

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ziihera 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver innehåller 300 mg zanidatamab.

Efter beredning innehåller en injektionsflaska 50 mg/ml zanidatamab.

Zanidatamab är en humaniserad (IgG1-)bispecifik antikropp framställd i celler från äggstockar (CHO-celler) från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit frystorkad kaka.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziihera som monoterapi är avsett för behandling av vuxna med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad HER2-positiv (IHC3+) gallvägscancer som tidigare behandlats med minst en systemisk behandling i en tidigare linje (för biomarkörbaserat patienturval, se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Ziihera måste sättas in av en läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med gallvägscancer. Läkemedlet måste administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal, med lämplig utrustning för återupplivning tillgänglig.

Val av patienter

Patienter som behandlas med Ziihera för gallvägscancer ska ha dokumenterad HER2-positiv tumörstatus, definierad som 3+ med immunhistokemi (IHC) efter bedömning med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) med motsvarande avsett ändamål. Om det inte finns någon CE-märkt IVD-produkt tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas.

Dosering

Rekommenderad dos av Ziihera är 20 mg/kg, administrerat som en intravenös infusion varannan vecka (var 14:e dag) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Se tabell 4 för infusionens duration.

Premedicinering

Premedicinering ska administreras 30 till 60 minuter före varje infusion för att förhindra potentiella infusionsrelaterade reaktioner. Det rekommenderas att premedicineringen innehåller en kortikosteroid, en antihistamin och ett antipyretikum (se avsnitt 4.4).

Dosändringar för vänster hjärtkammardysfunktion

Vänsterkammarfunktionen ska utvärderas vid baslinjen och med regelbundna intervaller under behandlingen. Rekommendationerna för dosändring i händelse av minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) anges i tabell 1.

Tabell 1. Dosändringar för vänster hjärtkammardysfunktion

Vänster hjärtkammardysfunktion (se avsnitt 4.4)	Allvarlighetsgrad	Behandlingsändring
	Absolut minskning av LVEF på ≥ 16 procentenheter jämfört med baslinjen före behandling	• Gör uppehåll med behandlingen i minst 4 veckor. • Gör en ny LVEF-bedömning inom 4 veckor.
	LVEF-värde under 50 % och absolut minskning på ≥ 10 procentenheter jämfört med baslinjen före behandling	• Återuppta behandlingen inom 4 till 8 veckor om LVEF återgår till normala gränser och den absoluta minskningen är ≤ 15 procentenheter jämfört med baslinjen. • Om LVEF inte har återgått till inom 15 procentenheter jämfört med baslinjen, ska behandlingen sättas ut permanent.

Dosändringar för infusionsrelaterade reaktioner

Hantering av infusionsrelaterade reaktioner (IRR) kan kräva minskad infusionshastighet, dosavbrott eller utsättning av behandlingen enligt beskrivningen i tabell 2.

Tabell 2. Dosändringar och ändringar av infusionsduration för infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8)	Allvarlighetsgrad	Behandlingsändring
	Lindrig (grad 1)	- Minska infusionshastigheten med 50 %. - Efterföljande infusioner ska startas med denna lägre hastighet. - Infusionshastigheten för efterföljande infusioner kan ökas gradvis till hastigheten som användes innan symtomen uppträdde, och som tolereras av patienten.
Måttlig (grad 2)		- Avbryt infusionen omedelbart. - Sätt in lämplig behandling. - Återuppta infusionen med en infusionshastighet som är 50 % lägre än den föregående när symtomen har försvunnit. - Infusionshastigheten för efterföljande infusioner kan ökas gradvis till hastigheten som användes innan symtomen uppträdde, och som tolereras av patienten.

	Allvarlig (grad 3)	• Avbryt infusionen omedelbart. • Sätt omedelbart in lämplig behandling. • Återuppta infusionen vid nästa schemalagda dos med en infusionshastighet som är 50 % lägre än den föregående när symtomen har försvunnit. • Sätt ut permanent vid återkommande symtom av grad 3.
	Livshotande (grad 4)	• Avbryt infusionen omedelbart. • Sätt omedelbart in lämplig behandling. • Sätt ut permanent.

Dosändringar för pneumonit

Behandling av pneumonit kan kräva utsättning av behandlingen enligt beskrivningen i tabell 3.

Tabell 3. Dosändringar för pneumonit

Pneumonit (se avsnitt 4.4)	Allvarlighetsgrad	Behandlingsändring
	Bekräftad grad ≥ 2	• Sätt ut permanent.

