

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ziihera 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku zawiera 300 mg zanidatamabu.

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 50 mg/ml zanidatamabu.

Zanidatamab jest humanizowanym (IgG1) bispecyficznym przeciwciałem produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) poprzez zastosowanie technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Biały liofilizat w postaci krążka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ziihera w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim (IHC 3+) rakiem dróg żółciowych (RDŻ), u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego (wybór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Ziihera muszą wdrażać lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z rakiem dróg żółciowych. Produkt leczniczy musi być podawany przez wykwalifikowanych pracowników należących do fachowego personelu medycznego dysponujących odpowiednim sprzętem do resuscytacji.

Kryteria wyboru pacjentów

Pacjenci z RDŻ leczeni produktem Ziihera powinni mieć udokumentowany HER2 dodatni status guza, definiowany jako wynik 3+ w ocenie immunohistochemicznej dokonanej przy użyciu oznakowanego symbolem CE wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* przeznaczonego do tego celu. Jeśli wyrób do diagnostyki *in vitro* z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć alternatywnego, zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Ziibera wynosi 20 mg/kg mc.; produkt podaje się we wlewie dożylnym co dwa tygodnie (co 14 dni) do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Czas trwania wlewu podano w Tabeli 4.

Premedykacja

Premedykację należy podawać 30 do 60 minut przed każdym wlewem produktu leczniczego, aby zapobiec potencjalnym reakcjom związanym z wlewem. Zaleca się, aby premedykacja zawierała kortykosteroid, lek przeciwhistaminowy oraz lek przeciwgorączkowy (patrz punkt 4.4).

Modyfikacje dawki w przypadku zaburzeń czynności lewej komory

Czynność lewej komory musi zostać oceniona w punkcie początkowym, a następnie oceniać ją w regularnych odstępach podczas leczenia. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) podano w Tabeli 1.

Tabela 1. Modyfikacje dawki w przypadku dysfunkcji lewej komory

Zaburzenia czynności lewej komory (patrz punkt 4.4)	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	Bezwzględne obniżenie LVEF o $\geq 16\%$ punktów w porównaniu z punktem początkowym przed rozpoczęciem leczenia	- Przerwać podawanie produktu leczniczego na co najmniej cztery tygodnie. - Powtórnie ocenić LVEF w ciągu czterech tygodni. - Wznović leczenie w ciągu 4–8 tygodni, jeśli wartość LVEF powróci do normy, a bezwzględne obniżenie wynosi $\leq 15\%$ punktów w porównaniu z punktem początkowym. - Jeśli wartość LVEF nie powróciła do zakresu 15% punktów różnicy w porównaniu z punktem początkowym, trwale zaprzestać podawania produktem leczniczym.
	Wartość LVEF poniżej 50% i bezwzględne obniżenie o $\geq 10\%$ punktów poniżej punktu początkowego przed rozpoczęciem leczenia	

Modyfikacje dawki w przypadku reakcji związanych z wlewem

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem może wymagać zmniejszenia prędkości podawania wlewu, przerwania dawkowania lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym zgodnie z opisem w Tabeli 2.

Tabela 2. Modyfikacje dawki i czasu trwania wlewu w przypadku reakcji związanych z wlewem

Reakcje związane z wlewem (patrz punkty 4.4 i 4.8)	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	Łagodne (stopień 1)	- Zmniejszyć szybkość podawania wlewu o 50%. - Kolejne wlewy należy rozpoczynać z tak zmniejszoną prędkością. - Szybkość podawania dalszych wlewów produktu leczniczego można stopniowo zwiększać do takiej, jaka była stosowana przed wystąpieniem objawów, w zależności od tolerancji.
	Umiarkowane (stopień 2)	

		• Wznówić podawanie wlewu z szybkością 50% poprzedniej po ustąpieniu objawów. • Szybkość podawania dalszych wlewów produktu leczniczego można stopniowo zwiększać do takiej, jaka była stosowana przed wystąpieniem objawów, w zależności od tolerancji.
	Ciężkie (stopień 3)	• Natychmiast wstrzymać podawanie wlewu. • Niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie. • Wznówić podawanie wlewu w terminie podania kolejnej planowej dawki z prędkością 50% poprzedniej po ustąpieniu objawów. • W przypadku nawracających objawów stopnia 3 trwale odstawić.
	Zagrażające życiu (stopień 4)	• Natychmiast wstrzymać podawanie wlewu. • Niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie. • Trwale odstawić produkt leczniczy.

Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia płuc

Leczenie zapalenia płuc może wymagać zaprzestania leczenia produktem leczniczym zgodnie z opisem w Tabeli 3.

