



▽ZIIHERA[®] (Zanidatamab): LEITFADEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

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.¹

Patient:innen, 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.¹

Den Pflichttext finden Sie am Ende dieses Leitfadens.

▽ 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 über das nationale Meldesystem zu melden. Zusätzlich sollten Nebenwirkungen per E-Mail an AREporting@jazzpharma.com oder per Fax unter +44 (0) 1865 598765 gemeldet werden.

Dieser Leitfaden enthält wichtige Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe, ersetzt aber nicht die Fachinformation von ZIIHERA.¹

ÜBERBLICK

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab wurden in der globalen, multizentrischen, einarmigen HERIZON-BTC-01 Studie untersucht.¹ In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der unabhängigen zentralen Bewertung (ICR) von Patient:innen mit HER2+ (IHC 3+) BTC (n = 62) zeigte Zanidatamab ein klinisch bedeutsames, dauerhaftes Ansprechen, einschließlich einer bestätigten objektiven Ansprechrate (ORR) von 51,6 %, einer medianen Dauer des Ansprechens (DOR) von 14,9 Monaten und einer medianen Gesamtüberlebenszeit (OS) von 18,1 Monaten.¹ Zanidatamab wies ein handhabbares Sicherheitsprofil auf.

Gegenanzeigen¹

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der folgenden Hilfsstoffe: Polysorbat 20, Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung¹

Rückverfolgung

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.

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.

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 der Fachinformation abgesetzt werden.

Zanidatamab wurde nicht bei Patient:innen 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. Vor jeder Dosis sollte die Prämedikation verabreicht werden, um das Risiko von IRR zu reduzieren.

Die Patient:innen 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 der Fachinformation behandelt werden.

Pneumonitis

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

Ausführliche Informationen finden Sie in der Fachinformation von ZIIHERA®.¹

INHALT

1. Einleitung	4
2. Wirkmechanismus	5
3. Klinische Studien	6
4. Verabreichung und Dosierung	7
5. Besondere Patientengruppen	8
6. Rekonstitution und Verdünnung	8
7. Infusionsmanagement	9
8. Sicherheit und Nebenwirkungen	10
9. Lagerung	15
Pflichttext	15
Abkürzungen	16
Referenzen	16

1. EINLEITUNG

Produktname: ZIIHERA® (Zanidatamab)

Indikation: ZIIHERA® als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden.¹

Patient:innen, die mit ZIIHERA® gegen BTC behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Score von 3+ durch IHC 3+, ermittelt mit einem gemäß dem entsprechenden Verwendungszweck CE-zertifiziertem In-vitro-Diagnostikum (IVD). Wenn kein CE-zertifiziertes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.¹

Dosierung:

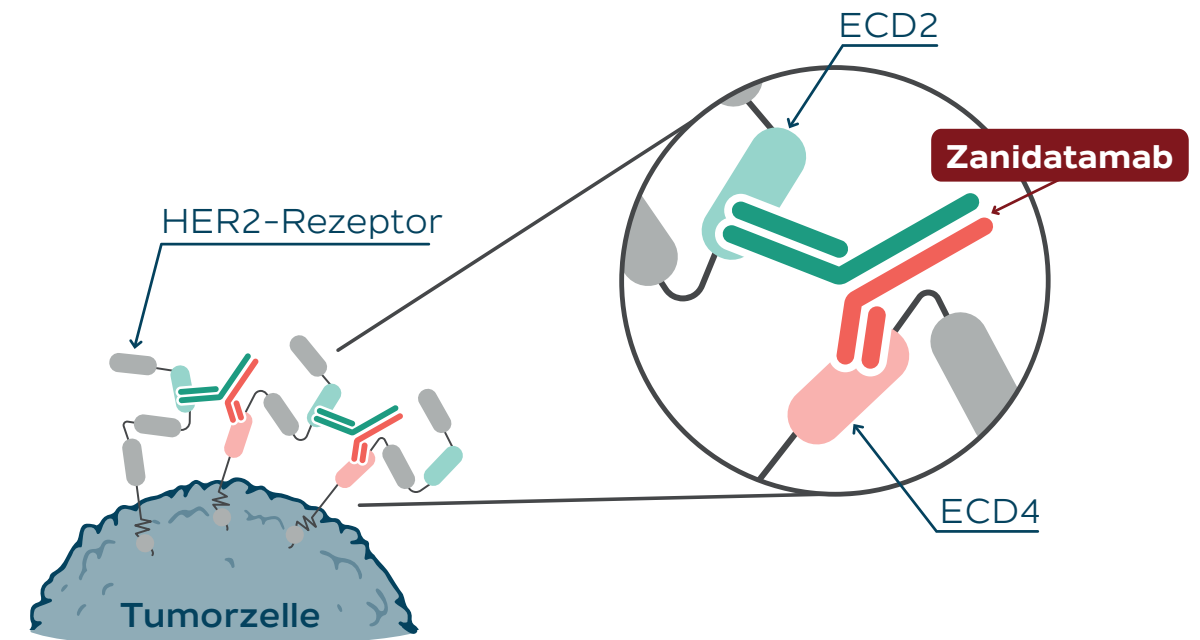
- Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Zanidatamab in Pulverform.¹
- Nach Rekonstitution liefert jede Durchstechflasche eine Konzentration von 50 mg/ml Zanidatamab.¹
- Die empfohlene Dosis von Zanidatamab beträgt 20 mg/kg, verabreicht als intravenöse (IV) Infusion alle 2 Wochen (alle 14 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.¹
- ZIIHERA® muss von einem Arzt oder einer Ärztin verabreicht werden, der/die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patient:innen mit biliären Karzinomen hat.¹



