Jazz Pharmaceuticals

Ziihera 300 mg
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 300 mg Zanidatamab.

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

Weißer lyophilisierter Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Patientenauswahl

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

Dosierung

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

Prämedikation

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

Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung

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

Siehe Tabelle 1

Dosisanpassungen bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Siehe Tabelle 2

Dosisanpassungen bei Pneumonitis

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient eine Dosis Ziihera versäumt, sollte diese geplante Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Der Verabreichungsplan sollte so angepasst werden,

Tabelle 1: Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Funktionsstörung

Linksventrikuläre Funktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Absolute Abnahme der LVEF um ≥ 16 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung	• Unterbrechung der Behandlung für mindestens 4 Wochen. • Wiederholung der LVEF-Beurteilung innerhalb von 4 Wochen. • Wiederaufnahme der Behandlung innerhalb von 4 bis 8 Wochen, wenn die LVEF wieder normale Werte erreicht und die absolute Abnahme ≤ 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert beträgt. • Dauerhafter Abbruch der Behandlung, wenn sich die LVEF nicht mindestens um 15 %-Punkte gegenüber dem Ausgangswert erholt hat.
	LVEF-Wert unter 50 % und absolute Abnahme von ≥ 10 %-Punkten unter den Ausgangswert vor der Behandlung	

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Leicht (Grad 1)	• Die Infusionsrate um 50 % reduzieren. • Nachfolgende Infusionen sollten mit dieser reduzierten Rate beginnen. • Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.
	Mittelschwer (Grad 2)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Mit geeigneter Therapie behandeln. • Die Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. • Die Infusionsrate für nachfolgende Infusionen kann schrittweise auf die Rate vor Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies vertragen wird.
	Schwer (Grad 3)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Die Infusion bei der nächsten geplanten Dosis mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. • Bei wiederkehrenden Symptomen des Grades 3 dauerhaft absetzen.
	Lebensbedrohlich (Grad 4)	• Die Infusion sofort unterbrechen. • Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. • Dauerhaft absetzen.

dass zwischen den Dosen ein Abstand von 2 Wochen eingehalten wird.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Personen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Siehe Tabelle 4

Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Pneumonitis

Pneumonitis (siehe Abschnitt 4.4)	Schweregrad	Behandlungsanpassung
	Bestätigter Grad ≥ 2	• Dauerhaft absetzen.

Tabelle 4: Empfohlene Infusionsdauer

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Embryofetale Toxizität, Schwangerschaft und Verhütung

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

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

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

Linksventrikuläre Funktionsstörung

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

Zanidatamab wurde nicht bei Patienten mit einem LVEF-Wert vor der Behandlung von < 50 %, einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt oder instabiler Angina innerhalb von 6 Monaten, Troponinwerten, die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder einer klinisch signifikanten Herzerkrankung wie ventrikulärer Arrhythmie, die eine Therapie erfordert, unkontrollierter Hypertonie oder einer Vorgeschichte von kongestiven Herzversagen (*Congestive Heart Failure*, CHF) untersucht.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

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

Pneumonitis

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

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

Polysorbat 20 (E 432)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

inflammatorischen Zytokinen in Zusammenhang stehen, welche die Pharmakokinetik (PK) gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen könnten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

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

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

Schwangerschaft

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Zanidatamab den Fötus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zanidatamab in der Schwangerschaft bei Menschen oder Tieren vor. In Berichten über andere HER2-gerichtete Antikörper nach der Markteinführung wurde beschrieben, dass die Anwendung während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnion führte, die sich als Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Die Anwendung von Ziihera während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Zanidatamab durchgeführt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 5

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

Diarrhö

Diarrhö wurde bei 48,5 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 5,2 %, Ereignisse des Grades 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten

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

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

[a] Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz und Schmerzen Oberbauch.
[b] Ausschlag umfasst Dermatitis akneiform, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz und Urtikaria.
[c] Ermüdung umfasst Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.
* Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten.

betrug 10 Tage und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 3 Tage. Die Dosis von Ziihera wurde aufgrund von Diarrhö bei 1,3 % der Patienten reduziert und bei 2,6 % der Patienten beibehalten oder verzögert. Es gab keine Abbrüche der Behandlung aufgrund von Diarrhö.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (*Infusion Related Reactions*, IRR) wurden bei 30,5 % der Patienten berichtet, die Ziihera erhielten. Die Inzidenz von berichteten Ereignissen des Grades 3 bei Patienten betrug 0,4 %, Ereignisse des Grades 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 1 Tag und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 1 Tag. Die Infusion wurde aufgrund von IRR bei 25,3 % der Patienten unterbrochen und bei 0,4 % der Patienten abgebrochen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Immunogenität

Die beobachtete Inzidenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern hängt stark von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab. Unterschiede in den Testmethoden verhindern aussagekräftige Vergleiche der Inzidenz von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) in den unten beschriebenen Studien mit der Inzidenz von ADA in anderen Studien. ADA wurden nur selten nachgewiesen. Zanidatamab wird aufgrund der Bewertung der Risikofaktoren für die Immunogenität und der in Studie 203 beobachteten geringen Inzidenz von ADA (1,2 % [1 von 85 auswertbaren Teilnehmern]) als Molekül mit geringem Risiko für die Auslösung einer Immunantwort eingestuft. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, allerdings sind die Daten begrenzt.

