

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zanosar 1 g, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon Zanosar bevat 1 g van de werkzame stof streptozocine.
De concentratie van de gereconstitueerde oplossing vóór verdunning is 100 mg/ml.

Hulpstof met bekend effect: Natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Zanosar is een gevriesdroogd preparaat dat beschikbaar is als een steriel, wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zanosar is geïndiceerd voor de systemische behandeling van volwassen patiënten met inoperabele, gevorderde of metastatische, progressieve en/of symptomatische, goed gedifferentieerde, G1 of G2 neuro-endocriene tumoren van de pancreas, in combinatie met 5-fluorouracil (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zanosar mag enkel worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikanker chemotherapeutische middelen.

De patiënt moet toegang hebben tot een faciliteit met een laboratorium en voldoende ondersteunende hulpbronnen die toereikend zijn om toezicht te kunnen houden op geneesmiddeltolerantie en om een patiënt die in gevaar wordt gebracht door geneesmiddeltoxiciteit te verzorgen en te beschermen.

Dosering

De dosis is gebaseerd op het lichaamsoppervlak (m^2).

Twee verschillende doseringsschema's kunnen worden gebruikt:

Zeswekelijks schema - 500 mg/ m^2 /dag, intraveneus gedurende 5 opeenvolgende dagen elke 6 weken tot maximaal voordeel wordt bekomen of tot behandelingsbeperkende toxiciteit wordt vastgesteld. Dosisescalatie met dit schema wordt niet aanbevolen.

Driewekelijks schema – 500 mg/ m^2 /dag, intraveneus gedurende 5 opeenvolgende dagen tijdens cyclus 1, vervolgens 1000 mg/ m^2 elke 3^e week tijdens de volgende cycli.

Andere doseringsschema's, met een soortgelijke doseringsintensiteit, werden in klinische onderzoeken gebruikt met vergelijkbare resultaten op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. **Een enkele dosis van 1500 mg/ m^2 lichaamsoppervlak mag echter niet worden overschreden (niertoxiciteit).**

De optimale duur van onderhoudstherapie met Zanosar is niet vastgesteld.

Voor patiënten met functionele tumoren kan door seriële monitoring van biologische markers de biochemische respons op de behandeling worden bepaald. Voor patiënten met functionele of niet-functionele tumoren kan de respons op de behandeling worden bepaald door meetbare verminderingen van de tumorgrootte middels beeldvorming.

Nier-, lever- en hematologische functie moeten nauwgezet worden gemonitord voor, tijdens en na de behandeling. Dit geldt ook voor de bloedglucosewaarden (zie rubriek 4.4). Een dosisaanpassing of stopzetting van het geneesmiddel kan aangewezen zijn, afhankelijk van de waargenomen toxiciteitsgraad.

Anti-emetische premedicatie is aanbevolen om misselijkheid en braken te voorkomen.

Wijze van toediening

Zanosar moet intraveneus worden toegediend via infusie (zie rubriek 6.6). De infusieduur ligt tussen 30 minuten en 4 uur.

Bij de toediening van Zanosar is hyperhydratatie nodig (zie rubriek 4.4).

Zanosar is een blaartrekkend geneesmiddel en het moet dus met voorzichtigheid worden toegediend via een vrij stromende lijn.

In het geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet.

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Op basis van de klinische praktijk moet de dosis Zanosar aangepast worden aan de nierfunctie: dosisvermindering of stopzetting van de behandeling is verplicht indien er sprake is van aanzienlijke niertoxiciteit.

Geschatte Glomerulusfiltratiesnelheid (GFR)	> 60 ml/min	≤ 60 ml/min en > 45 ml/min	≤ 45 ml/min en > 30 ml/min	≤ 30 ml/min
Dosis van Zanosar	Volledige dosis	Dosis verminderd met 50%	Evaluatie van de baten/risicoverhouding	Gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Als de GFR tussen 30 en 45 ml/min ligt, moet de baten/risicoverhouding grondig worden beoordeeld via multidisciplinaire benadering, met inbegrip van de mening van een nefroloog en afweging van het mogelijke voordeel tegen het bekende risico van ernstige nierschade.

Leverinsufficiëntie:

Een dosisverlaging moet worden overwogen in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4)..