Tabela 3. Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia płuc

Zapalenie płuc (patrz punkt 4.4)	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	Potwierdzony stopień ≥ 2	• Trwale odstawić produkt leczniczy.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego Ziibera planową dawkę należy podać najszybciej, jak to możliwe. Harmonogram podawania należy dostosować, tak by utrzymywać dwutygodniowe odstępy między dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego (współczynnik eGFR od 30 do 89 ml/min, szacowany przy użyciu wzoru CKD-EPI). Stosowania zanidatamabu nie oceniano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dializowanych i niedializowanych. Jednak ze względu na to, że nerki w niewielkim stopniu biorą udział w eliminacji zanidatamabu z ustroju, nie zaleca się dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie oczekuje się różnicy w ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq$ górnej granicy normy (GGN), a AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita pomiędzy 1 a 1,5 x GGN i dowolne AspAT). Zanidatamabu nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do $\leq$ 3 x GGN i dowolne AspAT) do ciężkiego (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN i dowolne AspAT). Jednak ze względu na to, że wątroba w niewielkim stopniu bierze udział w eliminacji zanidatamabu z ustroju, nie zaleca się

dostosowywania dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami wątroby, ponieważ nie oczekuje się różnicy w ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku poniżej 18 lat nie brały udziału w badaniach klinicznych. Dla tej populacji nie określono zatem bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki zanidatamabu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ziihera podaje się we wlewie dożylnym. Nie wolno go podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim pojedynczym bolusie.

Ostateczne stężenie zanidatamabu w rozcieńczonym roztworze do infuzji musi wynosić od 0,4 do 6 mg/ml.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Tabela 4. Zalecane czasy trwania wlewu

Dawka	Czas trwania wlewu
Pierwsza i druga	120–150 minut
Trzecia i czwarta	90 minut, jeśli poprzednie wlewy były dobrze tolerowane
Późniejsze	60 minut, jeśli poprzednie wlewy były dobrze tolerowane

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Toksyczność dla zarodka i płodu, ciąża oraz antykoncepcja

Ze względu na mechanizm działania zanidatamab podany kobiecie w ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód. Zgodnie z raportami po wprowadzeniu do obrotu innych przeciwciał przeciwko HER2 ich stosowanie podczas ciąży powodowało przypadki małowodzia, z objawami takimi jak hipoplazja płucna, nieprawidłowości w budowie szkieletu oraz zgon noworodka (patrz punkt 4.6).

Należy doradzić pacjentkom unikanie zachodzenia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Ziihera. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy wykonać test ciążowy w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Pacjentki w wieku rozrodczym powinny w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Ziihera oraz przez cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Zabuzenia czynności lewej komory

Zgłaszano obniżenie LVEF przy stosowaniu produktów leczniczych blokujących aktywność HER2, w tym zanidatamabu. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Ziihera należy ocenić LVEF, wykonując echokardiogram lub angiografię bramkową z zastosowaniem radionuklidu (ang. multigated acquisition, MUGA). Ocena LVEF należy także przeprowadzać regularnie podczas

leczenia, aby mieć pewność, że pozostaje w granicach normy. Jeśli dojdzie do obniżenia LVEF i parametr ten nie poprawi się lub ulegnie dalszemu obniżeniu przy kolejnej ocenie, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Ziihera zgodnie z zaleceniem w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Zanidatamab nie był badany u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia wartość LVEF wynosiła < 50%, z zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie w ciągu poprzedzających sześciu miesięcy, z poziomem troponiny wskazującym na zawał mięśnia sercowego lub z klinicznie znaczącymi chorobami serca, takimi jak wymagająca leczenia arytmia komorowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub stwierdzona w wywiadzie objawowa zastoinowa niewydolność serca.

Reakcje związane z wlewem

Produkt leczniczy Ziihera może powodować reakcje związane z wlewem (patrz punkt 4.8). Należy zastosować premedykację przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji związanych z wlewem podczas podawania oraz w zależności od wskazań klinicznych po zakończeniu wlewu. Odpowiednie leki i sprzęt do doraźnego leczenia reakcji związanych z wlewem powinny być dostępne do natychmiastowego użytku; w przypadku reakcji związanych z wlewem należy postępować zgodnie z zaleceniami w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc

Zgłaszano występowanie zapalenia płuc podczas stosowania produktów leczniczych blokujących aktywność HER2 w tym produkcie Ziihera. Zapalenie płuc zgłoszono u 0,4% z 233 pacjentów, którym podawano produkt Ziihera dożylnie w dawce 20 mg/kg mc. w monoterapii podczas badań klinicznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych oraz podmiotowych objawów zapalenia płuc. W przypadku potwierdzenia zapalenia płuc stopnia ≥ 2 należy trwale odstawić produkt leczniczy (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 20

Produkt leczniczy zawiera 0,63 mg polisorbatu 20 w każdej fiole, co odpowiada 0,105 mg/ml. Polisorbat może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji leków z zanidatamabem. Nie oczekuje się wpływu przeciwciała, jakim jest zanidatamab, na enzymy cytochromu P450. Ponadto nieznane jest oddziaływanie zanidatamabu na mechanizmy związane z cytokinami prozapalnymi ani na żadne mechanizmy związane z cytokinami prozapalnymi, które mogą wpływać na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poddane testowi ciążowemu w celu upewnienia się, że pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Ziihera.