Kardiale Elektrophysiologie

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Das mediane Alter lag bei 64 Jahren (Spanne: 38 bis 79 Jahre), 47 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter; 55 % waren weiblich; 61 % waren Asiaten, 31 % waren Weiße. Alle Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status (*Eastern Cooperative Oncology Group,* ECOG) von 0 (32 %) oder 1 (68 %) als Ausgangswert.

53 % der Patienten litten an einem Gallenblasenkarzinom, 27 % an einem intrahepatischen Cholangiokarzinom und 19 % an einem extrahepatischen Cholangiokarzinom. 40 % der Patienten hatten bereits mehr als eine vorherige Therapie für metastasierende oder lokal fortgeschrittene Erkrankungen erhalten. Zu den am häufigsten verabreichten vorherigen Behandlungen, abgesehen

von Gemcitabin, gehörten: Cisplatin (76 %), Oxaliplatin (16 %), 5-Fluoruracil (39 %) und PD-1- oder PD-L1-Inhibitor (26 %). Die mediane Gesamtüberlebenszeit (*Overall Survival*, OS) in der IHC3+-Population betrug 18,1 Monate (95 % KI: 12,2; 22,9). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung in der IHC3+-Population betrug 34,0 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 6

Kinder und Jugendliche

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

Zulassung unter „besonderen Bedingungen"

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

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse in der Studie 203

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

* Beurteilt durch eine unabhängige zentrale Überprüfung.
† Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.
LPLV = Letzter Besuch des letzten Patienten (*Last Patient Last Visit*) 11. Juli 2024.

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

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

Abkürzungen: AUC_{0-tau} = Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve) während des Dosierungsintervalls; C_{max} = maximale Konzentration; C_{trough} = Talwertkonzentration; Q2W = einmal alle 2 Wochen.
Hinweis: Zyklus 1 und Zyklus 4 werden als „erste Dosis" bzw. „Steady-State" bezeichnet; diese Begriffe sind austauschbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die PK von Zanidatamab zeigte eine nichtlineare Kinetik mit einer schnelleren Clearance (CL) bei niedrigen Dosen im Bereich von 5 bis 30 mg/kg. Nach der ersten Dosis stieg der geometrische Mittelwert von Zanidatamab C_{max} dosisproportional mit steigenden Dosen an, während die gesamte systemische Exposition ($AUC_{0-\infty}$) mit steigenden Dosen größer als dosisproportional war.

Der geometrische Mittelwert des C_{trough}-Akkumulationsquotienten von Zanidatamab ist ungefähr 2,4. Die beobachtete Zanidatamab-Exposition und die PK-Parameter nach der ersten Verabreichung im ersten Zyklus und im Steady-State, basierend auf dem verfügbaren Stichprobenplan, sind in Tabelle 7 beschrieben.

Die Pharmakokinetik von Zanidatamab nach intravenöser Infusion bei Teilnehmern mit HER2-exprimierenden Krebserkrankungen wurde in einer populationspharmakokinetischen (PopPK) Modellanalyse von 279 Teilnehmern untersucht. Aus der PopPK-Analyse wurde für Teilnehmer mit BTC eine typische CL von 0,0110 l/h, ein typisches Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment (Vc) von 3,22 l, ein typisches Verteilungsvolumen für das periphere Kompartiment (Vp) von 3,20 l und eine geschätzte $t_{½}$ von etwa 19 Tagen vorhergesagt. Basierend auf der geschätzten $t_{½}$ würde es etwa 3,2 Monate (d. h. 5 Halbwertszeiten) dauern, bis nach der Verabreichung mehrerer Dosen von Zanidatamab ein Steady-State erreicht ist.

Siehe Tabelle 7

Resorption

Ziihera wird als eine intravenöse Infusion verabreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung wird Zanidatamab in zwei Phasen aus dem Blutkreislauf ausgeschieden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Teilnehmern mit HER2-amplifiziertem BTC ein typisches Vc von 3,22 l und ein typisches Vp von 3,20 l vorhergesagt.

Elimination

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Teilnehmern mit BTC eine typische CL von 0,0110 l/h und eine geschätzte $t_{1/2}$ von etwa 19 Tagen für Zanidatamab vorausgesagt, bei einer Verabreichung im Steady-State von 20 mg/kg alle 2 Wochen.

Besondere Patientengruppen

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Beeinträchtigung der Leber

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

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

Genotoxizität

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

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

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zanidatamab nicht durchgeführt. Es wurde jedoch beobachtet, dass Antikörper, die an HER2 binden, eine schwere embryonale und fetale Toxizität verursachen.
Es wurden keine Studien zur Fertilität mit Zanidatamab durchgeführt. In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen, denen einmal wöchentlich (intravenös) eine Dosis verabreicht wurde, die zu Expositionsspannen von mindestens dem 10-fachen der Exposition bei menschlichen Patienten führten, hatte Zanidatamab keine Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane, wenn man die Organgewichte und die Histopathologie als Bewertungsgrundlage heranzieht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

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

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

Verdünnte Lösung

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Packung enthält entweder 1 Durchstechflasche oder 2 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Rekonstitution

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

Verdünnung

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

Verabreichung

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

Beseitigung

Ziihera-Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendete Reste der rekonstituierten Lösung müssen entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Juni 2025
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

05/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt