

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zanosar 1 g kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1 g:n streptotsosiinia.

Kuiva-aineen liuottamisen jälkeen syntyvä välikonsentraatti sisältää 100 mg/ml streptotsosiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Zanosar on kylmäkuivattu, steriili, valkoinen tai vaaleankeltainen kuiva-aine.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zanosar on tarkoitettu systeemiseen hoitoon aikuispotilaille, joilla on leikkauskelvottomia, edenneitä tai metastaattisia, eteneviä ja/tai symptomaattisia, hyvin erilaistuneita, neuroendokriinisiä haimaperäisiä G1- tai G2-kasvaimia, yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa (katso kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Zanosaria saa antaa vain syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Potilaalla on oltava pääsy laitokseen, jossa on laboratorio ja riittävät tukiresurssit lääkkeen siedettävyyden seurantaan ja lääketoksisuudesta kärsivän potilaan suojaamiseksi ja hoitamiseksi.

Annostus

Annos perustuu kehon pinta-alaan (m²).

Kahta erilaista annosteluohjelmaa voidaan käyttää:

Hoito kuuden viikon välein – 500 mg/m²/päivä laskimoon annettuna 5 peräkkäisen päivän ajan 6 viikon välein, kunnes suurin hyöty saavutetaan tai kunnes havaitaan hoitoa rajoittavaa toksisuutta. Annostosta ei suositella tässä ohjelmassa.

Hoito kolmen viikon välein – 500 mg/m²/päivä laskimoon annettuna 5 peräkkäisen päivän ajan ensimmäisen syklin aikana, jonka jälkeen 1000 mg/m² joka kolmas viikko myöhempien syklien aikana.

Muita annostusohjelmia, joissa on samankaltainen annosintensiteetti, on käytetty kliinisissä tutkimuksissa vertailukelpoisilla tehon ja turvallisuuden tuloksilla. **Kerta-annosta 1500 mg/m² ei kuitenkaan pidä ylittää (munuais toksisuus).**

Ylläpitohoidon optimaalista kestoa Zanosarilla ei ole varmistettu.

Potilailla, joilla on toiminnallisia kasvaimia, biologisten markkereiden toistuva seuraaminen mahdollistaa

biokemiallisen hoitovasteen määrityksen. Potilailla, joilla on joko toiminnallisia tai ei-toiminnallisia kasvaimia, hoitovaste voidaan määrittää kuvantamisessa näkyvällä kasvaimen koon mitattavissa olevalla pienentymisellä.

Munuaisten ja maksan toimintaa ja hematologisia parametrejä on seurattava tarkasti ennen hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, samoin kuin veren glukoositasoja (ks. kohta 4.4). Annoksen sovittaminen tai lääkkeen lopettaminen voi olla tarpeen havaitusta toksisuusasteesta riippuen.

On suositeltavaa antaa ennalta pahoinvointilääkettä pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi.

Antotapa

Zanosar annetaan laskimoinfuusiona (ks. kohta 6.6). Infuusion keston tulisi olla 30 minuutin ja 4 tunnin välillä.

Zanosarin antaminen edellyttää hyperhydraatiota (ks. kohta 4.4).

Tämä lääkevalmiste on rakkuloita aiheuttava, ja se on annettava ääreislaskimoon varovaisuutta noudattaen.

Mikäli ekstravasatiota esiintyy, valmisteen antaminen on lopetettava välittömästi.

Erytisryhmät:

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Kliiniseen kokemukseen perustuen Zanosarin annos on sovitettava munuaisten toiminnan mukaisesti: annosta pitää pienentää tai hoito lopettaa, jos potilaalla ilmenee merkittävää munuaistoksisuutta.

Arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (GFR)	> 60 ml/min	≤ 60 ml/min ja > 45 ml/min	≤ 45 ml/min ja > 30 ml/min	≤ 30 ml/min
Zanosar-annos	Täysi annos	50 prosenttiin pienennetty annos	Hyöty-haittasapainon arviointi	Vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

Jos glomerulusten suodatusnopeus, GFR, on 30–45 ml/min, hyöty-haittasapaino on arvioitava perusteellisesti laaja-alaisella menettelyllä, joka sisältää nefrologin lausunnon ja potentiaalisen hyödyn tasapainotuksen suhteessa tunnettuun vakavan munuaisvaurion riskiin.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:

Annoksen sovittamista on harkittava, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat:

Zanosarin turvallisuutta ja tehoa 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Iäkkäiden potilaiden hoito-ohjelma on valittava huolellisesti: tavallisesti hoito aloitetaan annosalueen pienimmästä päästä, koska iäkkäiden potilaiden maksan, munuaisten tai sydämen toiminta on useammin heikentynyttä ja koska heillä on useammin muita samanaikaisia sairauksia ja lääkityksiä.

Pediatriset potilaat:

Zanosarin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4)
- Eläviä ja eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

- Imettäminen

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaistoksisuus:

Monilla Zanosarilla hoidetuilla potilailla on havaittu jonkinasteista munuaistoksisuutta, jonka osoittavat kreatiniinin suurentunut pitoisuus plasmassa ja proteinuria. Munuaistoksisuuden mekanismit ovat edelleen epäselviä, mutta kokeelliset ja kliiniset tiedot viittaavat tubulaariseen toksisuuteen: muun muassa tubulaarinen asidoosi, pienen molekyylipainon proteinuria, hypokalemia ja hypokalsemia. Munuaistoksisuus on annosriippuvaista ja useimmissa tapauksissa kumulatiivista, ja se voi olla vakavaa tai kuolemaan johtavaa. Se voi kuitenkin ilmetä jo ensimmäisen antokerran jälkeen.

Munuaisten toimintaa on seurattava välittömästi ennen hoitokertaa ja kaksi viikkoa kunkin hoitokerran jälkeen. Rutiiniseuranta sisältää plasman kreatiniinin mittauksen ja glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) arvioinnin MDRD-kaavalla (Modification of Diet in Renal Disease). Ennen hoidon aloittamista (eli ennen ensimmäistä hoitosykliä) ja 2–4 viikkoa viimeisen hoitosyklin loppumisen jälkeen myös proteinuria ja seerumin elektrolyytit on mitattava plasman kreatiniinin lisäksi.

Zanosar-annosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee merkittävää munuaistoksisuutta (ks. kohta 4.2).