Oudere patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Zanosar bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn niet vastgesteld.

De keuze van het behandelingsschema voor oudere patiënten moet met de nodige terughoudendheid gebeuren en gewoonlijk starten met het lage uiteinde van het doseringsbereik. Dit past bij de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en gelijktijdig optredende ziekten of andere geneesmiddelenbehandelingen in deze populatie.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Zanosar bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld .

Voor de te nemen voorzorgsmaatregelen vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4)
- Levende en levende verzwakte vaccins
- Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niertoxiciteit:

Veel patiënten die werden behandeld met Zanosar ondervonden een zekere mate van niertoxiciteit zoals bleek uit een verhoging van plasmacreatinine en proteïnurie. De mechanismen van niertoxiciteit zijn nog onduidelijk, maar experimentele en klinische gegevens wijzen op tubulaire toxiciteit, zoals tubulaire acidose, laagmoleculairgewichtproteïnurie, hypokaliëmie en hypocalciëmie.

Dergelijke toxiciteit is meestal dosisgerelateerd en cumulatief en kan ernstig of fataal zijn. Het kan echter ook optreden na de eerste toediening.

Onmiddellijk vóór en twee weken na elke behandelingskuur moet de nierfunctie worden gecontroleerd. Routinetoezicht bestaat uit het meten van het plasmacreatinine met beoordeling van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) door middel van de MDRD-formule (Modification of Diet in Renal Disease/Wijziging van dieet bij nierziekte). Vóór de start van de behandeling (d.w.z. voorafgaand aan de eerste behandelingscyclus) en twee tot vier weken na het einde van de laatste behandelingscyclus, moeten naast het plasmacreatinine ook proteïnurie en serumelektrolyten worden gemeten.

Een vermindering van de dosis Zanosar of de stopzetting van de behandeling is verplicht in geval van aanzienlijke niertoxiciteit (zie rubriek 4.2).

Voldoende hydratatie met minstens één liter 0,9% natriumchloride vóór toediening van Zanosar kan het toxiciteitsrisico voor het renale tubulaire epithelium helpen verminderen door de concentratie in de nieren en de urine van het geneesmiddel en zijn metaboliëten te laten dalen.

Het gebruik van Zanosar bij patiënten met een eerder bestaande nierziekte vereist beoordeling van het mogelijke voordeel van de behandeling ten opzichte van het bekende risico van ernstige nierschade door de arts.

Dit geneesmiddel mag niet gelijktijdig met andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen worden gebruikt.

Levertoxiciteit:

Om levertoxiciteit op te sporen, moeten regelmatig leverfunctietesten worden uitgevoerd. Een vermindering van de dosis of stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in geval van levertoxiciteit.

Hematologische toxiciteit:

Om hematologische toxiciteit op te sporen, moet regelmatig een volledig bloedbeeld worden bepaald. Een dosisvermindering of stopzetting van de behandeling moet worden overwogen in het geval van hematologische toxiciteit (gewoonlijk te wijten aan de combinatie van Zanosar met een ander chemotherapeutisch geneesmiddel).

Hematologische toxiciteit kwam zelden voor en ging meestal gepaard met lichte dalingen van de hematocrietwaarden. Fatale hematologische toxiciteit met aanzienlijke dalingen van het aantal leukocyten en bloedplaatjes werd echter waargenomen.

Zeldzame gevallen van myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie werden gemeld bij patiënten die al eerder waren behandeld met chemotherapie op basis van streptozocine en die vervolgens peptide receptor radionuclide therapie ondergingen.

Immunosuppressieve effecten, verhoogde gevoeligheid voor infecties:

De toediening van levende of levende verzwakte vaccins bij patiënten met immunodeficiëntie

veroorzaakt door chemotherapie, met inbegrip van streptozocine, kan ernstige of levensbedreigende infecties veroorzaken. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend; ze kunnen echter zorgen voor een lagere respons bij deze patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Misselijkheid en braken:

Streptozocine wordt geassocieerd met een hoog emetisch vermogen, hetgeen de behandeling kan beperken. Anti-emetische premedicatie is aanbevolen om misselijkheid en braken te voorkomen.

Reacties op de injectieplaats:

Zanosar steriel poeder is irriterend voor weefsels. Extravasatie kan ernstige weefschade en necrose veroorzaken.

