

## 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 luottamisen jälkeen syntyvä välikonsentraatti sisältää 100 mg/ml streptotsosiinia.

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 ( $m^2$ ).

Kahta erilaista annosteluohjelmaa voidaan käyttää:

**Hoito kuuden viikon välein** – 500 mg/ $m^2$ /päivä laskimoon annettuna 5 peräkkäisen päivän ajan 6 viikon välein, kunnes suurin hyöty saavutetaan tai kunnes havaitaan hoitoa rajoittavaa toksisuutta. Annosnostoa ei suositella tässä ohjelmassa.

**Hoito kolmen viikon välein** – 500 mg/ $m^2$ /päivä laskimoon annettuna 5 peräkkäisen päivän ajan ensimmäisen syklin aikana, jonka jälkeen 1000 mg/ $m^2$  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/ $m^2$  ei kuitenkaan pidä ylittää (munuaistoksisuus).**

Ylläpitohoidon optimaalista kestoa Zanosarilla ei ole varmistettu.

Potilailla, joilla on toiminnallisia kasvaimia, biologisten markkereiden toistuva seuraaminen mahdollistaa biokemiallisen hoitovasteen määrittämisen. 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 ekstravasaatiota esiintyy, valmisteiden antaminen on lopetettava välittömästi.

#### Erityisryhmät:

##### *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 tubulaaripiteeliin kohdistuvaa toksisuuden riskiä vähentämällä lääkeaineen 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 verenkuvaa 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 myelooista leukemiaa on raportoitu harvinaisissa tapauksissa potilailla, joita on aiemmin hoidettu streptotsosiinipohjaisella solunsalpaajahoidolla ja jotka ovat saaneet myöhemmin radionuklidihoidoa.

##### **Immunosuppressiiviset vaikutukset, lisääntynyt infektioherkkyys:**

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 kudovaurioita ja nekroosia.

Mikäli ekstravasaatiota esiintyy, lääkkeen anto on lopetettava välittömästi. Terveystarkkailun

ammattilaisten on ryhdyttävä tarvittaviin suoja-toimenpiteisiin. 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.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Eläviä ja eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet: Samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavan levinneen rokotesairauden 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**

##### **Raskaudenehkäisy:**

Zanosarin käyttöä ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä raskaudenehkäisyä. Hoidon aikana on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää. Miesten on käytettävä raskaudenehkäisyä 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 perheenisäystä 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 kykyynsä 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
<b>Veri ja imukudos</b>			Hematokriitin, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän väheneminen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>			Glukoosi-intoleranssi
<b>Hermosto</b>			Sekavuus, uneliaisuus, masentuneisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vaikea pahoinvointi ja oksentelu Ripuli		Nefrogeeninen diabetes insipidus
<b>Maksa ja sappi</b>			Suurentuneet maksan entsyymitasot Maksatoksisuus Hypoalbuminemia
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Munuaistoksisuus – proteinuria, proksimaalisen tubuluksen vauriot, fosfaturia, akuutti munuaisten vajaatoiminta Virtsateiden häiriöt	
<b>Yleiset oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			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 verihiutalemäärien 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 radionuklidihoitoa.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus (ks. kohta 5.1):

Lieviä tai kohtalaisia glukoositoleranssin poikkeavuuksia on havaittu Zanosarilla hoidetuilla potilailla. Nämä ovat yleensä olleet tilapäisiä.

Streptotsosiinin vaikutusmekanismin vuoksi diabetesta ei voi sulkea pois.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Vakavaa kudoksen nekroosia on kuvattu ekstravasaatiotapauksissa. 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](http://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 hajoaa 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, sisarkromatidivaihdoiksi 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
- Eloissaolon 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 Farmakokinetiikka

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 aivo-selkäydinnesteessä. Noin 30 % lääkeannoksesta erittyi virtsaan nitrosoureaana, 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-prosenttista 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 pakkauskoko**

Kuiva-aine tyyppin I lasisessa 20 ml:n injektiopullossa, jossa on bromobutyylimikmitulppa 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-prosenttista (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 tarkoitetut 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 sytotoksisien 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**

KEOCYT  
Immeuble Cap Sud  
106 avenue Marx Dormoy  
92120 Montrouge  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

33770

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.7.2018