Riittävä nesteytys vähintään yhdellä litralla 0,9-prosenttista natriumkloridia ennen Zanosarin antamista voi auttaa pienentämään munuaisten tubulaariteeliin kohdistuvaa toksisuuden riskiä vähentämällä lääkettä ja sen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuutta munuaisissa ja virtsassa.

Zanosarin käyttö potilaille, joilla on aiempi munuaissairaus, edellyttää lääkärin tekemää arviointia mahdollisesta hoidon hyödystä verrattuna vakavan munuaisvaurion tunnettuun riskiin.

Tätä lääkettä ei saa käyttää samanaikaisesti muun mahdollisesti nefrotoksisen lääkkeen kanssa.

Maksatoksisuus:

Maksa-arvot on mitattava säännöllisin väliajoin maksatoksisuuden havaitsemiseksi. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee maksatoksisuutta.

Hematologinen toksisuus:

Täydellinen verenkuvasta on mitattava säännöllisesti hematologisen toksisuuden havaitsemiseksi. Annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee hematologista toksisuutta (joka yleensä johtuu Zanosarin yhteiskäytöstä toisen solunsalpaajan kanssa).

Hematologinen toksisuus on ollut harvinaista, ja se useimmiten käsittää hematokriittiarvojen lievän laskun. Kuolemaan johtanutta hematologista toksisuutta, johon on liittynyt valkosolujen ja verihiutaleiden määrän merkittävää vähenemistä, on kuitenkin havaittu.

Myelodysplastista oireyhtymää ja akuuttia myeloidista leukemiaa on raportoitu harvinaisissa tapauksissa potilailla, joita on aiemmin hoidettu streptotsosiinipohjaisella solunsalpaajahoidolla ja jotka ovat saaneet myöhemmin radionuklidihoidoa.

Immunosuppressiiviset vaikutukset, lisääntynyt infektiöherkkyys:

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden anto potilaille, joilla on solunsalpaajahoidon, streptotsosiini mukaan lukien, liittyvä immuunivajaus, voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektioita. Ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa. Ne voivat kuitenkin saada aikaan huomattavan vasteen tässä potilasryhmässä (katso kohdat 4.3 ja 4.5).

Pahoinvointi ja oksentelu:

Streptotsosiini voi usein aiheuttaa pahoinvointia, joka voi olla hoitoa rajoittava. On suositeltavaa antaa ennalta pahoinvointilääkettä pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi.

Pistoskohdan reaktiot:

Steriili streptotsosiinikuiva-aine ärsyttää kudoksia. Ekstravasaatio voi aiheuttaa vakavia kudonvaurioita ja nekroosia.

Mikäli ekstravasaatiota esiintyy, lääkkeen anto on lopetettava välittömästi. Terveystieteiden ammattilaisten on ryhdyttävä tarvittaviin suojatoimenpiteisiin. Aluksi tavoite on minimoida ekstravasoituneen aineen määrä ympäröivissä kudoksissa ja aspiroida mahdollisimman paljon ainetta pois kanyylista ruiskulla. Kylmäpusseja on käytettävä, ja tilannetta on seurattava asianmukaisella lääketieteellisellä tavalla.

Natrium:

Tämä lääkevalmiste sisältää 30,1 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä ja eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet: Samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavan levinneen rokotesairaudesta ja se on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

Immunosuppressiiviset lääkkeet: lisääntynyt immunosuppressiivisuus ja lymfoproliferatiivisten sairauksien riski.

K-vitamiiniantagonistit: Jos potilasta päätetään hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla, INR-arvoja on (International Normalised Ratio) seurattava normaalia useammin kasvainsairauksien aikaisten koagulaatiotilan merkittävän sisäisen vaihtelun ja lisääntyneen tromboottisen riskin ja verenvuotoriskin takia sekä mahdollisen suun kautta otettavien antikoagulanttien ja syöpää ehkäisevän solunsalpaajahoidon yhteisvaikutuksen takia.

Nefrotoksiset lääkkeet: Zanosaria ei saa käyttää yhdessä nefrotoksisten lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaudenkehäisy:

Zanosarin käyttöä ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä raskaudenkehäisyä. Hoidon aikana on käytettävä tehokasta raskaudenkehäisymenetelmää. Miesten on käytettävä raskaudenkehäisyä 90 päivää hoidon jälkeen ja naisten 30 päivää.

Raskaus:

Ei ole olemassa tietoja Zanosarin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Zanosarin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Zanosaria saa käyttää raskauden aikana vain, mikäli mahdolliset hyödyt äidille ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

Imetys:

Ei tiedetä, erittyvätkö streptotsosiini ja/tai sen aineenvaihduntatuotteet ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tästä syystä rintaruokinta on lopetettava Zanosar-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys:

Ihmisten hedelmällisyydestä ei ole tietoja. Prekliinisissä tutkimuksissa streptotsosiini vaikutti haitallisesti hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin uros- ja naarasrotille (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi miehiä, joita hoidetaan streptotsosiinilla, neuvotaan olemaan yrittämättä perheellisäystä 90 päivää hoidon jälkeen ja keskustelemaan sperman säilytyksestä ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Streptotsosiini voi aiheuttaa sekavuutta, uneliaisuutta tai masennusta.

Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa heidän kykynsä suorittaa näitä tehtäviä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät Zanosarin yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön ja munuaisten häiriöt.

Ensin mainitut eivät ole hengenvaarallisia, mutta voivat olla potilasta häiritseviä ja saattavat johtaa hoidon keskeyttämiseen, mikäli ovat erittäin vaikeita. Jälkimmäiset ovat oireettomia, mutta mahdollisesti vakavia.

Pahoinvointi, oksentelu ja niiden voimakkuus ovat vähentyneet ajan myötä tehokkaiden antiemeettisten lääkkeiden käytön ansiosta. Munuaistoksisuutta voidaan välttää tai vähentää munuaisten toiminnan huolellisella arvioinnilla ennen hoitoa ja sen aikana, potilaan nesteytyksellä streptotsosiinin annon aikana ja annoksen säätämällä, jos munuaisten toiminta heikkenee.

Streptotsosiini saattaa aiheuttaa hyperglykemiaa toimintamekanisminsa ansiosta. Glukoosi-intoleranssia tai diabetesta on kuitenkin harvinaisissa tapauksissa todettu kliinisessä käytössä.