Formulierung: ZIIHERA® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung¹

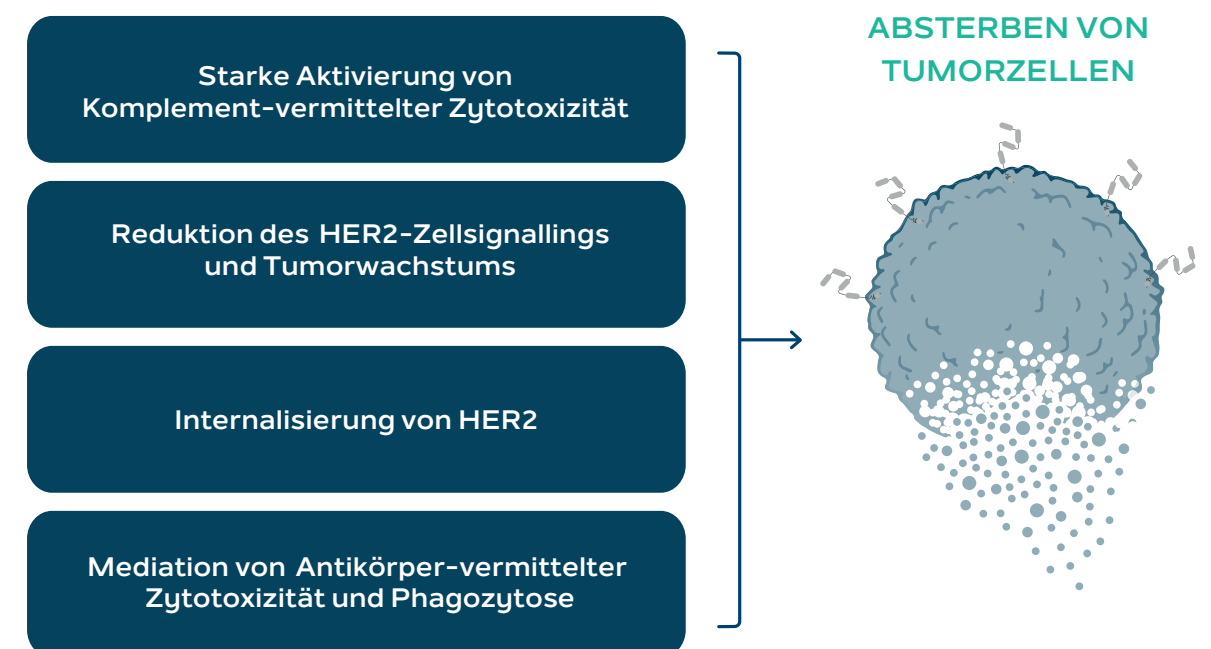
2. WIRKMECHANISMUS

ZIIHERA® (Zanidatamab) ist der erste zugelassene bispezifische duale HER2-Antikörper für die Zweitlinien-Behandlung von nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2+ BTC, die eine chemotherapie-freie Option darstellt.^{1,2}



Zanidatamab bindet in vitro gleichzeitig die extrazelluläre Domäne ECD2 und ECD4 zweier HER2-Moleküle und bildet so HER2-Antikörper-Cluster, was eine Anti-Tumor-Aktivität und Immunaktivierung bewirkt.^{1,2}