Missad dos

Om en patient missar en dos av Ziihera ska den schemalagda dosen administreras så snart som möjligt. Administreringsschemat ska justeras för att bibehålla ett 2-veckorsintervall mellan doserna.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till 89 ml/min beräknat med CKD-EPI). Zanidatamab har inte utvärderats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller hos patienter med njursjukdom i slutstadiet med eller utan dialys. Då njurrelaterade processer endast är ringa involverade vid clearance av zanidatamab rekommenderas dock ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom det inte finns någon förväntad skillnad i exponeringen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $\leq$ övre normalgränsen (ULN) och ASAT $>$ ULN eller totalt bilirubin på mellan 1 och 1,5 gånger ULN oavsett ASAT). Zanidatamab har inte utvärderats hos patienter med måttligt (totalt bilirubin $> 1,5$ till ≤ 3 ULN oavsett ASAT) till allvarligt (totalt bilirubin > 3 ULN oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion. Då leverrelaterade processer endast är ringa involverade vid clearance av zanidatamab rekommenderas dock ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion eftersom det inte finns någon förväntad skillnad i exponeringen (se avsnitt 5.2).

Äldre population

Det krävs ingen dosjustering för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Barn under 18 år ingick inte i de kliniska prövningarna. Säkerhet, effekt och farmakokinetik för zanidatamab har därmed inte fastställts för denna population.

Administreringssätt

Ziihera administreras som en intravenös infusion. Det får inte administreras som en intravenös push-injektion eller som en snabb, enkel bolusinjektion.

Den utspädda infusionslösningen ska ha en slutlig koncentration på 0,4 till 6 mg/ml zanidatamab.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Tabell 4. Rekommenderade infusionsdurationer

Dos	Infusionsduration
Första och andra	120–150 minuter
Tredje och fjärde	90 minuter, om föregående infusioner tolererades väl
Efterföljande	60 minuter, om föregående infusioner tolererades väl

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Embryofetal toxicitet, graviditet och preventivmetod

Baserat på verkningsmekanismen kan zanidatamab orsaka skada på fostret när det administreras till en gravid kvinna. I rapporter som inkommit efter marknadsintroduktionen av andra HER2-riktade antikroppar resulterade användning under graviditet i fall av oligohydramnios som yttrar sig som lunghypoplasi, skeletala avvikelser och neonatalt dödsfall (se avsnitt 4.6).

Patienter ska rekommenderas att undvika att bli gravida under tiden som de får Ziihera. Ett graviditetstest ska tas innan behandling initieras, i syfte att utesluta graviditet.

Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under tiden som de behandlas med Ziihera och i 4 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Vänster hjärtkammardysfunktion

Minskningar av LVEF har rapporterats i samband med läkemedel som blockerar HER2-aktivitet, däribland zanidatamab. Innan Ziihera sätts in ska LVEF utvärderas via ekokardiogram eller MUGA-skanning (Multigated Acquisition) och sedan vid regelbundna intervaller under behandlingen för att säkerställa att LVEF är inom normala gränser. Om LVEF sjunker och inte har förbättrats, eller har sjunkit ytterligare vid den efterföljande utvärderingen, ska Ziihera sättas ut enligt rekommendationen i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Zanidatamab har inte studerats hos patienter med ett LVEF-värde på < 50 % före behandlingen, hjärtinfarkt eller instabil angina i anamnesen inom de 6 senaste månaderna, troponinnivåer som överensstämmer med hjärtinfarkt eller kliniskt signifikant hjärtsjukdom som ventrikulär arytm som kräver behandling, okontrollerad hypertoni eller någon form av symtomatisk kongestiv hjärtsvikt i anamnesen.

Infusionsrelaterade reaktioner

Ziihera kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se avsnitt 4.8). Premedicinering ska administreras före varje dos för att minska risken för IRR (se avsnitt 4.2).

Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på IRR under administrering och när det är kliniskt indicerat efter att infusionen har slutförts. Lämpliga akutläkemedel och -utrustning för att

behandla IRR ska finnas tillgängliga för omedelbar användning, och IRR ska behandlas enligt rekommendationerna i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

Pneumonit

Pneumonit har rapporterats i samband med läkemedel som blockerar HER2-aktivitet, inklusive Ziihera. Pneumonit har rapporterats hos 0,4 % av 233 patienter som behandlades med Ziihera 20 mg/kg intravenöst, som enda läkemedel i kliniska studier. Patienter ska övervakas avseende tecken och symtom på pneumonit. Vid bekräftad pneumonit av grad ≥ 2 ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,63 mg polysorbat 20 per injektionsflaska, motsvarande 0,105 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika kliniska studier har utförts för att utvärdera potentiella läkemedelsinteraktioner med zanidatamab. Zanidatamab är en antikropp som inte förväntas påverka cytokrom P450-enzym. Dessutom är zanidatamab inte känt för att rikta sig mot mekanismer relaterade till proinflammatoriska cytokiner eller några mekanismer relaterade till proinflammatoriska cytokiner som kan påverka farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmetod för kvinnor

I syfte att utesluta graviditet ska fertila kvinnor ta ett graviditetstest innan Ziihera sätts in.

Baserat på verkningsmekanismen kan zanidatamab orsaka embryofetal skada när det administreras under graviditet. Kvinnliga patienter ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Ziihera och i 4 månader efter sin sista dos.