Myelotoksisuus on yleensä lievää ja ohimenevää. Maksatoksisuutta on kuvattu, muttei raportoitu vakavana ongelmana hoidon aikana.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo (julkaistuista tiedoista ja markkinoilletulon jälkeisestä seurannasta):

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinluokkajärjestelmän ja oireiden yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-järjestelmän elinryhmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Yleisyys tuntematon
Veri ja imukudos			Hematokriitin, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän väheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitus			Glukoosi-intoleranssi
Hermosto			Sekavuus, uneliaisuus, masentuneisuus
Ruoansulatuselimistö	Vaikea pahoinvointi ja oksentelu Ripuli		Nefrogeeninen diabetes insipidus
Maksa ja sappi			Suurentuneet maksan entsyymitasot Maksatoksisuus Hypoalbuminemia
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaistoksisuus – proteinuria, proksimaalisen tubuluksen vauriot, fosfaturia, akuutti munuaisten vajaatoiminta Virtsateiden häiriöt	
Yleiset oireet ja antopaikassa todettavat haitat			Kuume Injektiokohdan reaktiot

Ruoansulatuselimistö:

Potilailla, joita on hoidettu Zanosarilla, on todettu pahoinvointia ja oksentelua. Ensimmäisissä tutkimuksissa jopa 80–90 % potilaista ilmoitti pahoinvoinnista ja oksentelusta, kun taas uusimmissa tutkimuksissa tämä luku on 23–37 %. Ensimmäisissä tutkimuksissa vaikeaa pahoinvointia ja oksentelua raportoitiin 20–41 prosentilla potilaista. Vuonna 2014 julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa luokan 3–4 pahoinvointia ja oksentelua kuvattiin 4,6 prosentilla potilaista. Lääkehoito piti lopettaa joissakin tapauksissa vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia. Joillakin potilailla on esiintynyt ripulia.

Munuaiset ja virtsatiet:

Kirjallisuustietojen mukaan munuais- ja virtsatiehäiriöt ovat yleisiä. Munuaistoksisuus on annosriippuvaista ja useimmissa tapauksissa kumulatiivista, ja se voi olla vakavaa tai kuolemaan johtavaa.

Tarkkaa tietoa esiintymistä ei voida antaa uusien, kattavaa toksisuusraportointia käyttävien prospektiivisten tutkimusten puuttuessa. Vuoden 2000 jälkeen julkaistuissa prospektiivisissä tutkimuksissa ei raportoitu luokkien 3–5 toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Maksa ja sappi:

Seerumin aminotransferaasiarvojen nousua voi esiintyä jopa kahdella kolmanneksella potilaista, joita hoidetaan streptotsosiinilla, mutta poikkeavuudet ovat yleensä lieviä, ohimeneviä, eikä oireita tai keltaisuutta yleensä ilmene. Vakavia tapauksia on raportoitu harvinaisissa tapauksissa (katso kohta 4.4).

Veri ja imukudos:

Akuutti hematologinen toksisuus on harvinaista, ja se käsittää useimmiten lievää hematokriitin pienenemistä sekä valkosolu- ja verihiutale määrän vähenemistä. Kuolemaan johtanutta hematologista toksisuutta, jossa valkosolujen ja verihiutaleiden määrä on vähentynyt merkittävästi, on kuitenkin havaittu. Hematologinen toksisuus voi lisätä infektioherkkyyttä.

Myöhäistä hematologista toksisuutta (myelodysplastista oireyhtymää ja akuuttia myelooista leukemiaa) on raportoitu harvoin potilailla, joita on aiemmin hoidettu streptotsosiinipohjaisella solunsalpaajahoidolla ja jotka ovat saaneet myöhemmin radionuklidihoidoa.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus (ks. kohta 5.1):

Lievää tai kohtalaista glukoosi-intoleranssia on havaittu Zanosarilla hoidetuilla potilailla. Nämä ovat yleensä olleet tilapäisiä.

Streptotsosiinin vaikutusmekanismin vuoksi diabetesta ei voi sulkea pois.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Vakavaa kudosnekroosia on kuvattu ekstravasatiotapauksissa. Kirvelyä, joka ulottuu pistoskohdasta käsivarteen, on raportoitu joillakuilla potilailla bolusannoksen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Zanosarin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä, ja yliannostuksen hoidon tulisi koostua tukitoimenpiteistä. Yliannostus vältetään laskemalla huolellisesti annettavan annoksen määrä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, alkyloivat lääkeaineet – nitrosoureat
ATC-koodi: L01AD04

Vaikutusmekanismi:

Streptotsosiinin antineoplastista vaikutusta arvioitiin sekä *in vitro* että *in vivo* hiirillä, joilla oli erilaisia kasvaintyyppisiä.

Streptotsosiini hajoo spontaanisti ja tuottaa reaktiivisia metyylikarboniumi-ioneita, jotka alkyloivat DNA:ta ja aiheuttavat säikeiden välisiä ristsidoksia. Vakava streptotsosiinin aiheuttama DNA-vaurio johtaa solukuolemaan apoptoosin tai nekroosin kautta. Streptotsosiinin alkyloivan vaikutuksen aiheuttamat DNA-säikeiden katkeamiset voivat myös johtaa kromosomien uudelleenjärjestäytymiseen. Lisäksi streptotsosiinin aiheuttama sytogeneettinen vaurio voi ilmetä kromosomipoikkeavuuksina, sisarkromatidivaihdoksina tai mikrotumina.

Verrattuna muihin nitrosoureihin Zanosarin alkyloiva vaikutus on heikkoa: metyylinitrosourean aineenvaihduntatuotteen alkyloiva vaikutus on 3–4-kertainen kanta-aineen vaikutukseen verrattuna. Glukoosiosan läsnäolo vähentää alkyloivaa vaikutusta, mutta vähentää myös luuydintoksisuutta

Kliininen teho:

Kliinisissä tutkimuksissa Zanosar yhdistettynä 5-fluorourasiiliin osoittautui hyödylliseksi haiman neuroendokriinisten kasvainten hoidossa. Hoitovaste oli 20–40 prosenttia.

Satunnaistetut kliiniset tutkimukset

Streptotsosiinin tehokkuutta ja turvallisuutta haiman neuroendokriinisten kasvainten hoidossa on arvioitu kolmessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa.

Kahdessa ensimmäisessä tutkimuksessa havaitut hyvät vasteet perustuivat biokemiallisten markkereiden ja kliinisen hepatomegalian arviointiin. Näitä hyviä hoitovasteita ei ole saavutettu myöhemmissä tutkimuksissa tiukempien tehokkuuskriteereiden vuoksi.

Moertel 1980: streptotsosiini pelkästään vs. streptotsosiini + 5-FU

- 84 potilasta osallistui
- Hoitovaste (RR) 36 % pelkästään streptotsosiinilla vs. 63 % streptotsosiinilla + 5-FU:lla

Moertel 1992: streptotsosiini + doksorubisiini vs. streptotsosiini + 5-FU vs. klorotsosiini

- 105 potilasta osallistui.
- RR: 69 % streptotsosiinilla + doksorubisiinilla vs. 45 % streptotsosiinilla + 5-FU:lla
- Elossaolon mediaani: 2,2 vuotta streptotsosiinilla + doksorubisiinilla ja 1,4 vuotta streptotsosiinilla + 5-FU:lla.

Meyer 2014: streptotsosiini + kapesitabiini vs. streptotsosiini + kapesitabiini + sisplatiini

- 86 potilasta osallistui (haima- ja ei-haimaperäiset neuroendokriiniset kasvaimet)
- RR: 12 % streptotsosiinilla + kapesitabiinilla vs. 16 % streptotsosiinilla + kapesitabiinilla + sisplatiinilla; potilailla, joilla oli haimaperäisiä neuroendokriinisiä kasvaimia (48 %), hoitovaste oli 17 % hoidosta riippumatta
- Taudin hallinta (DCR): 80 % streptotsosiinilla + kapesitabiinilla ja 74 % streptotsosiinilla + kapesitabiinilla + sisplatiinilla. Potilailla, joilla oli haimaperäisiä neuroendokriinisiä kasvaimia, DCR oli 86 % hoidosta riippumatta.
- Streptotsosiinin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidolla etenemättömyysajan (progression free survival, PFS) mediaani oli 10,2 kuukautta ja kokonaiselossaolo (overall survival, OS) 26,7 kuukautta.

Ei-satunnaistetut prospektiiviset tutkimukset

Eriksson 1990: streptotsosiini + doksorubisiini vs. streptotsosiini + 5-FU

- RR: 36 % (9/25) streptotsosiinilla + doksorubisiinilla ja 58 % (11/19) streptotsosiinilla + 5-FU:lla
- Vasteen kesto: 22 kuukautta streptotsosiinilla + doksorubisiinilla ja 36 kuukautta streptotsosiinilla + 5-FU:lla

Prospektiiviset ei-vertailututkimukset

Turner 2010: streptotsosiini + 5-FU

- Hoitovasteet 38,3 % (18/47)

5.2 Farmakokineetiikka

Radioaktiivisen streptotsosiinin laskimoon antamisen jälkeen muuttumaton lääkeaine puhdistui plasmasta muutamassa minuutissa (alkuvaiheen puoliintumisaika: 5 minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika: 35 minuuttia). Aineenvaihduntatuotteilla on paljon pidempi puoliintumisaika (> 24 tuntia). Nämä aineenvaihduntatuotteet päätyivät keskushermostoon asti, kun taas itse kanta-ainetta ei ollut aivoselkäydinnesteessä. Noin 30 % lääkeannoksesta erittyi virtsaan nitrosoareneina, joka sisälsi aineenvaihduntatuotteita ensimmäisen 24 tunnin aikana lääkeannoksen antamisen jälkeen. Itse kanta-aineen osuus munuaisten kautta tapahtuvasta erittymisestä oli 10–20 %. Alle 1 % radioaktiivisesta lääkeannoksesta erittyi ulosteeseen.

In vitro -tulokset eivät osoittaneet mikrosomaalisten CYP-entsyymien osallisuutta streptotsosiinin hajoamisessa. Streptotsosiinin ei havaittu rajoittavan CYP450-entsyymejä *in vitro*.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Streptotsosiinia on tutkittu konventionaalisissa tutkimuksissa hiirillä, rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla. Näitä tutkimuksia ovat muun muassa lyhytkestoiset toksikologiatutkimukset sekä genotoksisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimukset.

Toistuvan altistuksen tutkimukset, joissa koirille ja apinoille annettiin streptotsosiinia laskimonsisäisinä injektioina, osoittivat systeemistä toksisuutta kliinisesti merkittävillä annoksilla.

Streptotsosiinia ei tutkittu virallisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Farmakologisen toimintamekanisminsa mukaisesti streptotsosiini on genotoksista (ks. kohta 5.1). Tämän seurauksena streptotsosiini voi aiheuttaa syöpää aiheuttavan vaaran ihoaltistuksen kautta, mikäli sitä ei käsitellä asianmukaisesti (ks. kohta 6.6).

Kliinisesti merkittävillä annoksilla streptotsosiini vaikutti haitallisesti uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen ja aiheutti alkio/sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön sitruunahappo

Natriumhydroksidi pH:n säätämiseen

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, erityisesti muiden sytotoksisten lääkkeiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Ennen avaamista: 36 kuukautta.

Avaamisen, käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen:

Käyttökuntoon saatettu liuos on laimennettava heti.

Käyttövalmiin, laimentamisen tuloksena saadun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia alle 25 °C:n lämpötilassa Ecoflac®-tyyppisissä polyeteenipusseissa, jotka sisältävät 0,9-prosentista natriumkloridi-injektionestettä.

Lääke ei sisällä säilöntäaineita ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Mikrobiologiselta kannalta tuote on käytettävä heti, ellei avaus-/käyttökuntoon saattamis-/laimennusmenetelmä estä mikrobikontaminaation riskiä. Jos liuosta ei käytetä heti, valmiin liuoksen käyttöolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Kuiva-aine tyyppin I lasisessa 20 ml:n injektiopullossa, jossa on bromobutyylimuuttoluoppa ja joka on suljettu alumiinista ja muovista valmistetulla repäisykorkilla.

1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimenpiteet

Streptotsosiini on sytotoksinen aine. Siksi varovaisuutta on noudatettava Zanosarin käsittelyn ja valmistamisen aikana. Käsineiden ja muun suojavaatetuksen käyttö on suositeltavaa ihokosketuksen estämiseksi.

Aseptista tekniikkaa on noudatettava tarkasti koko Zanosarin käsittelyn ajan, koska se ei sisällä säilöntäaineita.

Ohjeet käyttövalmiiksi saattamiseen

Terveydenhuollon ammattilaisen on saatettava Zanosar käyttövalmiiksi.

Annoksen valmistuksessa on otettava huomioon potilaan kehon pinta-ala (ks. kohta 4.2).

Jokainen 20 ml:n injektiopullo Zanosaria on saatettava käyttökuntoon 9,5 ml:lla 0,9-prosentista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

Kylmäkuivatun kuiva-aineen täydellinen liukeneminen tapahtuu alle 2 minuutissa. Tuloksena saatavan liuoksen (välikonsentraatti) väri on vaalean kullankeltainen.

Käyttökuntoon saatetun välikonsentraatin pH-arvo on noin 4.

Käyttökuntoon saatettu välikonsentraatti sisältää 100 mg/ml streptotsosiinia.

Oikea määrä käyttökuntoon saatettua välikonsentraattia (katso kohta 4.2 annoksen laskemiseksi kehon pinta-alan perusteella) on laimennettava 500 ml:aan samaa liuosta, jota käytettiin käyttökuntoon saattamiseen.

Mikäli Zanosaria annostellaan yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa, Y-liitinjärjestelmän käyttöä suositellaan.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava kuiva-aineen ja liuoksen käsittelyssä ja valmistamisessa, ja käsineiden käyttöä suositellaan. Jos Zanosarin steriiliä kuiva-ainetta tai Zanosarista valmistettua liuosta joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, altistunut alue on pestävä välittömästi saippuavedellä.

Syöpälääkkeiden asianmukaisia käsittely- ja hävitysmenettelyitä on noudatettava.

Vain koulutettu henkilöstö, joka tuntee käytetyt lääkevalmisteet, saa valmistaa injektio-liuokset sytotoksisista aineista. Olosuhteiden pitää olla sellaiset, joissa taataan ympäristön ja erityisesti aineita käsittelevän henkilöstön suojeleminen. Tämä edellyttää tiloja, jotka on tarkoitettu ainoastaan valmistukseen. Tupakointi, syöminen ja juominen näissä tiloissa on kiellettyä. Aineita käsittelevällä henkilöstöllä tulisi olla käytössään asianmukaiseen käsittelyyn tarkoitettavat varusteet, erityisesti pitkähihaiset takit, suojanaamarit, suojahattu, suojalasit, steriilit kertakäyttöiset PVC-käsineet, työpinnan suojalakanat, jätteenkäsittelyastiat ja -pussit. Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varovaisuudella. Raskaana olevia naisia on varoitettava, ja heidän on vältettävä sytotoksisten aineiden käsittelyä. Rikkoutunutta astiaa on käsiteltävä samoja varotoimenpiteitä noudattaen, ja sitä on käsiteltävä kontaminoituneena jätteenä.

Kontaminoituneen jätteen hävittäminen on tehtävä polttamalla jäykässä astiassa (joka on merkitty asianmukaisesti, ts. merkittävä, että astia sisältää tällaista kontaminoitunutta jätettä).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S.
Immeuble Cap Sud
106 avenue Marx Dormoy
92120 Montrouge
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

33770

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.07.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zanosar 1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 g streptozocin.

Koncentrationen av den rekonstituerade lösningen före utspädning är 100 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Zanosar är ett frystorkat, sterilt, vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zanosar är indicerat för systemisk behandling av vuxna patienter med inoperabel, avancerad eller metastatisk, progressiv och/eller symptomatisk, väl differentierad, G1 eller G2 neuroendokrina tumörer av pankreatiskt ursprung, i kombination med 5-fluorouracil (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Zanosar ska endast administreras under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cytotoxiska medel mot cancer.

Patienten ska ha tillgång till enhet med laboratorie- och stödjande resurser adekvata för att övervaka läkemedelstolerans och för att kunna understödja en patient som påverkas av läkemedelstoxicitet.

Dosering

Dosen baseras på kroppsytan (m^2).

Två olika doseringsscheman kan användas:

Behandling var 6:e vecka – 500 mg/m^2 /dag, intravenöst under 5 på varandra följande dagar var 6:e vecka tills maximal nytta erhålls eller tills behandlingsbegränsande toxicitet iakttas. Doseskalering rekommenderas inte i detta doseringsschema.

Behandling var 3:e vecka – 500 mg/m^2 /dag, intravenöst under 5 på varandra följande dagar under cykel 1, följt av 1 000 mg/m^2 var 3:e vecka under de efterföljande cyklerna.

Andra doseringsregimer, med liknande dosintensitet, har använts i kliniska studier med jämförbara effekt- och säkerhetsresultat. **Dock bör ingen enskild dos överskrida 1500 mg/m^2 (njurtoxicitet).**

Den optimala längden på underhållsbehandling med Zanosar har inte fastställts.

För patienter med funktionella tumörer möjliggör seriell övervakning av biologiska markörer en bestämning av biokemiskt svar på behandlingen. För patienter med antingen funktionella eller icke-

funktionella tumörer kan svaret på behandlingen bedömas genom mätbar tumörreduktion på röntgenundersökningar.

Njur-, lever- och hematologiska funktioner måste noga övervakas före, under och efter behandling såväl som blodsockernivåerna (se avsnitt 4.4). Beroende på graden av toxicitet kan dosjustering eller avbrott med läkemedlet vara indicerat.

Antiemetisk premedicinering rekommenderas för att förhindra illamående och kräkningar.

Administreringsätt

Zanosar ska administreras intravenöst som infusion (Se avsnitt 6.6). Infusionstiden ska vara mellan 30 minuter och 4 timmar.

Administrering av Zanosar kräver hyperhydrering (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel är kärletande och försiktighet skall iakttagas vid administrering via perifer infart.

I händelse av extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Baserat på klinisk praxis bör dosen av Zanosar anpassas efter njurfunktionen: dosminskning eller avbrott i behandlingen är obligatorisk vid betydande njurtoxicitet.

Uppskattad glomerulär filtreringshastighet (GFR)	> 60 ml/min	≤ 60 ml/min och > 45 ml/min	≤ 45 ml/min och > 30 ml/min	≤ 30 ml/min
Dos av Zanosar	Full dos	Dos minskad med 50 %	Utvärdering av nytta-riskförhållandet	Kontraindicerat (se avsnitt 4.4)

Om GFR ligger mellan 30 och 45 ml/min, bör nytta-riskförhållandet utvärderas noggrant med ett multidisciplinärt tillvägagångssätt innefattande en njurmedicinsk bedömning och bedömning av den potentiella nyttan mot de kända riskerna för allvarlig njurskada.

Nedsatt leverfunktion:

Dosminskning bör övervägas i händelse av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre patientgrupp:

Säkerheten och effekten av Zanosar hos patienter i åldern ≥ 65 år har inte fastställts.

Behandlingsregimen för äldre patienter bör väljas med försiktighet, och man bör oftast börja i den lägre delen av doseringsintervallet för att kompensera för den ökade förekomsten av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion, annan samsjukdom eller andra läkemedelsbehandlingar.

Pediatrik patientgrupp:

Säkerheten och effekten av Zanosar hos patienter under 18 år har inte fastställts.

För försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Njursvikt (GFR < 30 ml/min) (se avsnitt 4.4)
- Levande och levande försvagade vacciner
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Njurtoxicitet:

Många patienter behandlade med Zanosar har upplevt viss grad av njurtoxicitet, vilket framgår av en ökning av plasmakreatinin och proteinuri. Mekanismerna för njurtoxicitet är fortfarande oklara, men experimentella och kliniska data tyder på tubulär toxicitet, såsom tubulär acidosis, lågmolekylär proteinuri, hypokalemi och hypokalcemi.

Sådan toxicitet är i de flesta fall dosrelaterad och kumulativ och den kan vara svår eller dödlig. Den kan även uppkomma redan efter den första administrationen.

Njurfunktionen måste övervakas omedelbart före och två veckor efter varje behandling. Rutinövervakning består av mätning av plasmakreatinin med utvärdering av glomerulär filtreringshastighet (GFR) genom formeln för modifiering av kost i njursjukdomar (MDRD). Innan behandlingen inleds (d.v.s. före den första behandlingscykeln) och två till fyra veckor efter slutet av den sista behandlingscykeln ska proteinuri och serumelektrolyter också mätas som tillägg till plasmakreatinin.

Minskning av dosen av Zanosar eller avbrott av behandlingen är obligatoriskt i närvaro av betydande njurtoxicitet (se avsnitt 4.2).

Lämplig hydrering med minst en liter natriumklorid 0,9 % före administrering av Zanosar kan bidra till att minska risken för toxicitet i tubulära njurepitel genom att minska njur- och urinkoncentrationen av läkemedlet och dess metaboliter.

Användning av Zanosar hos patienter med befintlig njursjukdom kräver en bedömning av läkaren av potentiell nytta jämfört med den kända risken för allvarlig njurskada.

Detta läkemedel ska inte användas samtidigt med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel.

Levertoxicitet:

Leverfunktionstester bör göras regelbundet för att upptäcka levertoxicitet. Dosminskning eller avbrott i kan också orsaka levertoxicitet.

Hematologisk toxicitet:

En komplett blodbild bör tas regelbundet för att upptäcka hematologisk toxicitet. Minskning av dosen eller avbrott ska övervägas i fall av hematologisk toxicitet (vanligtvis på grund av att Zanosar förknippas med annan kemoterapi).

Hematologisk toxicitet har varit sällsynt, oftast med små minskningar i hematokritvärdena. Dödlig hematologisk toxicitet med avsevärda minskningar av leukocyt- och blodplättantal har dock observerats. Sällsynta fall av myelodysplastiska syndrom eller akut myeloid leukemi har rapporterats hos patienter som tidigare behandlats med en streptozocinbaserad kemoterapi och som fått efterföljande radionuklidbehandling.

Immunsuppressiva effekter, ökad känslighet mot infektioner:

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner hos patienter med kemoterapirelaterad immunbrist, inklusive streptozocin, kan ge upphov till allvarliga eller livshotande infektioner. Avdödade eller inaktiverade vacciner kan administreras. De kan inducera lägre respons i denna patientgrupp (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Illamående och kräkning:

Streptozocin är förknippat med hög emetisk potential som kan vara behandlingsbegränsande. Antiemetisk premedicinering rekommenderas för att förhindra illamående och kräkningar.

Reaktioner vid injektionsstället:

Zanosar sterilt pulver är irriterande för vävnader. Extravasering kan orsaka allvarliga vävnadsskador och nekros.

I händelse av extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas. Sjukvårdspersonalen ska vidta lämpliga skyddsåtgärder. Det inledande syftet är att minimera volymen av extravaserad produkt i de omgivande vävnaderna och att så mycket som möjligt aspirera produkten från kanylen med en spruta. Kylförpackningar ska appliceras och lämplig medicinsk övervakning ska utföras.

Natrium:

Detta läkemedel innehåller 30,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,5% av WHO:s högsta

rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande och levande försvagade vacciner: Samtidig användning kan orsaka dödlig generaliserad vaccinsjukdom och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Immunosuppressiva läkemedel: ökad immunosuppression med risk för lymfoproliferativa störningar.

K-vitaminantagonister: Den viktiga intravariabiliteten hos koagulationsstatusen och de ökade trombotiska och hemorragiska riskerna vid tumorsjukdomar och den potentiella interaktionen mellan orala antikoagulanter och kemoterapi mot cancer kan kräva att övervakning av INR (International Normalized Ratio) görs oftare om det beslutas att behandla patienten med orala antikoagulantia.

Nefrotoxiska läkemedel: Zanosar ska inte användas i samband med nefrotoxiska läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel:

Zanosar rekommenderas inte att användas av kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. En effektiv preventivmetod ska användas under behandlingen. En period av antikonception efter behandling ska tillämpas på 90 dagar för män och 30 dagar för kvinnor.

Graviditet:

Data saknas om användning av Zanosar hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Zanosar rekommenderas inte att användas under graviditet.

Zanosar ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan för modern överväger de potentiella riskerna för fostret.

Amning:

Det är okänt om streptozocin och/eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölken. Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Därför ska amning avbrytas under behandling med Zanosar.

Fertilitet:

Det finns inga data angående fertilitet hos människor. I pre-kliniska studier påverkade streptozocin negativt fertiliteten när det administrerades till han- och honråttor (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas män som behandlas med streptozocin att inte försöka avla barn i 90 dagar efter behandlingen och att söka råd om bevarande av sperma före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Streptozocin kan orsaka förvirring, letargi eller depression.

Patienter bör rådgas att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever några biverkningar som kan påverka deras förmåga att utföra dessa uppgifter.

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Zanosar är gastrointestinala- och njurbesvär.

De förstnämnda är inte livshotande men kan vara störande för patienten och de kan leda till att behandlingen avbryts om de är svåra. De andra är asymtomatiska men potentiellt allvarliga.

Frekvensen och intensiteten av illamående och kräkningar har minskat över tid, på grund av användning av effektiva antiemetiska läkemedel. Njurtoxicitet kan undvikas eller minskas genom noggrann bedömning av njurfunktionen före och under behandlingen, patienthydrering under streptozocinadministreringen och dosjustering vid nedsatt njurfunktion.

Streptozocin har potential att orsaka hyperglykemi på grund av dess verkningsmekanism; men glukosintolerans eller diabetes har i sällsynta fall rapporterats i klinisk praxis.

Myelotoxicitet är vanligtvis mild och övergående. Hepatisk toxicitet har beskrivits men har inte rapporterats som en viktig fråga under behandlingen.

Tabellförteckning över biverkningar (från publicerade data och erfarenhet efter marknadsföring):

Biverkningarna som listas nedan enligt MedDRA organklasssystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass enligt MedDRA-systemet	Mycket vanliga biverkningar	Vanliga biverkningar	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Minskning av hematokrit-, leukocyt- och trombocytantal.
Metabolism och nutrition			Glukosintolerans
Centrala och perifera nervsystemet			Förvirring, letargi, depression
Magtarmkanalen	Kraftigt illamående och kräkningar Diarré		Nefrogen diabetes insipidus
Lever och gallvägar			Förhöjda nivåer av leverenzym (SGOT och LDH) Hypoalbuminemi
Njurar och urinvägar		Njurtoxicitet – proteinuri, proximal tubulusskada, fosfaturi, akut njursvikt Urinvägsstörningar	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Feber Reaktion vid injektionsstället

Magtarmkanalen:

Patienter som behandlas med Zanosar har upplevt illamående och kräkningar. I de tidigaste studierna har upp till 80–90 % av patienterna rapporterat illamående och kräkningar, medan i de senaste studierna ligger procentsatsen mellan 23 till 37 %. I de tidigaste studierna har svårt illamående och svåra kräkningar rapporterats från 20 till 41 % av patienterna. I en randomiserad studie som publicerades 2014, har illamående och kräkningar i klass 3–4 rapporterats hos 4,6 % av patienterna. Svårt illamående och kräkningar har ibland krävt att läkemedelsbehandlingen har avbrutits. Vissa patienter upplevde diarré.

Njur- och urinvägar:

Litteraturdata tyder på att njur- och urinvägsstörningar förekommer ofta. Njurtoxiciteten är i de flesta fall dosrelaterad och kumulativ och kan vara svår eller dödlig.

En korrekt förekomst kan dock inte tillhandahållas i avsaknad av nyligen genomförda prospektiva studier med omfattande toxicitetsrapportering. I prospektiva studier publicerade efter 2000 rapporterades ingen toxicitet av grad 3 till 5 (se avsnitt 4.4).

Lever- och gallvägar:

Förhöjda nivåer av serumaminotransferaser kan uppstå hos upp till två tredjedelar av patienterna som behandlas med streptozocin, men avvikelserna är som regel milda, övergående och inte förknippade med symtom eller gulsot. Allvarliga fall har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet:

Akut hematologisk toxicitet är sällsynt, vilken oftast består av mindre reduktioner i hematokritvärden, leukocyt- och trombocytantal. Dödlig hematologisk toxicitet med uttalad reduktion av leukocyt- och trombocytantal har dock observerats. Hematologisk toxicitet kan öka känsligheten för infektioner.

Sällsynta fall av sen hematologisk toxicitet (myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloid leukemi) har rapporterats hos patienter som tidigare behandlats med streptozocinbaserad kemoterapi och som fått efterföljande radionuklidbehandling.

Metabolism och nutrition (se avsnitt 5.1):

Milda till måttlig glukosintolerans har konstaterats hos vissa patienter som behandlats med Zanosar. Dessa har i allmänhet varit reversibla.

På grund av streptozocinets verkningsmekanism kan diabetes inte uteslutas.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Svår vävnadsnekros har beskrivits efter extravasering. Brännande känsla, som sträcker sig från injektionsstället till armen, har rapporterats hos vissa patienter efter bolusadministrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering med Zanosar och behandling av överdosering ska bestå av stödåtgärder. Överdoser ska undvikas genom noggrann beräkning av den dos som ska administreras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska alkylerande medel - Nitrosureaföreningar

ATC-kod: L01AD04

Verkningsmekanism:

Den antineoplastiska aktiviteten för streptozocin utvärderades *in vitro* och *in vivo* med användning av möss som bar olika tumörtyper.

Streptozocin genomgår spontan sönderdelning för att producera reaktiva metylkarboniumjoner som alkylerar DNA och orsakar tvärbindingar mellan strängarna. Allvarlig DNA-skada av streptozocin resulterar i celldöd genom apoptos eller nekros. Vidare kan DNA-strängbrytningarna som härrör från alkyleringsverkan av streptozocin leda till kromosomala omläggningar. Dessutom kan cytogenetisk skada av streptozocin uttrycka sig som kromosomavvikelser, systerkromatidutbyten eller mikronukleer.

I jämförelse med andra nitrosureaföreningar är den alkylerande aktiviteten för Zanosar svag: metylnitrosurea-metaboliten har 3–4 gånger högre alkylerande aktivitet än moderföreningen. Närvaron av glukosfraktionen minskar alkyleringsverkan, men minskar också benmärgstoxiciteten.

Klinisk effekt:

I kliniska studier uppvisade Zanosar i kombination med 5-fluorouracil en fördel vid behandling av pankreatiska neuroendokrina tumörer, med svarsfrekvenser på 20 till 40 %.

Randomiserade kliniska prövningar

Tre randomiserade kliniska studier utvärderade effektiviteten och säkerheten för streptozocin i pankreatiska neuroendokrina tumörer.

De höga svarsfrekvenserna som erhöles från de två första försöken var baserade på bedömningen av biokemiska markörer och klinisk hepatomegali. Dessa höga svarsfrekvenser har inte uppkommit i senare studier på grund av strängare effektkriterier.

Moertel 1980: streptozocin ensamt vs streptozocin + 5-FU

- 84 patienter inkluderade
- Svartsfrekvensen (RR) 36 % med streptozocin ensamt vs. 63 % med streptozocin + 5-FU

Moertel 1992: streptozocin + doxorubicin vs. streptozocin + 5-FU vs. klorozotocin

- 105 patienter inkluderade
- RR: 69 % med streptozocin + doxorubicin vs. 45 % med streptozocin + 5-FU
- Medianöverlevnad: 2.2 och 1.4 år respektive

Meyer 2014: streptozocin + capecitabin vs. streptozocin + capecitabin + cisplatin

- 86 patienter inkluderade (pankreas och icke-pankreatiska NET)
- RR: 12 % streptozocin + capecitabin vs. 16 procent med streptozocin + capecitabin + cisplatin, hos patienter med pankreatiska NET (48 %), svarsfrekvensen var 17 %, oberoende av behandling
- Sjukdomskontrollhastighet (DCR): 80 % respektive 74 % Hos patienter med pankreatiska NET, var DCR 84 %, oberoende av behandling.
- Progressionsfri medianöverlevnad (PFS) och övergripande överlevnad (OS) med streptozocin + capecitabin var 10,2 respektive 26,7 månader.

Icke-randomiserade prospektiva studier

Eriksson 1990: streptozocin + doxorubicin vs. streptozocin + 5-FU

- RR: 36 % (9/25) med streptozocin + doxorubicin och 58 % (11/19) med streptozocin + 5-FU
- Varighet av svaret: 22 månader respektive 36 månader

Prospektiva icke-komparativa studier

Turner 2010: Streptozocin + 5-FU

- Svartsfrekvens 38,3 % (18/47)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administration av radioaktivt märkt streptozocin, avlägsnades det oförändrade läkemedlet från plasman inom några minuter (initial halveringstid: 5 minuter och terminal halveringstid: 35 minuter). Metaboliterna hade en mycket längre halveringstid (> 24 timmar). Dessa metaboliter gick in i centrala nervsystemet medan det inte fanns något moderläkemedel i cerebrospinalvätskan. Cirka 30 % av dosen utsöndrades i urin som nitrosurea, innehållande metaboliter inom de 24 första timmarna efter dosen. Moderläkemedel stod för 10–20% av njurutsöndringen. Mindre än 1 % av den radioaktivt märkta dosen återfanns i avföring.

In vitro-data indikerade ingen inblandning av mikrosomala CYP-enzymmer vid nedbrytningen av streptozocin. Streptozocin inhiberarade inte CYP450-enzymmer *in vitro*.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella studier med streptozocin, inklusive kortsiktiga toxikologiska studier, genotoxicitet- och reproduktionstoxicitetsstudier utfördes på möss, råttor, kaniner, hundar och apor.

Upprepade doseringsstudier som genomförts på hundar och apor där streptozocin administrerats genom intravenösa injektioner visar systemisk toxicitet vid kliniskt relevanta doser.

Inga formella karcinogenitetsstudier har utförts med streptozocin. In linje med dess farmakologiska verkning är streptozocin genotoxiskt (se avsnitt 5.1). Streptozocin kan därför utgöra en cancerframkallande fara efter hudkontakt om det inte hanteras korrekt (se avsnitt 6.6).

Vid relevanta kliniskt doser påverkade streptozocin fertiliteten hos han- och honråttor och inducerade embryo-foster-toxicitet hos råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra
Natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Före öppning: 3 år

Efter öppning, rekonstitution och utspädning:

Den rekonstituerade lösningen skall omedelbart spädas ut.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten under användning av den resulterande lösningen har visats i 24 timmar under 25 °C i en påse av typen polyeten Ecoflac som innehåller en 0,9 % natriumkloridlösning för injektion.

Läkemedlet innehåller inte något konserveringsmedel och är endast för engångsbruk.

Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte metoden för öppning/rekonstitution/utspädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är användningsförhållandena under användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar efter rekonstitution och utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en 20 ml injektionsflaska av typ I glas med en brombutylgummipropp och förseglad med snäpplock av aluminium/plast.
1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Streptozocin är ett cytotoxiskt medel. Därför skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av Zanosar. Användning av handskar och andra skyddskläder för att förhindra hudkontakt rekommenderas. Aseptisk teknik måste strikt observeras under hanteringen av Zanosar, eftersom det inte innehåller något konserveringsmedel.

Instruktioner för rekonstitution

Zanosar måste rekonstitueras av sjukvårdspersonal.

Dosberedningen tar hänsyn till patientens kroppsyta (se avsnitt 4.2).

Varje 20 ml injektionsflaska med Zanosar måste rekonstitueras med 9,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Upplösningen av det frystorkade pulvret sker på mindre än 2 minuter. Den resulterande lösningen är ljus guldfärgad.

pH-värdet för den rekonstituerade produkten är omkring 4.

Efter rekonstitution innehåller varje ml lösning 100 mg streptozocin.

Den rätta mängden av den rekonstituerade lösningen (se avsnitt 4.2 för beräkning av dosen baserat på kroppsytan) ska sedan spädas ut i 500 ml av samma lösning som användes för rekonstitution. Vid samtidig administrering av Zanosar och 5-FU rekommenderas att ett Y-set-system används.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Försiktighet skall iakttas vid hantering och beredning av pulvret och lösningen och användning av handskar rekommenderas. Om det sterila pulvret av Zanosar eller en lösning framställd av Zanosar kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, tvätta omedelbart det berörda området med tvål och vatten.

Förfaranden för korrekt hantering och destruktion av läkemedel mot cancer skall beaktas.

Beredningen av injicerbara lösningar av cytotoxiska medel skall utföras av utbildad personal med kunskap om de använda läkemedlen och under förhållanden som garanterar skydd av miljön och speciellt den personal som hanterar medlen. Det kräver lokaler avsedda endast för beredning. Det är förbjudet att röka, äta och dricka i dessa lokaler. Personalen som hanterar medlen ska ha tillgång till en uppsättning lämplig hanteringsutrustning, särskilt långärmade rockar, säkerhetsmasker, skyddsmössa, skyddsglasögon, sterila PVC-engångshandskar, säkerhetsanvisningar för arbetsytan, avfallshanteringsbehållare och påsar. Exkrementer och uppkastningar ska hanteras med försiktighet. Gravida kvinnor skall varnas och undvika hantering av cytotoxiska medel. Alla eventuella trasiga behållare ska hanteras med samma försiktighetsåtgärder och betraktas som förorenat avfall. Avfallshantering av förorenat avfall ska ske genom förbränning i styva behållare (märkta i enlighet därmed för att indikera att de innehåller sådant förorenat avfall).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S.
Immeuble Cap Sud
106 avenue Marx Dormoy
92120 Montrouge
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33770

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.07.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.06.2022