In het geval van extravasatie moet de toediening onmiddellijk worden stopgezet. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten gepaste beschermende maatregelen nemen. Het gaat er in de eerste plaats om de hoeveelheid van het geëxtravaseerde product in de omliggende weefsels tot een minimum te beperken en zoveel mogelijk product te aspireren uit de canule met een spuit. Er moeten cold packs worden aangebracht en gepast medisch toezicht moet worden uitgeoefend.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat 30,1 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Levende en levende verzwakte vaccins: Gelijktijdig gebruik kan fatale gegeneraliseerde vaccinatieziekte veroorzaken en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Immunosuppressieve geneesmiddelen: verhoogde immunosuppressie met risico op lymfoproliferatieve aandoeningen.

Vitamine K-antagonisten: wegens de grote intravariabiliteit van de coagulatiestatus en van de verhoogde trombotische en hemorragische risico's tijdens tumorziekten, en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en antikankerchemotherapie, is een grotere frequentie van INR-controle (Internationale Genormaliseerde Ratio) nodig indien besloten wordt om de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Nefrotoxische geneesmiddelen: Zanosar mag niet worden gebruikt in combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie:

Zanosar is niet aanbevolen bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken. Tijdens de behandeling moet een doeltreffende anticonceptiemethode worden gebruikt. Na de behandeling moet de anticonceptieperiode 90 dagen voor mannen en 30 dagen voor vrouwen zijn.

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van Zanosar in zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Zanosar is niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Zanosar mag enkel worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of streptozocine en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Risico's voor pasgeborenen/zuigelingen kunnen niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden stopgezet tijdens de behandeling met Zanosar.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid bij de mens. In niet-klinische onderzoeken had streptozocine een nadelige invloed op de vruchtbaarheid wanneer het werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aan mannen die worden behandeld met streptozocine aangeraden om geen kind te verwekken gedurende 90 dagen na de behandeling en om vóór de start van de behandeling advies te vragen betreffende de bewaring van sperma.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Streptozocine kan verwarring, lethargie of depressie veroorzaken.

Het moet patiënten worden aangeraden geen voertuig te besturen of machines te bedienen als zij enige bijwerking ondervinden die hun vermogen om deze activiteiten uit te voeren beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die worden gemeld met Zanosar zijn maagdarmsstelselaandoeningen en nieraandoeningen.

Eerstgenoemde bijwerkingen zijn niet levensbedreigend maar kunnen storend zijn voor de patiënt en kunnen leiden tot stopzetting van de behandeling indien ze ernstig zijn; laatstgenoemde bijwerkingen zijn indolent, maar mogelijk ernstig.

De frequentie en intensiteit van misselijkheid en braken is in de loop van de tijd gedaald dankzij het gebruik van doeltreffende anti-emetische geneesmiddelen. Niertoxiciteit kan vermeden of verminderd worden door een nauwgezette beoordeling van de nierfunctie vóór en tijdens de behandeling, hydratatie van de patiënt tijdens de toediening van streptozocine en dosisaanpassing in geval van nierfunctiestoornis.

Streptozocine kan mogelijk hyperglykemie veroorzaken door zijn werkingsmechanisme; in de klinische praktijk werden glucose-intolerantie of diabetes echter zelden gemeld.

Myelotoxiciteit is gewoonlijk licht en van voorbijgaande aard. Levertoxiciteit werd beschreven, maar niet gemeld als een groot probleem tijdens de behandeling.

Tabel met de lijst van bijwerkingen (uit gepubliceerde gegevens en ervaring na het in de handel brengen):

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklassen van MedRA en gebruiksfrequentie met behulp van de volgende overeenkomst: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak voorkomende bijwerkingen	Vaak voorkomende bijwerkingen	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Daling van de hematocriet-, leukocyten- en bloedplaatjeswaard en
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Glucose-intolerantie
Zenuwstelselaandoeningen			Verwarring, lethargie, depressie

Maagdarmsstelselaandoeningen	Ernstige misselijkheid en braken Diarree		Nefrogene diabetes insipidus
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymwaarden (SGOT en LDH) Hepatotoxiciteit Hypoalbuminemie
Nier- en urinewegaandoeningen		Niertoxiciteit – proteïnurie, schade aan de proximale tubuli, fosfaturie, acuut nierfalen Urinewegaandoeningen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Koorts Reacties op de injectieplaats