Graviditet

Baserat på verkningsmekanismen kan zanidatamab orsaka skada på fostret när det administreras till en gravid kvinna. Det finns inga data från människor eller djur om användning av zanidatamab under graviditet. I rapporter som inkommit efter marknadsintroduktionen av andra HER2-riktade antikroppar resulterade användning under graviditet i fall av oligohydramnios som yttrar sig som lunghypoplasi, skeletala avvikelser och neonatalt dödsfall. Ziihera rekommenderas inte för användning under graviditet eller för fertila kvinnor som inte använder någon preventivmetod. Patienter ska informeras om potentiella risker för fostret.

Kvinnor som har fått Ziihera under graviditet eller inom 4 månader före konception ska övervakas avseende oligohydramnios. Om oligohydramnios uppstår ska fostertestning som är lämpligt för gestationsåldern och som stämmer överens med lokala vårdstandarder, utföras.

Amning

Det är okänt om zanidatamab utsöndras i bröstmjolk eller vilken effekt det har på ammade barn eller mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med Ziihera-behandlingen för

kvinnan. Vid detta övervägande ska man också ta hänsyn till utsöndringstiden på 4 månader (se avsnitt 5.2).

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts med zanidatamab.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zanidatamab har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats vid användning av Ziihera. Därför ska patienter instrueras att vara försiktiga när de framför fordon och använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den poolade säkerhetspopulationen för Ziihera återspeglar exponeringen hos 233 patienter som fick Ziihera 20 mg/kg intravenöst administrerat som enda läkemedel i två enarmade prövningar. Bland 233 patienter som fick Ziihera exponerades 39 % i 6 månader eller längre och 17 % exponerades i mer än ett år.

Allvarliga biverkningar observerades hos 8,2 % av patienterna i poolade data. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var diarré (1,7 %) och trötthet (1,3 %).

De vanligaste biverkningarna som observerades i poolade data var diarré (48,5 %), infusionsrelaterad reaktion (30,5 %), trötthet (26,2 %), anemi (21,9 %) och hudutslag (21,5 %).

Säkerheten för Ziihera hos vuxna patienter med gallvägscancer (N = 87) utvärderades i studie 203, en öppen multicenterprövning med flera kohorter.

I studie 203 (N = 87) förekom allvarliga biverkningar hos 16,1 % av patienterna. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var diarré (2,3 %), trötthet (2,3 %) och förhöjt alaninaminotransferas (2,3 %).

De vanligaste biverkningarna i studie 203 (N = 87) var diarré (46 %), infusionsrelaterad reaktion (33,3 %), buksmärtor (26,4 %), anemi (25,3 %) och trötthet (24,1 %).

Tabell över biverkningar

Om inget annat anges baseras biverkningarnas frekvenser på biverkningsfrekvenserna, oavsett orsak som identifierades hos 233 patienter som exponerades för Ziihera med en dos på 20 mg/kg, administrerat intravenöst, som enda läkemedel i två enarmade prövningar.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Rapporterade biverkningar hos patienter som fått Ziihera som monoterapi i den poolade säkerhetspopulationen (N = 233)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi*
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Hjärtat	Vanliga	Minskad ejektionsfraktion*
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré*
		Buksmärtor ^a

		Illamående
		Kräkningar
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas*
		Förhöjt aspartataminotransferas*
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag ^b
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet ^c
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Infusionsrelaterad reaktion*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Pneumonit

^a Buksmärta innefattar buksmärta och högt sittande buksmärta

^b Hudutslag innefattar dermatit, akneiform hudutslag, makulopapulärt hudutslag, kliande hudutslag och urtikaria.

^c Trötthet innefattar asteni, utmattning och sjukdomskänsla.

* Se "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar i den poolade säkerhetspopulationen (N = 233)

Diarré

Diarré rapporterades hos 48,5 % av patienterna som fick Ziihera. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 5,2 % för grad 3 och inga händelser av grad 4 eller grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 10 dagar och mediantiden till utläkning var 3 dagar. Dosen av Ziihera reducerades på grund av diarré hos 1,3 % av patienterna och man avvaktade med den, eller senarelade den, hos 2,6 % av patienterna. Det gjordes inga utsättningar av behandlingen på grund av diarré.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR) rapporterades hos 30,5 % av patienterna som fick Ziihera. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 0,4 % för grad 3 och inga händelser av grad 4 eller grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 1 dag och mediantiden till utläkning var 1 dag. Infusionen av Ziihera avbröts hos 25,3 % av patienterna och sattes ut hos 0,4 % av patienterna på grund av IRR (se avsnitt 4.4).

Anemi

Anemi rapporterades hos 21,9 % av patienterna som fick Ziihera. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 9,9 % för grad 3, 0,4 % för grad 4 och inga händelser av grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 42 dagar och mediantiden till utläkning var 14 dagar. Man avvaktade med infusionen av Ziihera, eller senarelade den, hos 0,4 % av patienterna men inga andra åtgärder vidtogs med Ziihera på grund av anemi.