Zanidatamab wirkt über mehrere Wirkmechanismen, um den Tod von Tumorzellen zu induzieren.^{1,2}



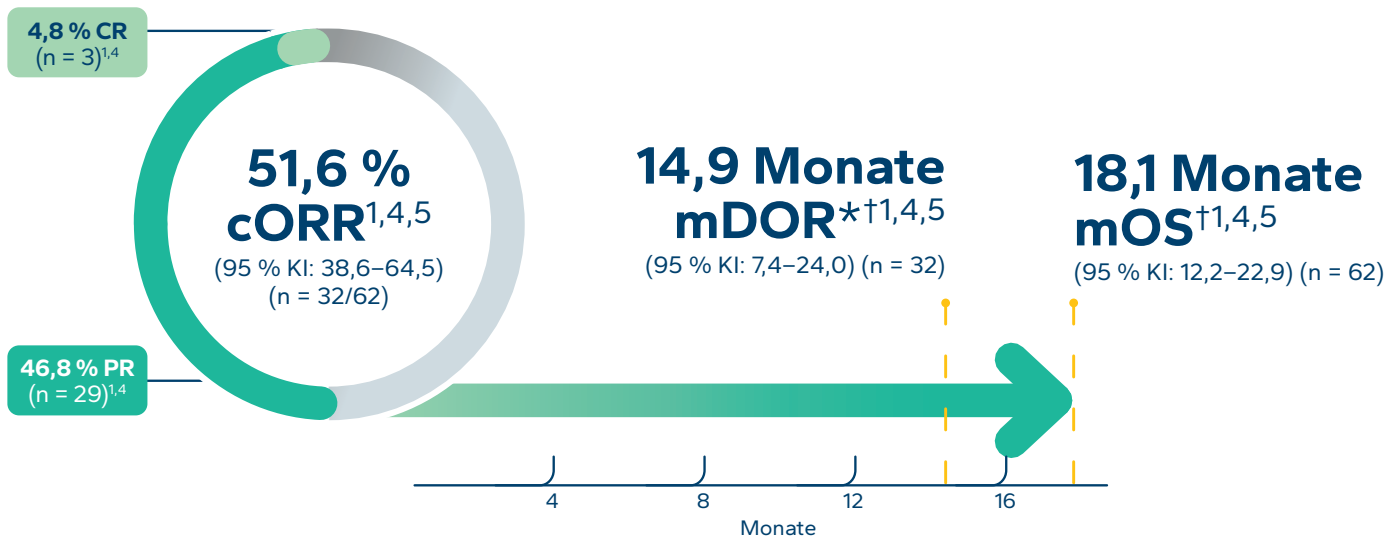
3. KLINISCHE STUDIEN

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanidatamab wurden in der globalen, multizentrischen, einarmigen Studie HERIZON-BTC-01 (ZWI-ZW25-203 bzw. Studie 203) untersucht.^{1,3} In dieser bisher größten klinischen Phase-2b-Studie für Patient:innen mit HER2+ BTC wurden 80 BTC-Patient:innen mit amplifiziertem oder überexprimiertem HER2 (ISH+, IHC2+/3+) eingeschlossen, von denen 62 (77,5 %) IHC 3+ waren.^{3,4}

In einer unabhängigen zentralen Bewertung (ICR) von Patient:innen mit HER2+ BTC (Kohorte 1 [IHC2+/IHC3+]; n = 80) erreichten **41,3 %** (33/80; 95 % KI: 30,4–52,8) den primären Endpunkt einer bestätigten ORR mit Zanidatamab, die als vollständiges Ansprechen (CR) und partielles Ansprechen (PR) definiert wurde.^{3–5}

Zanidatamab ist für Patient:innen mit HER2+ BTC zugelassen, definiert als IHC 3+. Daher wird nur die IHC 3+ Population aus der HERIZON-BTC-01 Studie weiter diskutiert.

