



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zanosar® 1 g Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zanosar®-Durchstechflasche enthält 1 g des Wirkstoffs Streptozocin. Die Konzentration der rekonstituierten Lösung vor der Verdünnung beträgt 100 mg/ml. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zanosar ist ein gefriergetrocknetes Arzneimittel, das als steriles, weißes bis hellgelbes Pulver erhältlich ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zanosar® wird angewendet zur systemischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten, progressiven und/oder symptomatischen, gut differenzierten, neuroendokrinen Pankreastumoren (G1 oder G2), in Kombination mit 5-Fluorouracil (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Zanosar® darf nur unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Chemotherapeutika erfahrenen Arztes erfolgen. Der Patient muss Zugang zu einer Einrichtung mit einem Labor und unterstützenden Ressourcen haben, die angemessen sind, um die Arzneimittelverträglichkeit zu überwachen und um einen durch Arzneimitteltoxizität gefährdeten Patienten zu schützen und zu betreuen.

Dosierung

Die Dosis richtet sich nach der Körperoberfläche (m²).

Es können zwei verschiedene Dosierungsschemata verwendet werden:

Sechs-Wochen-Schema: 500 mg/m²/Tag, intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 6 Wochen, bis zum maximalen Nutzen oder bis eine behandlungslimitierende Toxizität auftritt. In diesem Schema wird keine Dosissteigerung empfohlen.

Drei-Wochen-Schema: 500 mg/m²/Tag, intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen im ersten Zyklus, anschließend 1.000 mg/m² jede dritte Woche in den folgenden Zyklen.

Andere Dosierungsschemata mit ähnlicher Dosisintensität wurden in klinischen Studien mit vergleichbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen verwendet. **Allerdings sollte eine Einzeldosis von 1.500 mg/m² Körperoberfläche nicht überschritten werden (Nierentoxizität).** Die optimale Dauer der Erhaltungstherapie mit Zanosar wurde nicht bestimmt.

Für Patienten mit funktionellen Tumoren ermöglicht die serielle Überwachung biologischer Marker die Bestimmung des biochemischen Ansprechens auf die Therapie. Bei

Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	> 60 ml/min	≤ 60 ml/min und > 45 ml/min	≤ 45 ml/min und > 30 ml/min	≤ 30 ml/min
Dosis von Zanosar®	Volle Dosis	Um 50 % reduzierte Dosis	Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Patienten mit funktionellen oder nicht-funktionellen Tumoren kann das Ansprechen auf die Therapie anhand von messbaren Verkleinerungen der Tumorgröße in der Tomographie bestimmt werden.

Vor, während und nach der Behandlung müssen die Nieren-, Leber- und hämatologischen Funktionen sowie der Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Abhängig vom Schweregrad der beobachteten Toxizität können Dosisanpassungen oder eine Absetzung des Arzneimittels angezeigt sein.

Eine antiemetische Prämedikation wird empfohlen, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Art der Anwendung

Zanosar® sollte als intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6). Die Dauer der Infusion sollte zwischen 30 Minuten und 4 Stunden liegen.

Die Anwendung von Zanosar® erfordert eine Hydratation (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel ist nekrotisierend und sollte daher vorsichtig durch eine frei fließende Infusion verabreicht werden.

Bei Paravasaten sollte die Gabe sofort eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Entsprechend der klinischen Praxis sollte die Dosis von Zanosar® je nach Nierenfunktion angepasst werden: Bei Vorliegen von signifikanten nierentoxischen Wirkungen muss die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe Tabelle

Wenn die GFR zwischen 30 und 45 ml/min liegt, sollte eine sorgfältige Abschätzung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses in einem multidisziplinären Ansatz stattfinden, der die Einholung der Meinung eines Nephrologen und die Abwägung des potenziellen Nutzens gegen das bekannte Risiko einer schweren Nierenschädigung beinhaltet.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanosar® bei Patienten im Alter von 65 Jahren ist nicht erwiesen.

Bei der Auswahl des Therapieschemas für ältere Patienten sollte vorsichtig vorgegangen und in der Regel am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden, um der größeren Häufigkeit einer verminderten Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder Therapien mit anderen Arzneimitteln Rechnung zu tragen.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zanosar® bei Patienten unter 18 Jahren ist bisher nicht geprüft worden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)
- Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierentoxizität:

Bei vielen mit Zanosar® behandelten Patienten trat eine gewisse nierentoxische Wirkung auf, die am Anstieg des Plasmakreatinins und einer Proteinurie erkennbar war. Die Mechanismen der Nierentoxizität sind noch unklar, aber experimentelle und klinische Daten deuten auf eine tubuläre Toxizität hin (z. B. tubuläre Azidose, niedermolekulare Proteinurie, Hypokaliämie und Hypokalzämie).

Diese Toxizität ist in den meisten Fällen dosisabhängig und kumulativ und kann schwerwiegend sein oder einen tödlichen Ausgang haben. Sie kann aber auch nach der ersten Verabreichung auftreten.

Die Nierenfunktion muss unmittelbar vor und zwei Wochen nach jedem Therapiekurs überwacht werden. Die Routineüberwachung besteht aus der Messung des Plasma-Kreatinins mit Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease). Vor Behandlungsbeginn (d. h. vor dem ersten Therapiezyklus) und zwei bis vier Wochen nach dem Ende des letzten Therapiezyklus sollten neben dem Plasmakreatinin auch Proteinurie und Serumelektrolyte gemessen werden.