Förhöjt ALAT

Förhöjt ALAT rapporterades hos 12,4 % av patienterna som fick Ziihera. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 1,7 % för grad 3, 0,4 % för grad 4 och inga händelser av grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 78 dagar och mediantiden till utläkning var 16 dagar. Man avvaktade med infusionen av Ziihera, eller senarelade den, hos 7 patienter (3 %) men inga andra åtgärder vidtogs med Ziihera på grund av förhöjt ALAT.

Förhöjt ASAT

Förhöjt ASAT rapporterades hos 11,6 % av patienterna som fick Ziihera. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 1,3 % för grad 3, 0,9 % för grad 4 och inga händelser av grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 87 dagar och mediantiden till utläkning var 15 dagar. Man avvaktade med dosen av Ziihera, eller senarelade den, hos 6 patienter (2,6 %) men inga andra åtgärder vidtogs med Ziihera på grund av förhöjt ASAT.

Vänster hjärtkamardysfunktion

Minskningar av LVEF har rapporterats i samband med läkemedel som blockerar HER2-aktivitet, inklusive Ziihera. Tolv händelser av minskad LVEF hos 10 patienter (4,3 %), varav en händelse

ansågs vara allvarlig. Förekomsten av rapporterade händelser hos patienterna var 1,3 % för grad 3 och inga händelser av grad 4 eller grad 5 observerades. Mediantiden till första debut var 171 dagar och mediantiden till utläkning var 27 dagar. Man reducerade dosen av Ziihera hos 1 patient (0,4 %), avvaktade eller senarelade dosen hos 5 patienter (2,1 %), samt avbrytade behandlingen hos 2 patienter (0,9 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta tolererade dosen av zanidatamab har inte fastställts. I kliniska studier har den högsta testade dosen varit 30 mg/kg. Vid överdos ska patienter övervakas noggrant avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling ska sättas in vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, HER2 (Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2) hämmare, ATC-kod: L01FD07

Verkningsmekanism

Zanidatamab är en bispecifik HER2-inriktad antikropp som samtidigt binder till extracellulära domänerna 2 och 4 på separata HER2-monomerer (bindning i transposition). Bindningen av zanidatamab till HER2 resulterar i internalisering som leder till en minskning av receptorn på cellytan. Zanidatamab inducerar komplementberoende cytotoxicitet (CDC), antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC) och antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP). Dessa mekanismer resulterar i hämmad tumörtillväxt och tumörcelldöd.

Immunogenicitet

Den observerade förekomsten av antikroppar mot läkemedlet är i hög grad beroende av analysens sensitivitet och specificitet. Skillnader i analysmetoder gör att förekomsten av antikroppar mot läkemedlet (ADA) i de studier som beskrivs nedan inte kan jämföras på ett meningsfullt sätt med förekomsten av ADA i andra studier.

ADA detekterades sällan. Zanidatamab kategoriseras som en lågriskmolekyl vad gäller framkallande av ett immunsvaret baserat på en bedömning av riskfaktorer för immunogenicitet och den låga förekomsten av ADA som hittills har observerats i de kliniska studierna (1,6 % [3 av 183 deltagare som kunde utvärderas] och 1,2 % [1 av 85 deltagare som kunde utvärderas] i studie 101 respektive studie 203). Ingen evidens för inverkan av ADA på farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades, men det finns ännu endast begränsade data.

Hjärtelektrofysiologi

Sambandet mellan serumkoncentrationer av zanidatamab och Δ QTcF-mätningar vid samma tidpunkter, utvärderades baserat på data som erhöles under behandlingen med zanidatamab från deltagare i studie 101. Datasetet för C-QT-analysen omfattade mätningar av QTcF från 179 av de 192 deltagarna som var inskrivna i studie 101. Zanidatamab har ingen effekt på QTc-intervallet och det fanns inget samband mellan exponering för zanidatamab och förändring av QTc-intervallet.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Ziihera utvärderades för kohort 1 (N = 62) i ZWI-ZW25-203 (studie 203), en öppen, enarmad multicenterprövning för patienter med lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserad gallvägscancer som hade fått minst en tidigare systemisk kemoterapiregim innehållande gemcitabin

för avancerad sjukdom, som upplevde sjukdomsprogression efter, eller utvecklade intolerans mot den senaste behandlingen och vars tumör testade positivt för HER2 (IHC 3+).

Patienterna fick Ziihera varannan vecka med en dos på 20 mg/kg intravenöst. Läkemedlet administrerades fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. De viktigaste måtten för effektresultat var bekräftad objektiv responsfrekvens (cORR) och responsduration (DoR) som bedömdes av en oberoende central granskning enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.

Medianåldern var 64 år (intervall: 38 till 79 år), 47 % av patienterna var över 65 år, 55 % var kvinnor, 61 % var asiatiska, 31 % var vita. Alla patienter hade en prestationsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group på 0 (32 %) eller 1 (68 %) vid baslinjen.

Femtio tre procent av patienterna hade gallblåsecancer, 27 % hade intrahepatiskt kolangiokarcinom och 19 % hade extrahepatiskt kolangiokarcinom. Fyrtio procent av patienterna hade fått mer än en tidigare behandlingslinje för metastaserad eller lokalt avancerad sjukdom. De vanligaste tidigare behandlingarna, förutom gemcitabin, innefattade cisplatin (76 %), oxaliplatin (16 %), 5-fluoruracil (39 %) och PD-1- eller PD-L1-hämmare (26 %). Medianvärdet för total överlevnad (OS) i populationen med IHC3+ var 18,1 månader (95 % KI: 12,2; 22,9). Mediandurationen av studieuppföljning i populationen med IHC3+ var 34,0 månader.

Effektresultaten sammanfattas i tabell 6.

Tabell 6. Effektresultat i studie 203

Effektparameter*	N = 62
Bekräftad objektiv responsfrekvens (cORR)	
n	32
% (95 % KI)	51,6 (38,6; 64,5)
Fullständig respons, n (%)	3 (4,8)
Partiell respons, n (%)	29 (46,8)
Responsduration (DOR)	N = 32
Medianvärde †, månader (95 % KI)	14,9 (7,4; 24,0)

*Utvärderat genom oberoende central granskning

†Baserat på Kaplan-Meier-uppskattning

LPLV = Sista patientens sista besök 11 juli 2024

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ziihera för alla grupper av den pediatrika populationen för gallvägscancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. EMA går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för zanidatamab uppvisade icke-linjär kinetik med snabbare clearance (CL) vid låga doser mellan 5 och 30 mg/kg. Efter den första dosen var det geometriska medelvärdet för zanidatamabs C_{max} dosproportionellt med ökade doser, medan den totala systemiska exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) var högre än dosproportionellt med ökade doser. Det geometriska medelvärdet för ackumuleringsindex baserat på C_{trough} vid steady-state var ungefär 2,7 för dosnivån på 20 mg/kg zanidatamab varannan vecka. Den observerade exponeringen för zanidatamab och de observerade farmakokinetiska parametrarna efter den första administreringen i den första cykeln och vid steady-state, baserat på det tillgängliga stickprovsschemat, beskrivs i tabell 7.

Farmakokinetiken för zanidatamab efter intravenös infusion hos deltagare med cancerformer med HER2-uttryck utvärderades i en analys av en populationsfarmakokinetisk modell från 279 deltagare. Utifrån den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades deltagare med gallvägscancer ha en typisk CL på 0,0115 l/h, en typisk Vc på 3,51 l, en typisk Vp på 3,95 l och en uppskattad $t_{1/2}$ på ungefär 21 dagar. Baserat på den uppskattade $t_{1/2}$ skulle det ta ungefär 3,5 månader (dvs. 5 halveringstider) att nå steady-state efter administrering av flera doser zanidatamab.

Tabell 7. Studie 203: Farmakokinetiska parametrar (geometriskt medelvärde [procentuell variationskoefficient] för zanidatamab efter den första administreringen av zanidatamab vid 20 mg/kg Q2W i cykel 1 och steady-state hos patienter med gallvägscancer

Cykel	C _{max} (µg/ml)	C _{trough} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (dagar*µg/ml)
Cykel 1 N = 19	455 (16,3)	68,3 (42,9)	2 280 (22,7)
Cykel 4 eller senare (steady-state) N = 8	600 (22,2)	178 (29,6)	3 980 (22,5)

Förkortningar: AUC_{0-τ} = area under kurvan under doseringsintervallet; C_{max} = maximal koncentration; C_{trough} = dalkoncentration; Q2W = varannan vecka

Obs! Cykel 1 och cykel 4 kallas "första dosen" respektive "steady-state". Dessa termer betyder samma sak.

Absorption

Ziihera administreras som en intravenös infusion.

Distribution

Efter intravenös dosering genomgår zanidatamab bifasisk eliminering från cirkulationen. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys uppskattades deltagare med HER2-förstärkt gallvägscancer ha en typisk Vc på 3,51 l och en typisk Vp på 3,95 l.

Eliminering

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades deltagare med gallvägscancer ha en typisk CL på 0,0115 l/h och en uppskattad $t_{1/2}$ på ungefär 21 dagar för zanidatamab som administrerades vid 20 mg/kg varannan vecka vid steady-state.

Särskilda populationer

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för zanidatamab utifrån ålder (24 till 88 år), kön, etnicitet (vit, svart, asiatisk), eller kroppsvikt (35,4 kg till 128 kg).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för zanidatamab utifrån lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till 89 ml/min beräknat med CKD-EPI). Farmakokinetiken för zanidatamab hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet med eller utan hemodialys är okänd. Eftersom monoklonala IgG-antikroppar primärt inte elimineras via njurarna är det dock inte förväntat att förändringar i njurfunktionen påverkar exponeringen för zanidatamab.

Nedsatt leverfunktion

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen observerades inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för zanidatamab utifrån lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin ≤ övre normalgränsen (ULN) och ASAT > ULN eller totalt bilirubin på mellan 1 och 1,5 gånger ULN oavsett ASAT). Farmakokinetiken för zanidatamab hos patienter med måttligt (totalt bilirubin > 1,5 till ≤ 3 ULN oavsett ASAT) eller allvarligt (totalt bilirubin > 3 ULN oavsett ASAT) nedsatt leverfunktion är okänd. Eftersom monoklonala IgG-antikroppar primärt inte elimineras via levern är det dock inte förväntat att förändringar i leverfunktionen påverkar exponeringen för zanidatamab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga studier har genomförts för att utvärdera den karcinogena potentialen hos zanidatamab.

Genotoxicitet

Inga studier har genomförts för att utvärdera den mutagena potentialen hos zanidatamab.

Toxicitet vid upprepad dosering

Zanidatamab tolererades generellt sett väl i en 13 veckor lång toxicitetsstudie med upprepade doser hos cynomolgusapor som doserades en gång i veckan (intravenöst) med dosnivåer som resulterade i exponeringsmarginaler på upp till 10 gånger exponeringen hos mänskliga patienter. Icke-allvarlig, övergående, icke-dosberoende behandlingsrelaterad mjuk eller vattnig avföring observerades vid kliniskt relevant exponering. Hos vissa men inte hos alla djur korrelerade mjuk eller vattnig avföring med icke-allvarliga förändringar av blodureakväve och albuminnivåer i blodet. Från dag 22 var BUN-värdet i allmänhet förhöjt (upp till 45 %) och albuminnivåerna tenderade att vara minskade (upp till 12 %) under hela doseringsfasen. Värdena var dock inte dosrelaterade och låg kvar inom historiska kontrollintervall.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

Inga studier om reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts för zanidatamab. Man har dock observerat att antikroppar som binder till HER2 orsakar allvarlig embryofetal toxicitet.

Inga fertilitetsstudier har utförts med zanidatamab. I en 13 veckor lång toxicitetsstudie med upprepade doser hos cynomolgusapor som doserades en gång i veckan (intravenöst) med dosnivåer som resulterade i exponeringsmarginaler på upp till 10 gånger exponeringen hos mänskliga patienter, hade zanidatamab ingen effekt på manliga eller kvinnliga fortplantningsorgan vid utvärdering utifrån organvikt och histopatologi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20 (E432)

Dinatriumsuccinat

Bärnstenssyra (E363)

Sackaros

Vatten för injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år.

Färdigberedd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för den färdigberedda lösningen har påvisats i upp till 6 timmar vid rumstemperatur (18 °C till 24 °C) och i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda lösningen användas omedelbart, såvida inte metoden för beredning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar och ska inte överstiga 4 timmar vid rumstemperatur (18 °C till 24 °C) eller i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för den utspädda lösningen har påvisats i upp till 24 timmar vid rumstemperatur (18 °C till 24 °C) och vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar och ska inte överstiga 12 timmar vid rumstemperatur (18 °C till 24 °C) eller 24 timmar i kylskåp vid 2 °C till 8 °C. Dessa förvaringstider börjar från tidpunkten för beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml-injektionsflaska av typ I-glas, med propp av klorobutylgummi och snäpplock.

Varje förpackning innehåller antingen 1 eller 2 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ziihera ska beredas med sterilt vatten för injektioner och därefter spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller 5 % glukos för infusion.

Aseptisk teknik ska användas för beredning och spädning av Ziihera.

Beredning

- Beräkna den rekommenderade dosen av Ziihera baserat på patientens vikt för att fastställa hur många injektionsflaskor som behövs.
- Ta fram injektionsflaskorna ur kylskåpet och låt dem nå rumstemperatur.
- Bered varje injektionsflaska med 5,7 ml sterilt vatten för injektioner för att få en koncentration på 50 mg/ml i en extraherbar volym på 6 ml.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att slutföra upplösningen. Skaka inte. Beredningen ska inte ta mer än 10 minuter.
- Låt den färdigberedda injektionsflaskan stå så att bubblorna försvinner.
- Inspektera den färdigberedda lösningen visuellt avseende partiklar eller missfärgning. Det färdigberedda läkemedlet ska vara en färglös till ljusgul, klar till svagt opalskimrande lösning som är näst intill fri från partiklar. Kassera den färdigberedda injektionsflaskan om missfärgning eller partiklar observeras.

Spädning

- Dra upp den volym som behövs för den beräknade dosen från varje injektionsflaska.
- Tillsätt den dosvolym som behövs långsamt i en infusionspåse av lämplig storlek som innehåller natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller 5 % glukos för infusion. Den utspädda lösningen ska ha en slutlig koncentration på mellan 0,4 mg/ml och 6 mg/ml.
- Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända flaskan upp och ned. Skaka inte.
- Infusionslösningen ska vara en klar, färglös lösning utan synliga partiklar. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen kasseras.

- Kompatibilitet mellan material för intravenös administrering och den utspädda Ziihera-lösningen har påvisats hos följande material:
 - Intravenös påse: polyvinylklorid (PVC), polyolefin (PO), etenvinylacetat (EVA), polypropen (PP) och sampolymer av eten och propen.
 - Infusionsset: polyvinylklorid/di(2-etylhexyl)ftalat (PVC/DEHP), polyuretan (PUR), akrylnitril-butadien-styren (ABS) med polyetenliner (PE-liner).
 - Inline-filter: lösningsfilter med polyetersulfon (PES), luftfilter med polyvinylidenfluorid (PVDF).
 - Slutet system med överföringsenheter: akrylnitril-butadien-styren (ABS), akrylsampolymer, polykarbonat (PC), polyisopren (PI), polyesterpolypropen (PP), polytetrafluoretylen (PTFE), silikon och rostfritt stål.

Administrering

- Administrera Ziihera som en intravenös infusion med ett filter på 0,2 eller 0,22 mikron.
- Ziihera och andra intravenösa läkemedel ska inte administreras samtidigt genom samma intravenösa infart.

Kassering

Injektionsflaskor med Ziihera är endast avsedda för engångsbruk.

Kassera eventuella överblivna mängder av den färdigberedda lösningen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 juni 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06/2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA),
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om en periodisk säkerhetsrapport ska lämnas in samtidigt som en uppdaterad riskhanteringsplan kan dessa lämnas in tillsammans.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta effekt och säkerhet för zanidatamab vid behandling av vuxna med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad HER2-positiv gallvägscancer som tidigare behandlats med minst en systemisk behandling i en tidigare linje, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från den pågående öppna randomiserade kliniska fas III-studie JZP598-302 för att utvärdera effekten och säkerheten för zanidatamab plus omvårdnadsstandard jämfört med endast behandling enligt omvårdnadsstandard för avancerad HER2-positiv gallvägscancer.	30 september 2029

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ziihera 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
zanidatamab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 300 mg zanidatamab.

Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 6 ml lösning 50 mg/ml zanidatamab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: polysorbat 20 (E432), dinatriumsuccinat, bärnstenssyra (E363), sackaros och vatten för injektioner. Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska

2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning efter beredning och spädning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ziihera 300 mg pulver till koncentrat
zanidatamab

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

I.v. användning efter beredning och spädning

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ziihera 300 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning zanidatamab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ziihera är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ziihera
3. Hur du får Ziihera
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ziihera ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ziihera är och vad det används för

Hur Ziihera fungerar

Ziihera är ett läkemedel som innehåller det aktiva ämnet zanidatamab. Zanidatamab är en antikropp med bispecificitet, som fäster på ett specifikt protein eller på antigener på cancerceller. Läkemedlet känner igen och fäster på ett protein som kallas human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 finns i stora mängder på ytan av vissa cancerceller där det främjar cellernas tillväxt. När zanidatamab fäster på HER2 på cancerceller, saktar det ned eller stoppar cancercellerna från att växa och kan döda dem.

Vad Ziihera används för

Ziihera används till vuxna med gallvägscancer, en cancer i strukturerna som lagrar och transporterar galla. Detta används när cancern;

- har höga nivåer av HER2-proteiner på sin yta (även kallat "HER2-positiv"),
- inte kan avlägsnas kirurgiskt (ej opererbar) och har spridit sig till närliggande vävnad (lokalt avancerad) eller andra delar av kroppen (metastaserad), och
- har återkommit eller förvärrats efter en tidigare behandling med kemoterapi.

2. Vad du behöver veta innan du får Ziihera

Du kan inte få Ziihera

- Om du är allergisk mot zanidatamab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker på om du är allergisk ska du tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Ziihera.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Ziihera, eller under behandlingen, om du får något av följande symtom före eller under behandlingen med Ziihera:

- du känner dig andfådd,
- hosta,
- du känner dig trött,
- svullnad av vrister eller ben,
- oregelbundna hjärtslag,
- plötslig viktökning,
- du känner dig yr, eller
- du förlorar medvetandet.

Dessa kan vara symtom på minskad vänsterkammarejektionsfraktion, ett tillstånd där hjärtat inte klarar av att pumpa blod tillräckligt bra. Din läkare kontrollerar din hjärtfunktion innan behandlingen med Ziihera påbörjas. Se avsnitt 4 ”Allvarliga biverkningar” för mer information om vilka tecken på hjärtproblem du ska vara uppmärksam på.