PRÄSPEZIFIZIERTE SUBGRUPPENANALYSE VON PATIENT:INNEN MIT HER2+ (IHC 3+) BTC (n = 62):^{1,4,5}



Zanidatamab zeigte gutes und dauerhaftes Ansprechen und vielversprechendes Gesamtüberleben bei Patient:innen mit HER2+ (IHC 3+) BTC.^{‡1}

* Bei den 32 Patient:innen mit HER2+ (IHC 3+) BTC, bei denen ein Ansprechen bestätigt wurde.[†] ‡ mOS ist ein sekundärer Endpunkt auf Basis einer einarmigen Studie.^{3,4} Kaplan-Meier-Schätzung; mDOR- und mOS-KI auf der Grundlage der Brookmeyer- und Crowley-Methode mit Log-Log-Transformation.^{3,4} ‡ In einer ICR-Subgruppenanalyse von Patient:innen mit HER2+ (IHC 3+) BTC (n = 62).⁴

4. VERABREICHUNG UND DOSIERUNG¹

ZIIHERA[®] muss von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, welches über eine geeignete Ausrüstung zur Reanimation verfügt.¹

Gabe	Intervall	Dosis	Konzentration
IV-Infusion ¹ ZIIHERA [®] darf nicht als IV-Druckinjektion oder als schnelle Einzelbolusinjektion verabreicht werden.	Alle 2 Wochen (14-tägig) ¹ Fortsetzung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität	Empfohlene Dosis: 20 mg/kg ¹ Eine versäumte Dosis ZIIHERA [®] sollte so bald wie möglich nachgeholt werden. Zwischen den folgenden Gaben sollte ein Abstand von 2 Wochen eingehalten werden.	300 mg pro Fläschchen ¹ Die verdünnte Infusionslösung muss eine Endkonzentration von 0,4 bis 6 mg/ml Zanidatamab aufweisen.

RECHENBEISPIEL: BENÖTIGTES VOLUMEN UND ANZAHL DER FLÄSCHCHEN¹

Schritt 1: Dosisberechnung
 Gewicht: 70 kg **×** **Empfohlene Dosis:** 20 mg/kg **=** **Benötigte Gesamtdosis:** 1400 mg

Schritt 2: Anzahl der Fläschchen
 Gesamtdosis: 1400 mg **÷** **Wirkstoff pro Fläschchen:** 300 mg **=** **4,667 (Aufrunden)** **=** **5 Fläschchen**

Schritt 3: Benötigtes Infusionsvolumen
 Gesamtdosis: 1400 mg **÷** **Konzentration nach Rekonstitution:** 50 mg/ml **=** **28 ml rekonstituierte Lösung für Infusion benötigt**

Weitere Informationen entnehmen die bitte der Fachinformation von ZIIHERA[®].¹

5. BESONDERE PATIENTENGRUPPEN¹



Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassungen erforderlich bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung



Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassungen erforderlich bei Patient:innen mit hepatischer Beeinträchtigung



Ältere Personen: keine Dosisanpassung erforderlich bei Patient:innen ab 65 Jahren

Alle Einzelheiten finden Sie in der Fachinformation von Zanidatamab.¹

6. REKONSTITUTION UND VERDÜNNUNG¹

Bei der Rekonstitution und Verdünnung von ZIIHERA[®] muss nach aseptischem Verfahren vorgegangen werden.

Schritt 1



- Benötigte Menge Zanidatamab anhand des Körpergewichts berechnen, um die Anzahl der benötigten Fläschchen zu bestimmen (siehe Abschnitt 4 dieses Leitfadens).
- Fläschchen aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur annehmen lassen.

Schritt 2



- Jedes Fläschchen mit 5,7 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren, um 6 ml Lösung mit einer Konzentration von 50 mg/ml zu erhalten.
- Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. NICHT schütteln. Die Rekonstitution sollte nicht länger als 10 Minuten dauern.
- Rekonstituiertes Fläschchen ruhen lassen, damit sich die Blasen auflösen können.
- Die Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
 - Es sollte eine farblose bis hellgelbe, klare bis leicht opaleszierende Lösung sein, die im Wesentlichen frei von Partikeln ist. Das Fläschchen verwerfen, wenn eine Verfärbung oder Partikel beobachtet werden.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, sollte die Lagerzeit 4 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) nicht überschreiten.

Schritt 3



- Entnehmen Sie aus jedem Fläschchen das erforderliche Volumen für die berechnete Dosis.
- Füllen Sie die erforderliche Dosismenge langsam in einen Infusionsbeutel geeigneter Größe, der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) zur Injektion oder 5 % Glukose zur Infusion enthält.
- Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 0,4 mg/ml und 6 mg/ml liegen.
- Mischen Sie die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Invertieren. NICHT schütteln.
- Die Infusionslösung muss klar, farblos und ohne sichtbare Partikel sein. Werden Partikel oder Verfärbungen festgestellt, muss die Lösung verworfen werden.
- Zanidatamab darf nicht gleichzeitig mit anderen intravenösen Arzneimitteln über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.
- Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, sollte die Lagerzeit 12 Stunden bei Raumtemperatur (18 °C bis 24 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) nicht überschreiten. Die Lagerzeiten beginnen ab der Rekonstitution.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von ZIIHERA[®].¹

7. INFUSIONSMANAGEMENT

EMPFOHLENE INFUSIONSDAUER¹

Dosis	1.	2.	3.	4.	Folgende
Infusionsdauer	120–150 Minuten		90 Minuten (wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden)		60 Minuten (wenn vorherige Infusionen gut vertragen wurden)

ÜBERWACHUNG UND BEHANDLUNG VON INFUSIONSBEDINGTEN REAKTIONEN (IRR)¹

- **Vor der Infusion:** Die Prämedikation sollte 30–60 Minuten vor jeder ZIIHERA[®]-Infusion verabreicht werden, um mögliche IRR zu verhindern (siehe Abschnitt 8 dieses Leitfadens). Zu der empfohlenen Prämedikation gehören ein Kortikosteroid, ein Antihistaminikum und ein Antipyretikum.
- **Während der Infusion:** Überwachen der Patient:innen auf Anzeichen und Symptome einer IRR.
- **Nach der Infusion:** Überwachen der Patient:innen nach Abschluss der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer IRR, wie klinisch angezeigt.
- **Vorsichtsmaßnahmen:** Sicherstellen, dass Notfallmedikamente und -geräte zur Behandlung von IRR für den sofortigen Einsatz verfügbar sind.

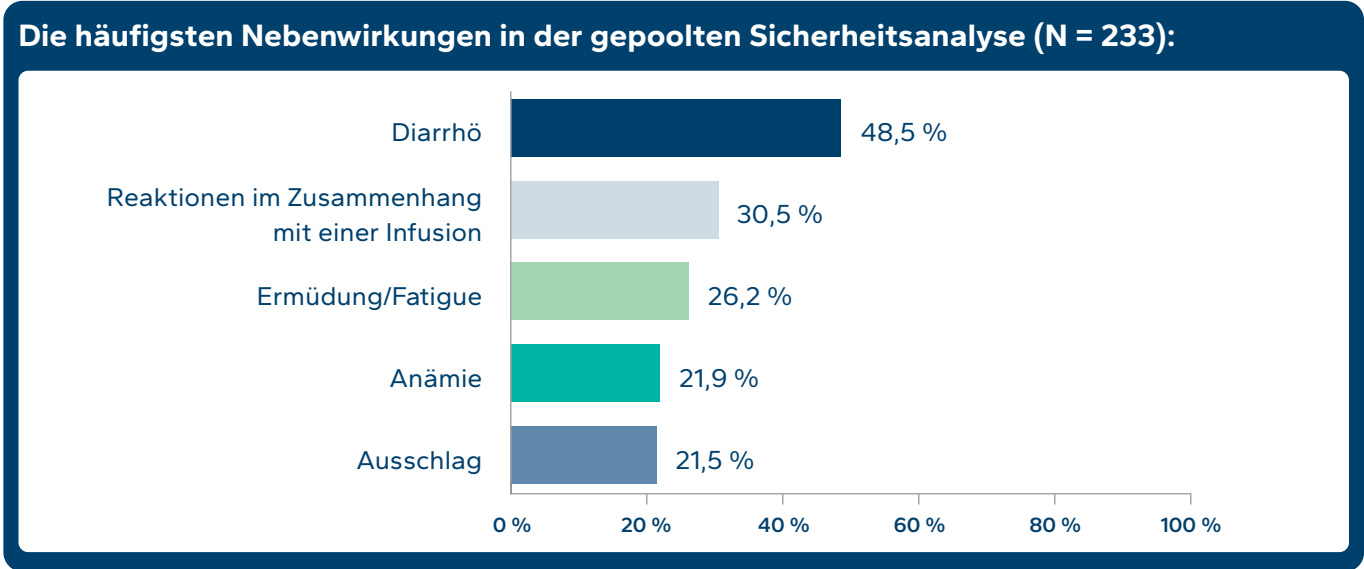
Behandlung von IRR

Schweregrad	Änderung der Behandlung
Mild (Grad 1)	1. Reduzieren der Infusionsrate um 50 %. 2. Nachfolgende Infusionen mit dieser reduzierten Rate beginnen. 3. Die Infusionsrate der Folgeinfusionen kann schrittweise auf die Rate vor dem Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies toleriert wird.
Mäßig (Grad 2)	1. Infusion sofort stoppen. 2. Mit geeigneter Therapie behandeln. 3. Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. 4. Die Infusionsrate kann bei Folgeinfusionen schrittweise auf die Rate vor dem Auftreten der Symptome erhöht werden, sofern dies toleriert wird.
Schwer (Grad 3)	1. Infusion sofort stoppen. 2. Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. 3. Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate wieder aufnehmen, sobald die Symptome abgeklungen sind. 4. Bei wiederkehrenden Grad 3-Symptomen dauerhaft absetzen.
Lebensbedrohlich (Grad 4)	1. Infusion sofort stoppen. 2. Sofort mit geeigneter Therapie behandeln. 3. Infusion dauerhaft absetzen.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von ZIIHERA[®].¹

8. SICHERHEIT UND NEBENWIRKUNGEN

In Studien zeigte Zanidatamab ein handhabbares Sicherheitsprofil.¹



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
		Ebrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Alaninaminotransferase erhöht
		Aspartataminotransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Pneumonitis

^a Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz und Schmerzen Oberbauch. | ^b Ausschlag umfasst Dermatitis akneiform, Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz und Urtikaria. | ^c Ermüdung umfasst Asthenie, Ermüdung und Unwohlsein.
* Siehe Diagramm oben.

SICHERHEITSDATEN AUS DER ZULASSUNGSSTUDIE
HERIZON-BTC-01^{*,3-5}

2,3 %
ABBRÜCHE

Zwei Patient:innen (2,3 %) brachen die Behandlung aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TRAEs) ab (n = 87).^{1,3-5}

20,7 %
GRADE ≥3 TRAEs

18 Patient:innen (20,7 %) erlebten TRAEs vom Grad ≥ 3 (n = 87).^{4,5}

- Bei 1 Patient:in (1,1 %) trat eine TRAE von Grad 4 auf.^{1,4,5}
- Es gab keine Ereignisse vom Grad 5.^{4,5}

Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Behandlung mit Zanidatamab.^{4,5}

Die Zahl der Patient:innen, bei denen unter Zanidatamab Laboranomalien auftraten, war gering.⁴

Unerwünschtes Ereignis, n (%) ⁵	Gesamt (n = 87)	
Jedes unerwünschte Ereignis, das bei der Behandlung auftritt (TEAE)	84 (96,6)	
Jede TRAE	63 (72,4)	
Grad 1-2	45 (51,7)	
Grad 3	17 (19,5)	
Grad 4 [†]	1 (1,1)	
Grad 5	0 (0)	
Schwerwiegende TRAEs	8 (9,2)	
TRAEs, die zum Abbruch der Behandlung führen [†]	2 (2,3)	

TRAE* n (%) ⁵	Alle Grade	Grad 3-4
Diarrhö	32 (36,8)	4 (4,6)
Infusionsbedingte Reaktion	29 (33,3)	1 (1,1)
Ejektionsfraktion verringert	9 (10,3)	3 (3,4)
Übelkeit	8 (9,2)	1 (1,1)
ALT erhöht	6 (6,9)	1 (1,1)
AST erhöht	6 (6,9)	2 (2,2)
Erbrechen	6 (6,9)	0 (0)
Müdigkeit	5 (5,7)	0 (0)

UE von besonderem Interesse (AESI), n (%) ⁵	Alle Grade	Grad 3-4
IRR	29 (33,3)	1 (1,1)
Bestätigte kardiale Ereignisse	5 (5,7)	3 (3,4)
Nicht-infektiöse pulmonale Toxizitäten	1 (1,1)	1 (1,1)

* n = 87. Die Sicherheitsdaten umfassen alle Patient:innen, die in HERIZON-BTC-01 (ZWI-ZW25-203 bzw. Studie 203 laut Fachinformation) mit Zanidatamab behandelt wurden: 80 Patient:innen in Kohorte 1 (IHC 2+ oder 3+) und 7 Patient:innen in Kohorte 2 (IHC 0 und 1+).^{1,4} | [†] Ein Abbruch erfolgte aufgrund einer Pneumonitis und der andere aufgrund einer verringerten Ejektionsfraktion.⁴ | [‡] Bei 1 Patient:in trat eine TRAE des Grades 4 (AST erhöht) auf.⁴
ZIIHERA[®] ist indiziert bei Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) BTC.¹

8. SICHERHEIT UND NEBENWIRKUNGEN

DIARRHÖ

Diarrhö war die am häufigsten berichtete TRAE (alle Grade).^{1,4,5}
36,8 % der Patient:innen der HERIZON-BTC-01-Studie, die Zanidatamab erhielten, berichteten über Diarrhö.^{*,4,5}

- Diarrhö meist geringgradig (32,2 % Grad 1–2)^{*,4}
- Grad 3-Ereignisse bei 4,6 % der Patient:innen, wobei die Hälfte dieser Patient:innen (2,3 %; n = 2) ihre Dosis aufgrund der Behandlung reduzierten^{*,4}
- Keine Ereignisse von Grad 4/5⁴
- Keine Abbrüche aufgrund von Diarrhö⁴



Management⁶



Ausreichend trinken



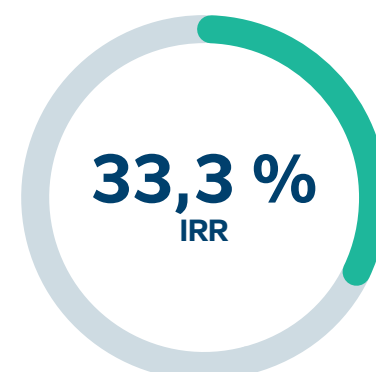
Verwendung von Antidiarrhoika

In der HERIZON-BTC-01 Studie wurde die Diarrhö im Allgemeinen ambulant mit Loperamid behandelt (alle bis auf zwei Ereignisse der Stufe 3), wobei die meisten Ereignisse leicht oder mittelschwer waren.³

INFUSIONSBEDINGTE REAKTIONEN (IRR)⁴

Bei 33,3 % der Patient:innen der HERIZON-BTC-01-Studie, die Zanidatamab erhielten, wurden IRR gemeldet.^{4,5}

- 1,1 % der Patient:innen mit Grad ≥ 3 Ereignissen^{*,4}
- Keine IRR-Ereignisse von Grad 4/5⁴
- Kein Abbruch aufgrund von IRR⁴



Bitten Sie die Patient:innen, auf die folgenden Symptome zu achten:⁷

- Krankheitsgefühl (Übelkeit)
- Kopfschmerzen
- Fieber
- Appetitlosigkeit
- Schüttelfrost
- Hitzewallungen
- Erschöpfungsgefühl
- Gelenk- und Muskelschmerzen

RISIKO FÜR VERRINGERTE LINKSVENTRIKULÄRE DYSFUNKTION (LVEF)

3,4 % der Patient:innen der HERIZON-BTC-01 Studie (n = 87) zeigten unter Zanidatamab eine verringerte LVEF von Grad ≥ 3 .^{*,4}

- 10,3 % der Patient:innen (9/87) zeigten eine verringerte LVEF (alle Grade).
- 3,4 % der Patient:innen (3/87) berichteten über eine verringerte LVEF Grad 3.
- Keine Ereignisse vom Grad 4/5
- 1 Patient:in (1,1 %) setzte die Behandlung aufgrund der verringerten LVEF (Grad 1–2) ab.

Eine verringerte LVEF wurde bei Arzneimitteln berichtet, die wie ZIIHERA[®] die HER2-Aktivität hemmen.^{*,1}

- **Erstbewertung:** Die LVEF sollte vor Beginn der Behandlung mit ZIIHERA[®] mittels Echokardiogramm oder MUGA-Scan bestimmt werden, um sicherzustellen, dass die LVEF innerhalb normaler Grenzen liegt.
- **Während der Behandlung:** Die LVEF sollte während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie innerhalb der normalen Grenzen bleibt.
- **Weitere Verschlechterung:** Wenn sich die LVEF verschlechtert und nicht verbessert oder bei der nächsten Untersuchung weiter verschlechtert hat, sollte ZIIHERA[®] abgesetzt werden, wie in der nebenstehenden Abbildung *Anpassung der Behandlung* beschrieben.