Ze względu na mechanizm działania zanidatamab podany w okresie ciąży może wywierać szkodliwe działanie na zarodek i płód. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny w trakcie leczenia produktem

lecniczym Ziihera oraz przez cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Ciąża

Ze względu na mechanizm działania zanidatamab podany kobiecie w ciąży może wywierać szkodliwe działanie na płód. Nie ma danych z badań na ludziach ani na zwierzętach dotyczących stosowania zanidatamabu w okresie ciąży. Zgodnie z raportami po wprowadzeniu na rynek innych przeciwciał przeciwko HER2 ich stosowanie podczas ciąży powodowało przypadki małowodzia, z objawami takimi jak hipoplazja płucna, nieprawidłowości w budowie szkieletu oraz zgon noworodka. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ziihera w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Należy poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Kobiety, które w okresie ciąży lub w ciągu czterech miesięcy przed poczęciem otrzymywały produkt leczniczy Ziihera, należy kontrolować w celu wykrycia małowodzia. W razie wystąpienia małowodzia należy przeprowadzić badania płodu odpowiednie dla wieku ciążowego i zgodne z miejscowym standardem opieki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zanidatamab przenika do mleka ludzkiego, ani jakie ma on działanie na dziecko karmione piersią lub produkcję mleka.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania produktu leczniczego Ziihera dla matki. Należy przy tym również wziąć pod uwagę okres eliminacji leku z ustroju wynoszący cztery miesiące (patrz punkt 5.2).

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zanidatamabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zanidatamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano zmęczenie przy stosowaniu produktu leczniczego Ziihera. Należy zatem doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łączna populacja analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ziihera odzwierciedla ekspozycję 233 pacjentów, którym podawano lek Ziihera 20 mg/kg mc. dożylnie w monoterapii w dwóch badaniach z jedną grupą kontrolną. Wśród 233 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera, 39% było poddawanych ekspozycji przez 6 miesięcy lub dłużej, a 17% przez dłużej niż rok.

Na podstawie zgromadzonych łącznie danych poważne reakcje niepożądanego zaobserwowano u 8,2% pacjentów. Najczęściej występującą reakcją niepożądaną była biegunka (1,7%) oraz zmęczenie (1,3%).

Na podstawie zgromadzonych łącznie danych najczęściej występującą reakcją niepożądaną była biegunka (48,5%), reakcja związana z wlewem (30,5%), zmęczenie (26,2%), niedokrwistość (21,9%) oraz wysypka (21,5%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ziihera u dorosłych pacjentów z RDŻ (N = 87) było oceniane w Badaniu 203, wielośrodkowym, wielokohortowym, prowadzonym metodą otwartej próby.

W Badaniu 203 (N = 87) ciężkie reakcje niepożądane wystąpiły u 16,1% pacjentów. Najczęściej występującymi ciężkimi reakcjami niepożądanymi były biegunka (2,3%), zmęczenie (2,3%) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,3%).

Najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi w Badaniu 203 (N = 87) były biegunka (46%), reakcje związane z wlewem (33,3%), ból w jamie brzusznej (26,4%), niedokrwistość (25,3%) oraz zmęczenie (24,1%).

Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych

Jeśli nie określono inaczej, częstości występowania reakcji niepożądanych oparto na częstościach występowania zdarzeń niepożądanych ze wszystkich przyczyn zidentyfikowanych u 233 pacjentów poddanych ekspozycji na produkt leczniczy Ziibera w dawce 20 mg/kg mc. podawanej dożylnie co dwa tygodnie w monoterapii w dwóch badaniach z jedną grupą kontrolną.

Częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Reakcje niepożądane w każdej grupie częstości zostały przedstawione w kolejności malejącego nasilenia.

Table 5. Reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ziibera w monoterapii w łącznej populacji objętej badaniem oceny bezpieczeństwa (N = 233)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Reakcje niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszona frakcja wyrzutowa*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka*
		Ból w jamie brzusznej ^a
		Nudności
		Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*
		Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie ^c
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Reakcja związana z wlewem*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Zapalenie płuc

^a Ból w jamie brzusznej obejmuje również ból w górnej części jamy brzusznej

^b Wysypka obejmuje również trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę ze świądem oraz pokrzywkę.

^c Zmęczenie obejmuje również astenię oraz złe samopoczucie.

* Patrz „Opis wybranych reakcji niepożądanych” poniżej

Opis wybranych reakcji niepożądanych w łącznej populacji objętej badaniem oceny bezpieczeństwa (N = 233)

Biegunka

Biegunkę zgłaszano ją u 48,5% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3 u pacjentów wynosiła 5,2%; nie odnotowano zdarzeń stopnia 4 ani 5. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 10 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia 3 dni. U 1,3% pacjentów z powodu biegunki zmniejszono dawkę produktu leczniczego Ziihera, a u 2,6% pacjentów opóźniono podanie dawki. Nie było przypadków zaprzestania stosowania produktu leczniczego z powodu biegunki.

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem zgłaszano u 30,5% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera. Częstość występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 wynosiła 0,4%; nie odnotowano zdarzeń stopnia 4 ani 5. Mediana czasu do początku zdarzenia wynosiła 1 dzień, a mediana czasu do ustąpienia wynosiła 1 dzień. U 25,3% pacjentów doszło do przerywania wlewu, a u 0,4% pacjentów do odstawienia leku z powodu reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość

Niedokrwistość zgłaszano u 21,9% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3 wynosiła 9,9%; zdarzeń stopnia 4 wynosiła 0,4% i nie odnotowano zdarzeń stopnia 5. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 42 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia 14 dni. U 0,4% pacjentów wstrzymano lub opóźniono podanie wlewu produktu leczniczego Ziihera; nie podjęto innych działań związanych z produktem leczniczym Ziihera spowodowanych niedokrwistością.

