tar-riglejn, tahbit irregolari tal-qalb, żieda f'daqqa fil-piż, sturdament, jew tintilef minn sensik.

Effetti sekondarji ohra

Il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji jistgħu jvarjaw skont id-doża li tirċievi. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)

- dijarea
- uġiġħ ta' żaqq (addominali)
- thossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- thossok għajjen(a) (gheja)
- tnaqqis fl-aptit
- raxx
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), kif jidher fit-testijiet tad-demm
- funzjoni anormali tal-fwied, kif jidher fit-testijiet tad-demm

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100 persuna)

- Sintomi fis-sider bħal sogħla xotta jew qtugħ ta' nifs (pulmonite)

Jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq wara trattament b'Ziihera, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih u tgħidlu li qed tiġi ttrattat b'Ziihera.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Ziihera

Ziihera se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika fejn tirċievi t-trattament. It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax Ziihera wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament wara li tiġi ppreparata.

Il-medicini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ. L-ispiżjar tiegħek se jarmi kwalunkwe medicina li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ziihera

- Is-sustanza attiva hi zanidatamab.
- Kunjett wieħed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 300 mg ta' zanidatamab. Wara r-rikostituzzjoni, kunjett wieħed ta' soluzzjoni ta' 6 mL ikun fih 50 mg/mL ta' zanidatamab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma *polysorbate 20* (E432), *disodium succinate*, *succinic acid* (E363), *sucrose*, u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Ziihera u l-kontenut tal-pakkett

Ziihera huwa trab abjad lijo filizzat fornut f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp u għatu li jinqala'.

Kartuna waħda fiha kunjett wieħed jew 2 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor, Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut laħhar f': 06/2025

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser tagħgħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.