Infusionsreaktioner

Ziihera ges via dropp direkt i en ven (intravenös infusion). Reaktionen på infusionen kan uppstå. Din läkare eller sjuksköterska övervakar dig vid behov avseende biverkningar under och efter din infusion. Om du får en allvarlig reaktion kan din läkare avbryta behandlingen med Ziihera. Se avsnitt 4 ”Allvarliga biverkningar” för mer information om vilka infusionsreaktioner du ska vara uppmärksam på under och efter infusionen.

Barn och ungdomar

Ziihera rekommenderas inte för barn och ungdomar. Läkemedlet har inte testats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ziihera

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Innan behandlingen påbörjas måste du tala om för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Ziihera kan skada det ofödda barnet. Din läkare kommer att ge dig råd om riskerna för ditt barn om du tar Ziihera medan du är gravid eller ammar. Om du kan bli gravid ska du använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och i 4 månader efter avslutad behandling med Ziihera. Tala med din läkare om vilket preventivmedel som är det bästa för dig. Tala omedelbart om för läkare om du blir gravid under behandlingen med Ziihera eller under de 4 efterföljande månaderna efter avslutad behandling.

Det är inte känt om Ziihera utsöndras i bröstmjölk. Fråga din läkare om du kan amma under behandling med Ziihera och i 4 månader efter behandlingen, eftersom det kan vara skadligt för barnet. Din läkare kommer att beakta fördelarna med amning för barnet och fördelarna för dig med att ta läkemedlet.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig trött efter att ha fått Ziihera. Om det händer ska du inte framföra fordon eller använda verktyg eller maskiner.

Ziihera innehåller natrium

Ziihera innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Ziihera innehåller polysorbat 20

Ziihera innehåller 0,63 mg polysorbat 20 per injektionsflaska, motsvarande 0,105 mg/ml.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Ziihera

Ziihera kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska på ett sjukhus eller en klinik.

- Läkemedlet ges via dropp direkt i en ven (intravenös infusion) en gång varannan vecka.
- Hur mycket läkemedel du får beror på din vikt och beräknas av läkaren.
- Hur lång tid infusionen pågår kan skilja sig mellan första dosen och senare doser, beroende på hur väl du tolererar att få infusioner.
- Hur många infusioner du får beror på
 - hur din sjukdom svarar på behandlingen,
 - hur väl du tolererar behandlingen.
- Före varje infusion kan din läkare/sjuksköterska ge dig läkemedel som hjälper till att förhindra infusionsreaktioner. Det kan innefatta antihistaminer (läkemedel för att minska allergiska reaktioner), kortikosteroider (läkemedel för att behandla smärta och inflammation) och antipyretika (febernedsättande läkemedel) och som du får 30–60 minuter före infusionen.

Om du missar ett besök

Om du glömmet eller missar ett besök där du ska få Ziihera, ska du boka in ett nytt besök hos din läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du slutar få Ziihera

Avsluta inte din behandling med detta läkemedel utan att först tala med din läkare. Det är viktigt att du får alla infusioner som har rekommenderats av ditt behandlingsteam.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala om för läkare om du får biverkningar, inklusive sådana som inte nämns i denna information.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du lägger märke till någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Infusionsreaktioner. Reaktionerna kan vara antingen lindriga eller mer allvarliga. Symtomen innefattar sjukdomskänsla (illamående), feber, frossa, trötthetskänsla, huvudvärk, minskad aptit, led- och muskelsmärta samt värmevallningar.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Minskad ejektionsfraktion. Detta läkemedel kan orsaka hjärtproblem, som minskar hjärtats förmåga att pumpa blod. Symtom på detta innefattar andfåddhet, hosta, trötthetskänsla, svullna vristar och ben, oregelbundna hjärtslag, plötslig viktuppgång, yrsel eller medvetlöshet.

Andra biverkningar

Frekvensen och allvarlighetsgraden av biverkningar kan variera beroende på vilken dos du får. Tala med läkare eller sjuksköterska om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- diarré
- smärta i magen (buksmärta)
- illamående

- kräkningar
- trötthetskänsla
- minskad aptit
- hudutslag
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi), vilket visas i blodprover
- avvikande leverfunktion, vilket visas i blodprover

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- symptom från bröstet, såsom torrhosta eller andfåddhet (pneumonit).

Om du får någon av biverkningarna ovan efter behandling med Ziihera ska du omedelbart tala med din läkare och berätta att du behandlas med Ziihera.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ziihera ska förvaras

Vårdpersonalen på sjukhuset eller kliniken där du får din behandling sköter förvaringen av Ziihera. Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Den utspädda lösningen ska användas direkt efter beredningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Apotekspersonal kastar eventuellt läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är zanidatamab.
- En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 300 mg zanidatamab. Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 6 ml lösning 50 mg/ml zanidatamab.
- Övriga innehållsämnen är polysorbat 20 (E432), dinatriumsuccinat, bärnstenssyra (E363), sackaros och vatten för injektioner (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ziihera är ett vitt frystorkat pulver som levereras i en injektionsflaska av glas med en propp och ett snäpplock.

En kartong innehåller 1 eller 2 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast: 06/2025

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.