Zwiększona aktywność ALAT

Zwiększoną aktywność ALAT zgłaszano u 12,4% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3 wynosiła 1,7%; zdarzeń stopnia 4 wynosiła 0,4% i nie odnotowano zdarzeń stopnia 5. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 78 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia 16 dni. U 7 pacjentów (3%) opóźniono podanie dawki produktu leczniczego Ziihera; nie podjęto innych działań związanych z produktem leczniczym Ziihera spowodowanych zwiększeniem aktywności ALAT.

Zwiększona aktywność AspAT

Zwiększoną aktywność AspAT zgłaszano u 11,6% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Ziihera. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3 wynosiła 1,3%; zdarzeń stopnia 4 wynosiła 0,9% i nie odnotowano zdarzeń stopnia 5. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 87 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia 15 dni. U 6 pacjentów (2,6%) wstrzymano lub opóźniono podanie dawki produktu leczniczego Ziihera; nie podjęto innych działań związanych z produktem leczniczym Ziihera spowodowanych zwiększeniem aktywności AspAT.

Zaburzenia czynności lewej komory

Zgłaszano obniżenie LVEF przy stosowaniu produktów leczniczych blokujących aktywność HER2, w tym Ziihera. Odnotowano dwanaście zdarzeń obniżenia LVEF u 10 pacjentów (4,3%) i jedno z tych zdarzeń uznano za ciężkie. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3 wynosiła 1,3%; nie odnotowano zdarzeń stopnia 4 ani 5. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia objawów wynosiła 171 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia 27 dni. U 1 pacjenta (0,4%) zmniejszono dawkę produktu Ziihera; u 5 pacjentów (2,1%) wstrzymano lub opóźniono podanie dawki produktu leczniczego; u 2 pacjentów (0,9%) zaprzestano jego stosowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki zanidatamabu. Maksymalną dawką w badaniach klinicznych było 30 mg/kg mc. W przypadku przedawkowania pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji niepożądanych, a w razie konieczności wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (ludzkiego receptora 2 naskórkowego czynnika wzrostu), kod ATC: L01FD07

Mechanizm działania

Zanidatamab to bispecyficzne ukierunkowane na HER2 przeciwciało, które jednocześnie wiąże domeny pozakomórkowe 2 i 4 na oddzielnych monomerach HER2 (wiązanie w konformacji trans). Wiązanie zanidatamabu do HER2 skutkuje internalizacją, prowadzącą do zmniejszenia ilości receptorów na powierzchni komórki. Zanidatamab indukuje cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement-dependent cytotoxicity, CDC), cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciała (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) oraz fagocytozę zależną od przeciwciała (ang. antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP). Mechanizmy te prowadzą do zahamowania wzrostu guza i śmierci komórek guza.

Immunogenność

Obserwowana częstość występowania przeciwciał przeciwciałowych jest wysoce zależna od czułości i swoistości oznaczenia. Różnice pomiędzy metodami oznaczeń wykluczają dokonanie istotnych porównań pomiędzy częstością występowania przeciwciał przeciwciałowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) w niżej opisanych badaniach z częstością występowania ADA w innych badaniach.

ADA były wykrywane rzadko. Zanidatamab skategoryzowano jako cząsteczkę niskiego ryzyka wywołania odpowiedzi immunologicznej na podstawie oceny czynników ryzyka immunogenności oraz małej częstości występowania ADA obserwowanej dotychczas w badaniach klinicznych (odpowiednio w Badaniu 101 i Badaniu 203 1,6% [3 z 183 ocenianych uczestników] i 1,2% [1 z 85 ocenianych uczestników]). Nie zaobserwowano dowodów na wpływ ADA na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania, jednak ilość danych jest wciąż ograniczona.

Wpływ na elektrofizjologię serca

Związek przyczynowy pomiędzy czasem wystąpienia określonego stężenia zanidatamabu w surowicy a pomiarami Δ QTcF oceniano na podstawie danych uzyskanych podczas leczenia zanidatamabem uczestników Badania 101. Zestaw danych do analizy C-QT zawierał pomiary QTcF od 179 z 192 uczestników włączonych do Badania 101. Zanidatamab nie wpływał na długość odcinka QTc i nie stwierdzono związku pomiędzy ekspozycją na zanidatamab a zmianą w długości odcinka QTc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Ziihera oceniano w Kohorcie 1 (N=62) badania ZWI-ZW25-203 (Badanie 203), wieloośrodkowego, otwartego badania z jedną grupą kontrolną z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych. Pacjenci ci zostali uprzednio poddani co najmniej jednemu schematowi chemoterapii ogólnoustrojowej z zastosowaniem gemcytabiny w leczeniu choroby zaawansowanej, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnio zastosowanym wcześniejszym leczeniu lub rozwinęła się nietolerancja na to leczenie, i u których uzyskano dodatni pod kątem HER2 wynik badania guza (IHC 3+).

Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Ziihera co dwa tygodnie dożylnie w dawce 20 mg/kg mc. Produkt leczniczy podawano do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Głównymi miarami oceny skuteczności były potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. confirmed objective response rate, cORR) oraz czas trwania odpowiedzi (DoR) określone w drodze niezależnej oceny w laboratorium centralnym (ang. independent central review, ICR) według kryteriów odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) w wersji 1.1.

Mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: od 38 do 79 lat), 47% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, 55% było płci żeńskiej, 61% było pochodzenia azjatyckiego, 31% było rasy białej. Status sprawności wszystkich pacjentów w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w punkcie początkowym wynosił 0 (32%) lub 1 (68%).

Pięćdziesiąt trzy procent pacjentów miało nowotwór pęcherzyka żółciowego, 27% miało raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, a 19% miało raka przewodów żółciowych pozawątrobowych. Czterdzieści procent pacjentów przeszło więcej niż jedną linię leczenia choroby przerzutowej lub miejscowo zaawansowanej. Najczęściej zastosowane uprzednie terapie inne niż gemcytabina obejmowały: cisplatynę (76%), oksaliplatynę (16%), 5-fluoruracyl (39%) oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1 (26%). Mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) w populacji IHC3+ wynosiła 18,1 miesiąca (95% CI: 12,2, 22,9). Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej w ramach badania w populacji IHC3+ wynosiła 34,0 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w Badaniu 203

Parametr oceny skuteczności*	N=62
Potwierdzony wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (cORR)	
n	32
% (95% CI)	51,6 (38,6, 64,5)
Odpowiedź całkowita, n (%)	3 (4,8)
Odpowiedź częściowa, n (%)	29 (46,8)
Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR)	N=32
Mediana †, w miesiącach (95% CI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Niezależna ocena w laboratorium centralnym

†Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

LPLV = ostatnia wizyta ostatniego pacjenta dn. 11 lipca 2024 r.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ziihera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w celu leczenia raka dróg żółciowych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka zanidatamabu jest nieliniowa; szybszy klirens (ang. clearance, CL) występuje przy mniejszej dawce w zakresie od 5 do 30 mg/kg mc. Po podaniu pierwszej dawki średnia geometryczna C_{max} zanidatamabu była proporcjonalna do dawki wraz z jej zwiększaniem, natomiast łączna ekspozycja ogólnoustrojowa ($AUC_{0-\infty}$) była większa niż proporcjonalna do dawki przy jej

zwiększaniu. Wskaźniki średniej geometrycznej kumulacji w oparciu o C_{trough} w stanie równowagi wynosiły około 2,7 dla dawki 20 mg/kg mc. zanidatamabu co dwa tygodnie. Obserwowaną ekspozycję na zanidatamab oraz jego parametry farmakokinetyczne po pierwszym podaniu w pierwszym cyklu i w stanie równowagi, na podstawie dostępnego schematu próbkowania, opisano w Tabeli 7.

Farmakokinetykę zanidatamabu po wlewie dożylnym u uczestników z nowotworami z ekspresją HER2 oceniono w populacji analizy modelu farmakokinetycznego liczącej 279 uczestników. Na podstawie analizy PopPK prognozowano, że u uczestników z RDŻ typowy CL będzie wynosił 0,0115 l/h, typowa V_c 3,51 l, typowa V_p 3,95 l, a szacowany okres $t_{1/2}$ około 21 dni. Na podstawie szacowanego $t_{1/2}$ osiągnięcie stanu równowagi po wielokrotnym podaniu dawki zanidatamabu trwałoby około 3,5 miesięcy (tj. pięć okresów półtrwania).

Tabela 7. Badanie 203: Właściwości farmakokinetyczne (średnia geometryczna [współczynnik procentowy zmienności]) zanidatamabu po pierwszym podaniu w dawce 20 mg/kg mc. Q2W w cyklu 1 i stan równowagi u pacjentów z RDŻ

Cykl	C_{max} (µg/ml)	C_{trough} (µg/ml)	$AUC_{0-\tau}$ (dni*µg/ml)
Cykl 1 N=19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Cykl 4 lub później (stan równowagi) N=8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Skróty: $AUC_{0-\tau}$ = pole powierzchni pod krzywą pomiędzy dawkami; C_{max} = stężenie maksymalne; C_{trough} = stężenie minimalne; Q2W = raz na 2 tygodnie

Uwaga: Cykl 1 i Cykl 4 określa się odpowiednio jako „pierwsza dawka” i „stan równowagi”; terminy te stosowane są zamiennie.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Ziihera podaje się we wlewie dożylnym.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym zanidatamab eliminowany jest z krwiobiegu dwufazowo. Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji prognozowano, że u uczestników z RDŻ z amplifikacją HER2 typowa V_c będzie wynosić 3,51 l, a typowa V_p 3,95 l.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji prognozowano, że u uczestników z RDŻ dla zanidatamabu podawanego w dawce 20 mg/kg mc. co dwa tygodnie w stanie równowagi typowy CL będzie wynosił 0,0115 l/h, a szacowany okres $t_{1/2}$ około 21 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki dla populacji nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce zanidatamabu w zależności od wieku (od 24 do 88 lat), płci, rasy (biała, czarna, azjatycka) ani masy ciała (od 35,4 do 128 kg).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce zanidatamabu u osób z zaburzeniami czynności nerek od łagodnych do umiarkowanych (eGFR od 30 do 89 ml/min, oszacowane przy użyciu wzoru CKD-EPI). Nie jest znana farmakokinetyka zanidatamabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych i niepoddawanych hemodializie. Jednak ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG nie są w głównej mierze usuwane przez nerki, nie oczekuje się wpływu zmiany w ich czynności na ekspozycję na zanidatamab.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce zanidatamabu u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina

całkowita $\leq$ górnej granicy normy (GGN), a AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita pomiędzy 1 a 1,5 x GGN i dowolne AspAT). Nie jest znana farmakokinetyka zanidatamabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do $\leq$ 3 x GGN i dowolne AspAT) do ciężkiego (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN i dowolne AspAT). Jednak ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG nie są w głównej mierze usuwane przez wątrobę, nie oczekuje się wpływu zmiany w jej czynności na ekspozycję na zanidatamab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczego potencjału zanidatamabu.

Genotoksyczność

Nie prowadzono badań dotyczących mutagennego potencjału zanidatamabu.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Zanidatamab był zasadniczo dobrze tolerowany w ciągu 13-tygodniowego badania dotyczącego toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich, którym podawano (dożylnie) jedną dawkę tygodniowo w wysokości skutkującej marginesem ekspozycji co najmniej 10-krotnie większym niż ekspozycja u ludzi. Przy klinicznie znaczącej ekspozycji odnotowano nieciężkie, przejściowe, niezależne od dawki, związane z leczeniem luźne lub wodniste stolce. U niektórych, ale nie wszystkich, zwierząt luźne lub wodniste stolce korelowały z nieciężkimi zmianami stężenia azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) i stężeniem albuminy we krwi. Począwszy od dnia 22 stężenie BUN ogólnie rosło (aż do 45%), podczas gdy stężenie albuminy pozostawało obniżone (do 12%) przez fazę dawkowania. Jednak wartości nie były zależne od dawki i mieściły się w historycznych zakresach kontrolnych.

Toksyczny wpływ na rozwój płodu i rozrodczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu zanidatamabu na rozrodczość ani na rozwój płodu. Zaobserwowano jednak, że przeciwciała wiążące się z HER2 powodują ciężką toksyczność dla zarodka i płodu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu zanidatamabu na płodność. W ciągu 13-tygodniowego badania dotyczącego toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawańskich, którym podawano (dożylnie) jedną dawkę tygodniowo w wysokości skutkującej marginesem ekspozycji co najmniej 10-krotnie większym niż ekspozycja u ludzi zanidatamab, zgodnie z oceną masy narządów oraz histopatologiczną, nie miał wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 20 (E432)

Disodu bursztynian

Kwas bursztynowy (E363)

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

Rekonstruowany roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rekonstruowanego roztworu do 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (od 18°C do 24°C) oraz do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rekonstrukcji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia drobnoustrojami, rekonstruowany roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czasy i warunki przechowywania odpowiada użytkownik; nie należy przekraczać 4 godzin w temperaturze pokojowej (od 18°C do 24°C) lub w lodówce (od 2°C do 8°C).

Rozcieńczony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu przez czas do 24 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej (od 18°C do 24°C) oraz od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik; nie należy przekraczać 12 godzin w temperaturze pokojowej (od 18°C do 24°C) lub 24 godzin w lodówce (od 2°C do 8°C). Ten czas przechowywania liczy się od momentu rekonstrukcji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml fiolka szklana typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej i zdejmowanym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera albo 1 fiolkę, albo 2 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ziihera należy rekonstruować przy użyciu jałowej wody do wstrzykiwań, a następnie rozcieńczać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% glukozą do wlewów.

Do rekonstrukcji i rozcieńczania produktu leczniczego Ziihera należy stosować technikę aseptyczną.

Rekonstrukcja

- Obliczyć zalecaną dawkę produktu leczniczego Ziihera na podstawie masy ciała pacjenta w celu określenia liczby potrzebnych fiolek.
- Wyjąć fiołki z lodówki i poczekać, aż osiągną temperaturę pokojową.
- Rekonstruować zawartość każdej fiołki przy użyciu 5,7 ml jałowej wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia 50 mg/ml w możliwej do pobrania objętości 6 ml.
- Delikatnie obracać fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać. Rekonstrukcja nie powinna zająć więcej niż 10 minut.

- Odczekać, aż rekonstruowana zawartość fiolki osiadzie, aby bąbelki rozproszyły się.
- Sprawdzić wzrokowo czy rekonstruowany roztwór nie zawiera cząstek stałych i przebarwień. Rekonstruowany produkt powinien być bezbarwny do lekko żółtego, przejrzysty do lekko opalizującego i zasadniczo wolny od cząstek. Jeśli widoczne jest przebarwienie lub cząstki stałe, wyrzucić rekonstruowaną fiolkę.