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Patiënten die werden behandeld met Zanosar hadden last van misselijkheid en braken. Tijdens de eerste studies rapporteerde tot 80-90% van de patiënten misselijkheid en braken, terwijl tijdens de meer recente studies dit percentage tussen 23 en 37% lag. Tijdens de eerste studies werden ernstige misselijkheid en braken gerapporteerd bij 20 tot 41% van de patiënten. In een gerandomiseerde studie uit 2014 werd graad 3-4 misselijkheid en braken gerapporteerd bij 4,6 % van de patiënten. Ernstige misselijkheid en braken vereisten in sommige gevallen het stopzetten van de behandeling. Sommige patiënten kregen diarree.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Gegevens uit de literatuur wijzen erop dat nier- en urinewegaandoeningen frequent optreden. Niertoxiciteit is in de meeste gevallen dosisgerelateerd en cumulatief en kan ernstig of fataal zijn. Nauwkeurigheid inzake incidentie kan echter niet worden gegeven omdat recente prospectieve onderzoeken die gebruik maken van uitgebreide toxiciteitsrapportering, ontbreken. In prospectieve onderzoeken, gepubliceerd na 2000, werd geen toxiciteit van graad 3 tot en met 5 gemeld (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen:

Verhoogde serumaminotransferasewaarden kunnen optreden bij twee derde van de patiënten die met streptozine worden behandeld, maar de afwijkingen zijn meestal licht, van voorbijgaande aard en niet geassocieerd met symptomen van geelzucht. Zelden werden ernstige gevallen gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Acute hematologische toxiciteit komt zelden voor. Meestal bestaat het uit lichte dalingen van de hematocriet-, leukocyten en bloedplaatjeswaarden. Fatale hematologische toxiciteit met aanzienlijke dalingen van het aantal leukocyten en bloedplaatjes werd waargenomen. Hematologische toxiciteit kan de gevoeligheid voor infecties verhogen.

Zeldzame gevallen van laat optredende hematologische toxiciteit (myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie) werden gemeld bij patiënten die al eerder waren behandeld met chemotherapie op basis van streptozocine en die vervolgens peptide receptor radionuclide therapie ondergingen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen (zie rubriek 5.1):

Lichte tot matige afwijkingen van glucosetolerantie werden opgemerkt bij patiënten die werden

behandeld met Zanosar. Deze waren meestal omkeerbaar.
Door het werkingsmechanisme van streptozocine kan diabetes niet worden uitgesloten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Ernstige weefselnecrose werd beschreven na extravasatie. Een branderig gevoel dat zich uitbreidt van de injectieplaats tot de arm, werd gemeld bij sommige patiënten na toediening van de bolus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor een overdosering met Zanosar en een behandeling van overdosering moet bestaan uit ondersteunende maatregelen. Overdosering moet worden vermeden door de toe te dienen dosis zorgvuldig te berekenen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch alkylarend middel - Nitrosourea
ATC-code: L01AD04

Werkingsmechanisme:

De antineoplastische werking van streptozocine werd zowel *in vitro* als *in vivo* beoordeeld, door muizen te gebruiken die leden aan verschillende tumortypes.

Streptozocine wordt spontaan ontbonden en vormt dan reactieve methylcarboniumionen die het DNA alkyleren en kruisverbindingen tussen de strengen veroorzaken. Ernstige DNA-schade door streptozocine resulteert in celdood door apoptose of necrose. Bovendien kunnen de breuken van de DNA-strengen die ontstaan door de alkylerende werking van streptozocine leiden tot een herschikking van de chromosomen. Daarnaast kan cytogenetische schade door streptozocine zich manifesteren als chromosomale afwijkingen, uitwisseling van zusterchromatiden of micronucleï.

In vergelijking met ander nitrosourea is de alkylerende werking van Zanosar zwak: de methylnitrosoureametabooliet heeft 3 tot 4 keer de alkylerende werking van de oorspronkelijke stof. De aanwezigheid van de glucose-eenheid vermindert de alkylerende werking, maar vermindert ook de toxiciteit voor het beenmerg.

Klinische werkzaamheid:

In klinische onderzoeken liet Zanosar in combinatie met 5-fluorouracil een voordeel zien bij de behandeling van pancreatische neuro-endocriene tumoren, met responspercentages van 20 tot 40%.

Gerandomiseerde klinische onderzoeken

In drie gerandomiseerde klinische onderzoeken werd de werkzaamheid en veiligheid van streptozocine beoordeeld bij pancreatische neuro-endocriene tumoren.

De hoge responsen uit de eerste twee onderzoeken waren gebaseerd op evaluatie van biochemische markers en klinische hepatomegalie. Deze hoge responspercentages werden niet behaald in latere onderzoeken wegens de veel striktere werkzaamheidscriteria.

Moertel 1980: alleen streptozocine vs. streptozocine + 5-FU

- 84 patiënten geïncludeerd
- Responspercentages (RR) 36% met alleen streptozocine vs. 63% met streptozocine + 5-FU

Moertel 1992: streptozocine + doxorubicine vs. streptozocine + 5-FU vs. chlorozotocine

- 105 patiënten geïncludeerd
- RR: 69% met streptozocine + doxorubicine vs. 45% met streptozocine + 5-FU
- Mediane overleving: respectievelijk 2,2 en 1,4 jaar

Meyer 2014: streptozocine + capecitabine vs. streptozocine + capecitabine + cisplatine

- 86 patiënten geïncludeerd (pancreatische en niet-pancreatische NET's)
- RR: 12% met streptozocine + capecitabine vs. 16% met streptozocine + capecitabine + cisplatine; bij patiënten met pancreatische NET's (48%), responspercentage was 17% ongeacht de behandeling
- Ziektecontrolepercentage (DCR): respectievelijk 80% en 74%. Bij patiënten met pancreatische NET's was het DCR 86% ongeacht de behandeling.
- Mediane progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) met het schema streptozocine + capecitabine was respectievelijk 10,2 en 26,7 maanden.

Niet-gerandomiseerde prospectieve onderzoeken

Eriksson 1990: streptozocine + doxorubicine vs. streptozocine + 5-FU

- RR: 36% (9/25) met streptozocine + doxorubicine en 58% (11/19) met streptozocine + 5-FU
- Duur van de respons: respectievelijk 22 maanden en 36 maanden

Prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken

Turner 2010 : streptozocine + 5-FU

- Responspercentage 38,3 % (18/47)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van radiogelabeld streptozocine werd het ongewijzigde geneesmiddel binnen enkele minuten uit het plasma verwijderd (initiële halfwaardetijd: 5 minuten en terminale halfwaardetijd: 35 minuten). De metabolieten hadden een veel langere halfwaardetijd (>24h). Deze metabolieten drongen door tot in het centrale zenuwstelsel terwijl de oorspronkelijke stof niet aanwezig was in het cerebrospinaal vocht. In de eerste 24 uur na de dosis werd ongeveer 30% van de dosis uitgescheiden via de urine als nitrosoureum-bevattende metabolieten. De oorspronkelijke stof nam 10-20% van de uitscheiding via de nieren voor zijn rekening. Minder dan 1% van de radiogelabelde dosis werd teruggevonden in de feces.

In vitro-gegevens wezen niet op betrokkenheid van microsomale CYP-enzymen bij de afbraak van streptozocine. Er werd niet vastgesteld dat streptozocine in vitro CYP450-enzymen remt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele onderzoeken met streptozocine, waaronder kortlopende toxicologische onderzoeken en genotoxiciteits- en reproductietoxiciteitsonderzoeken, werden uitgevoerd met muizen, ratten, konijnen, honden en apen.

Onderzoeken met herhaalde doses bij honden en apen die intraveneuze injecties met streptozocine kregen, wezen op systemische toxiciteit bij klinisch relevante doses.

Er werden geen formele carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met streptozocine. In lijn met zijn farmacologische werking is streptozocine genotoxisch (zie rubriek 5.1). Bijgevolg kan streptozocine een carcinogeen risico vormen na topische blootstelling, indien het niet correct wordt gehanteerd (zie rubriek 6.6).

Bij klinisch relevante doses had streptozocine een negatieve invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten en veroorzaakte het embryofetale toxiciteit in ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij citroenzuur
Natriumhydroxide voor aanpassing pH

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, vooral niet met andere cytotoxische geneesmiddelen, dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Vóór opening: 36 maanden

Na opening, reconstitutie en verdunning:

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk worden verdund.

Chemisch en fysisch is stabiliteit bij gebruik van de resulterende oplossing aangetoond tot 24 uur bij een temperatuur van beneden 25°C in een polyethyleen zak van het Ecoflac® type die 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie bevat.

Het product bevat geen enkel bewaarmiddel en is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt tenzij de methode van opening/reconstitutie/verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de omstandigheden bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een type I glazen injectieflacon van 20 ml met een bromobutylrubberen stop en verzegeld met aluminium verzegeling met flip-off dop.

1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Streptozocine is een cytotoxisch middel. Daarom moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen bij het hanteren en bereiden van Zanosar. Gebruik van handschoenen en andere beschermende kleding om contact met de huid te voorkomen wordt aanbevolen.

Tijdens het hanteren van Zanosar moet een strikt aseptische techniek worden gebruikt aangezien het geen bewaarmiddel bevat.

Instructies voor reconstitutie

Zanosar moet gereconstitueerd worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bij de bereiding van de dosis wordt rekening gehouden met het lichaamsoppervlak van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Elke injectieflacon van 20 ml van Zanosar moet gereconstitueerd worden met 9,5 ml natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Het gevriesdroogde poeder lost in minder dan 2 minuten op. De resulterende oplossing is lichtgeel van kleur.

De pH-waarde van het gereconstitueerde product ligt rond 4.

Na reconstitutie bevat de oplossing 100 mg streptozocine per ml.

De correcte hoeveelheid van de gereconstitueerde oplossing (zie rubriek 4.2 voor de berekening van de dosis op basis van het lichaamsoppervlak) moet dan worden verdund in 500 ml van dezelfde oplossing als werd gebruikt voor de reconstitutie.

In geval van gelijktijdige toediening van Zanosar en 5-FU wordt aanbevolen om een Y-set-systeem te gebruiken.

Te nemen voorzorgsmaatregelen vóór het hanteren of toedienen van het geneesmiddel

Voorzichtigheid bij het hanteren en bereiden van het poeder en de oplossing is geboden en het gebruik van handschoenen is aanbevolen. Indien het steriele poeder van Zanosar of een oplossing bereid met Zanosar in contact komt met de huid of de slijmvliezen, moet het getroffen gebied onmiddellijk met water en zeep worden gewassen.

Procedures voor het correct hanteren en verwijderen van antikankergeneesmiddelen moeten worden overwogen.

De bereiding van injecteerbare oplossingen van cytotoxische middelen moet gebeuren door gespecialiseerd en opgeleid personeel met kennis van de gebruikte geneesmiddelen en onder omstandigheden die de bescherming garandeert van het milieu en vooral van het personeel dat de middelen hanteert. Hiervoor zijn ruimtes nodig die uitsluitend voor de bereiding bedoeld zijn. Roken, eten en drinken in deze ruimtes is verboden. Het personeel dat de middelen hanteert, moet kunnen beschikken over geschikt materiaal, vooral schorten met lange mouwen, veiligheidsmaskers, veiligheidsskap, veiligheidsbril, steriele PVC wegwerp handschoenen, veiligheidsbladen voor de werkoppervlakken, afvalbakken en afvalzakken. Uitwerpselen en braaksel moeten met de nodige voorzichtigheid worden gehanteerd. Zwangere vrouwen moeten worden gewaarschuwd en moeten het hanteren van cytotoxische middelen vermijden. Voor elke gebroken container moeten dezelfde veiligheidsmaatregelen worden gebruikt en ze moeten worden beschouwd als gecontamineerd afval. Verwijdering van gecontamineerd afval moet gebeuren door verbranding in stevige containers (die voorzien zijn van een gepast etiket om aan te geven dat ze gecontamineerd afval bevatten).

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Esteve Pharmaceuticals S.A.S.
Immeuble Cap Sud
106 avenue Marx Dormoy
92120 Montrouge
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118404

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 mei 2018

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 13 maart 2024