* n = 87. Die Sicherheitsdaten umfassen alle Patient:innen, die in HERIZON-BTC-01 (ZWI-ZW25-203 bzw. Studie 203 laut Fachinformation) mit Zanidatamab behandelt wurden: 80 Patient:innen in Kohorte 1 (IHC 2+ oder 3+) und 7 Patient:innen in Kohorte 2 (IHC 0 und 1+).^{1,4}

* Zanidatamab wurde nicht bei Patient:innen mit einem LVEF-Wert von < 50 % vor der Behandlung, einem Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris innerhalb von 6 Monaten, Troponinwerten, die auf einen Myokardinfarkt hindeuten, oder klinisch bedeutsamen Herzerkrankungen wie behandlungsbedürftigen ventrikulären Arrhythmien, unkontrolliertem Bluthochdruck oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte untersucht.¹

8. SICHERHEIT UND NEBENWIRKUNGEN

DOSISANPASSUNG IM FALL EINER LVEF¹

Anpassung der Behandlung¹

- Absolute Abnahme der LVEF um $\geq 16\%$ gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung
- LVEF-Wert unter 50% und absoluter Rückgang um $\geq 10\%$ gegenüber dem Ausgangswert vor der Behandlung



1.
ZIIHERA® für
mindestens 4 Wochen
unterbrechen



2.
LVEF innerhalb
von 4 Wochen
re-evaluieren



3.
Wiederaufnahme der
Behandlung innerhalb
von 4 bis 8 Wochen
bei normwertiger LVEF
und einer absoluten
Abnahme von $\leq 15\%$
zum Ausgangswert



4.
Behandlung
dauerhaft absetzen,
falls LVEF sich nicht
bis auf 15% zum
Ausgangswert erholt

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation von ZIIHERA®.¹

Bitten Sie die Patient:innen, auf die folgenden Symptome zu achten:⁷

- Kurzatmigkeit
- Plötzliche Gewichtszunahme
- Husten
- Erschöpfungsgefühl
- Schwindelgefühl
- Anschwellen der Knöchel oder Beine
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Verlust des Bewusstseins

9. LAGERUNG¹

- Haltbarkeit der ungeöffneten Fläschchen: 2 Jahre
- Fläschchen bis zur Rekonstitution im Kühlschrank bei $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Umkarton aufbewahren
- Nicht einfrieren

Alle Einzelheiten finden Sie in der Fachinformation von ZIIHERA®.¹

PFLICHTTEXT

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

Wirkstoff: Zanidatamab.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 300 mg Zanidatamab. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 50 mg/ml Zanidatamab. Liste der sonstigen Bestandteile: Polysorbat 20 (E432), Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure (E363), Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

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

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.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Anämie, Appetit vermindert, Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Ausschlag, Ermüdung/Fatigue, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. *Häufig:* Ausswurf fraktion verkleinert. *Gelegentlich:* Pneumonitis.

Warnhinweis: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verschreibungspflichtig.

Weitere Angaben: Siehe Fachinformation.

Pharmazeutischer Unternehmer (Inhaber der Zulassung): Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, Irland.

Stand der Information: Juni 2025.

▼ 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 über das nationale Meldesystem zu melden. Zusätzlich sollten Nebenwirkungen per E-Mail an AEreporting@jazzpharma.com oder per Fax unter **+44 (0) 1865 598765** gemeldet werden.

Abkürzungen

AESI = unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BTC = Gallengangskrebs; CDC = Komplement-abhängige Zytotoxizität; CHF = Kongestive Herzinsuffizienz; KI = Konfidenzintervall; cORR = Bestätigte objektive Ansprechrates; CR = Vollständiges Ansprechen; DOR = Dauer des Ansprechens; ECD = Extrazelluläre Domäne; HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HER2+ = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 positiv; ICR = Unabhängige zentrale Bewertung; IHC = Immunhistochemie; IRR = Infusionsbedingte Reaktion; ISH = In-situ-Hybridisierung; IV = Intravenös; IVD = In-vitro-Diagnostik; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mDOR = Mediane Dauer des Ansprechens; mOS = medianes Gesamtüberleben; MUGA = Multigated Acquisition; ORR = Objektive Ansprechrates; OS = Gesamtüberleben; PI = Gebrauchsinformation (Verschreibungsinformationen); PR = Partielles Ansprechen; TEAE = treatment-emergent adverse event (unerwünschtes Ereignis unter der Behandlung); TRAE = treatment-related adverse event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis).

Referenzen

1. Fachinformation ZIIHERA, aktueller Stand.
2. Weisser NE et al. Nat Commun 2023; 14(1): 1394.
3. Harding JJ et al. Lancet Oncol 2023; 24(7): 772–782.
4. Pant S et al. JAMA Oncol 2025; 20:e254736.
5. Pant et al. 2024, ASCO Annual Meeting; Poster 4091.
6. ESMO Patient Guide. What is biliary tract cancer? 2019. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/266801/5310983/1/EN-Biliary-Tract-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>; abgerufen: 09.01.2026.
7. Gebrauchsinformation ZIIHERA, aktueller Stand.