Rozcieńczanie

- Pobrać potrzebną objętość do wyliczonej dawki z każdej fiolki.
- Powoli dodawać potrzebną objętość dawki do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% glukozę do wlewu. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 6 mg/ml.
- Wymieszać rozcieńczony roztwór poprzez delikatne odwracanie. Nie wstrząsać.
- Roztwór do infuzji musi mieć postać przejrzystego, bezbarwnego roztworu bez widocznych cząstek. Jeśli widoczne są cząstki stałe lub przebarwienie, roztwór należy wyrzucić.
- Zgodność materiałów do podania dożylnego z rozcieńczonym roztworem produktu leczniczego Ziihera wykazano dla następujących materiałów:
 - Worek do podania dożylnego: poli(chlorek winylu) (PVC), poliolefiny (PO), poli(etyleno-octan winylu) (EVA), polipropylen (PP) oraz kopolimer etylenowo-propylenowy.
 - Zestawy do wlewów: poli(chlorek winylu) / ftalan di(2-etyloheksylu) (PVC/DEHP), poliuretan (PUR), terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS) z powłoką polietylenową (PE-lined).
 - Filtry wewnętrzne: filtr do roztworów z polieterosulfonu (PES), filtr powietrza z poli(fluorku winylidenu) (PVDF).
 - Wyroby do podawania leków w systemie zamkniętym: terpolimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS), kopolimer kwasu akrylowego, poliwęglan (PC), poliizopren (PI), poliester, polipropylen (PP), politetrafluoroetylen (PTFE), silikon i stal nierdzewna (SS).

Podawanie leku

- Produkt leczniczy Ziihera podaje się w postaci wlewu dożylnego z filtrem 0,2 lub 0,22 mikrona.
- Nie należy podawać jednocześnie Ziihera i innych dożylnych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.

Usuwanie

Fiolki produktu leczniczego Ziihera są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wyrzucić niewykorzystaną pozostałość rekonstruowanego roztworu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1931/001

EU/1/25/1931/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 czerwca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zanidatamabu w leczeniu osób dorosłych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2 dodatnim rakiem dróg żółciowych, u których wcześniej stosowano co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki trwającego randomizowanego badania klinicznego fazy III, prowadzonego metodą otwartej próby JZP598-302 w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zanidatamabu w połączeniu z terapią standardową w porównaniu do terapii standardowej w leczeniu zaawansowanego, HER2 dodatniego raka dróg żółciowych.	30 września 2029

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ziihera 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
zanidatamab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jedna fiolka zawiera 300 mg zanidatamabu.

Po rekonstytucji jedna fiolka 6 ml roztworu zawiera 50 mg/ml zanidatamabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: polisorbat 20 (E432), disodu bursztynian, kwas bursztynowy (E363), sacharozę i wodę do wstrzykiwań. W celu uzyskania dokładniejszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

1 fiolka

2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Ziihera 300 mg proszek do sporządzania koncentratu
zanidatamab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ziihera 300 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zanidatamab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ziihera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ziihera
3. Jak stosować lek Ziihera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ziihera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ziihera i w jakim celu się go stosuje

Jak działa lek Ziihera

Ziihera to lek, który zawiera substancję czynną zwaną zanidatamabem. Zanidatamab jest bispecyficznym przeciwciałem wiążącym się z określonymi białkami lub antygenami na komórkach nowotworowych. Rozpoznaje on i wiąże się z białkiem zwanym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2). HER2 występuje w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek nowotworowych, gdzie stymuluje ich wzrost. Gdy zanidatamab wiąże się z HER2 na komórkach nowotworowych, spowolnia lub zatrzymuje wzrost komórek nowotworowych oraz może je zabić.

W jakim celu stosuje się lek Ziihera

Lek Ziihera jest stosowany u dorosłych pacjentów chorujących na „raka dróg żółciowych” — rodzaj raka struktur, które gromadzą i przechowują żółć. Lek stosuje się, gdy:

- występuje duże stężenie białka HER2 na powierzchni nowotworu (inna nazwa choroby to „HER2 dodatni”);
- nie można usunąć nowotworu na drodze chirurgicznej (tj. nowotwór jest nieresekcyjny) oraz nowotwór rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek (postać miejscowo zaawansowana) lub innych części ciała (przerzuty) oraz
- doszło do nawrotu nowotworu lub zaostrzenia po wcześniejszej chemoterapii.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ziihera

Kiedy nie stosować leku Ziihera

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zanidatamab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości, czy pacjent ma uczulenie, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem leku Ziihera.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem lub w trakcie przyjmowania leku Ziihera należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia następujących objawów przed zastosowaniem lub podczas stosowania leku Ziihera:

- duszność;
- kaszel;
- uczucie zmęczenia;
- opuchlizna kostek lub nóg;
- nieregularne bicie serca;
- nagły przyrost masy ciała;
- zawroty głowy lub
- utrata przytomności.

Mogą to być objawy obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory, czyli stanu, w którym serce nie jest w stanie wystarczająco dobrze pompować krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Ziihera lekarz sprawdzi czynność serca. Więcej informacji na temat objawów dotyczących problemów dotyczących serca można znaleźć w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Reakcje na wlew

Lek Ziihera podaje się kroplówką do żyły (we wlewie dożylnym). Mogą wystąpić reakcje na wlew. W razie konieczności lekarz lub pielęgniarka będą obserwować czy u pacjenta nie występują działania niepożądane w trakcie wlewu i po jego zakończeniu. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji lekarz może zakończyć podawanie leku Ziihera. Więcej informacji na temat reakcji na wlew w trakcie wlewu i po jego zakończeniu można znaleźć w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Ziihera u dzieci i młodzieży. Nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

Lek Ziihera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Lek Ziihera może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku dla dziecka związanym z przyjmowaniem leku Ziihera w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jeśli pacjentka jest w stanie zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną antykoncepcję (środki kontroli urodzeń) podczas leczenia i przez cztery miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Ziihera. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najskuteczniejszej metody antykoncepcji. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Ziihera lub w ciągu czterech miesięcy po zakończeniu leczenia.

Nie wiadomo, czy lek Ziihera przenika do mleka ludzkiego. Należy zapytać lekarza, czy można karmić piersią podczas stosowania leku Ziihera i przez cztery miesiące po zakończeniu leczenia, ponieważ lek może wywierać szkodliwe działanie na rozwój dziecka. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z przyjmowania tego leku dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zażyciu leku Ziihera może wystąpić uczucie zmęczenia. W takim wypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi ani maszyn.

Lek Ziihera zawiera sól

Lek Ziihera zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Ziihera zawiera polisorbát 20

Lek Ziihera zawiera 0,63 mg polisorbátu 20 w każdej fiołce, co odpowiada 0,105 mg/ml.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Ziihera

Lek Ziihera będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub w ośrodku.

- Podaje się go kroplówką do żyły (we wlewie dożylnym) raz na dwa tygodnie.
- Ilość podawanego leku zależy od masy ciała i zostanie obliczona przez lekarza.
- Czas trwania wlewu może różnić się w przypadku pierwszej dawki i późniejszych dawek w zależności od tego, jak dobrze pacjent toleruje wlewy.
- Liczba podawanych wlewów zależy od:
 - odpowiedzi choroby na leczenie,
 - tolerancji leczenia.
- Przed każdym wlewem lekarz/pielęgniarka może podać leki zapobiegające reakcjom na wlewy. Mogą to być leki przeciwhistaminowe (leki, które zmniejszają reakcje alergiczne), kortykosteroidy (leki przeciwbólowe i przeciwzapalne) oraz leki przeciwgorączkowe (zmniejszające gorączkę), które zostaną podane 30-60 minut przed podaniem leku Ziihera.

W przypadku pominięcia wizyty

W przypadku zapomnienia o wizycie lub spóźnienia się w celu otrzymania leku Ziihera należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę u lekarza lub pielęgniarki.

Przerwanie przyjmowania leku Ziihera

Nie przerywać przyjmowania tego leku bez konsultacji z lekarzem. Pacjent musi otrzymać wszystkie wlewy zalecone przez zespół medyczny.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę w razie wystąpienia następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- Reakcje na wlew. Reakcje mogą być łagodne lub cięższe. Objawy mogą obejmować nudności, gorączkę, dreszcze, uczucie zmęczenia, ból głowy, utratę apetytu, bóle stawów i mięśni oraz uderzenia gorąca.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- Zmniejszona frakcja wyrzutowa. Ten lek może powodować problemy dotyczące serca, które zmniejszają zdolność serca do pompowania krwi. Do objawów tego stanu należą: uczucie duszności, kaszel, uczucie zmęczenia, opuchliznę kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagły przyrost masy ciała, zawroty głowy lub utratę przytomności.

Inne działania niepożądane

Częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od przyjmowanej dawki. Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- biegunka;
- ból brzucha (ból w jamie brzusznej);
- nudności;
- wymioty;
- uczucie zmęczenia;
- zmniejszony apetyt;
- wysypka;
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość) stwierdzona w badaniach krwi;
- nieprawidłowe wyniki czynności wątroby stwierdzone w badaniach krwi.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- objawy w obrębie klatki piersiowej, takie jak suchy kaszel lub duszność (zapalenie płuc)

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wyżej wymienionych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Ziibera należy natychmiast porozmawiać z lekarzem i powiedzieć mu, że pacjent jest leczony lekiem Ziibera.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ziibera

Lek Ziibera będzie przechowywany przez pracowników należących do fachowego personelu medycznego w szpitalu lub w ośrodku, w którym pacjent otrzymuje leczenie. Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Ziibera po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
- Rozcieńczony roztwór należy zużyć niezwłocznie po przygotowaniu.

Leków nie wolno wyrzucać do kanalizacji. Farmaceuta wyrzuci leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ziibera

- Substancją czynną leku jest zanidatamab.
- Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 300 mg zanidatamabu. Po rekonstytucji jedna fiolka 6 ml roztworu zawiera 50 mg/ml zanidatamabu.

- Pozostałe składniki to polisorbat 20 (E432), disodu bursztynian, kwas bursztynowy (E363), sacharoza i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Ziihera i co zawiera opakowanie

Lek Ziihera to biały liofilizowany proszek dostarczany w szklanej fiolce z korkiem i zdejmowanym wieczkiem.

Jedno opakowanie zawiera jedną lub dwie fiołki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2025

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.