Bei Vorliegen einer signifikanten Nierentoxizität muss die Dosis von Zanosar® reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine ausreichende Hydratation mit mindestens einem Liter isotonische Natriumchloridlösung vor der Verabreichung von Zanosar® kann dazu beitragen, das Risiko der Toxizität für das Nierentubulusepithel zu verringern, weil so die Konzentration des Arzneimittels und seiner Metaboliten in der Niere und im Urin verringert wird.

Bei der Verabreichung von Zanosar® an Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung muss der Arzt den möglichen Nutzen der Behandlung für den Patienten gegen



die bekannten Risiken schwerer Nierenschäden abwägen.

Dieses Arzneimittel darf nicht gleichzeitig mit anderen potenziell nephrotoxischen Substanzen verabreicht werden.

Lebertoxizität:

Es sollten regelmäßig Leberfunktionstests durchgeführt werden, um eine eventuelle Lebertoxizität zu detektieren. Im Fall einer Lebertoxizität sollten eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch in Betracht gezogen werden.

Hämatologische Toxizität:

Es sollten regelmäßig komplette Blutbildkontrollen durchgeführt werden, um eine eventuelle hämatologische Toxizität zu detektieren. Bei hämatologischer Toxizität (in der Regel aufgrund der Kombination von Zanosar® mit einer anderen Chemotherapie) sollten eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch in Betracht gezogen werden.

Hämatologische Toxizität wurde selten beobachtet und ging meist mit einer leichten Abnahme der Hämatokritwerte einher. Es wurde jedoch eine tödliche hämatologische Toxizität mit einer erheblichen Verringerung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl beobachtet.

Seltene Fälle von myelodysplastischen Syndromen oder akuter myeloischer Leukämie wurden bei Patienten berichtet, die zunächst mit einer Streptozocin-basierten Chemotherapie behandelt wurden und anschließend eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie erhielten.

Immunsuppressive Effekte, erhöhte Infektionsanfälligkeit:

Die Gabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch die Chemotherapie (einschließlich Streptozocin) geschwächt ist, kann zu schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen führen. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, das Ansprechen darauf kann jedoch in dieser Population vermindert sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Übelkeit und Erbrechen:

Streptozocin hat ein hohes emetisches Potenzial, das die Behandlungsmöglichkeiten einschränken kann. Eine antiemetische Prämedikation wird empfohlen, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Reaktionen an der Injektionsstelle:

Zanosar® steriles Pulver ist geweberreizend. Paravasate können schwere Gewebeverletzungen und Nekrosen verursachen.

Bei Paravasaten muss die Verabreichung sofort eingestellt werden. Das medizinische Fachpersonal muss geeignete Schutzmaßnahmen ergreifen. Ziel ist es zunächst, das Volumen des in das umgebende Gewebe extravasierten Arzneimittels zu minimieren und mit einer Spritze möglichst viel Arzneimittel aus der Kanüle zu saugen. Es sollten Kühlpackungen angewendet und eine angemessene medizinische Überwachung durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe: Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer tödlichen generalisierten Impfkrankheit führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Immunsuppressiva: Verstärkte Immunsuppression mit dem Risiko lymphoproliferativer Störungen.

Vitamin-K-Antagonisten: Die wichtige Intrainvariabilität des Gerinnungsstatus und der erhöhten thrombotischen und hämorrhagischen Risiken bei Tumorerkrankungen sowie die potentielle Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und antineoplastischen Chemotherapeutika erfordern eine häufigere Überwachung der INR (International Normalised Ratio), wenn die Entscheidung getroffen wird, den Patienten mit oralen Antikoagulanzen zu behandeln.

Nephrotoxische Arzneimittel: Zanosar® darf nicht in Kombination mit nephrotoxischen Arzneimitteln verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption:

Die Anwendung von Zanosar® bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Während der Behandlung sollte eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden. Nach der Behandlung sollten Männer für 90 Tage und Frauen für 30 Tage eine Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft:

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Zanosar® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Zanosar® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Zanosar® sollte nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter im Vergleich zu den potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Streptozocin und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Daher muss das Stillen während der Behandlung mit Zanosar unterbrochen werden.

Fertilität:

Es liegen keinen Daten zur Fertilität bei Menschen vor. Nicht-klinische Studien haben gezeigt, dass Streptozocin bei männlichen und weiblichen Ratten die Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird Männern, die mit Streptozocin behandelt werden, geraten, 90 Tage nach der Behandlung nicht zu versuchen, ein Kind zu zeugen, und sich vor der Therapie hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Streptozocin kann Verwirrtheit, Lethargie oder Depression hervorrufen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie eine Nebenwirkung verspüren, die ihre Fähigkeit, diese Aufgaben zu erfüllen, beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen einer Behandlung mit Zanosar® sind gastrointestinale und Nierenfunktionsstörungen.

Erstere sind nicht lebensbedrohlich, können aber für den Patienten störend sein und bei sehr schweren Fällen zu einem Abbruch der Behandlung führen; letztere sind schmerzlos, aber potenziell schwerwiegend.

Die Häufigkeit und Intensität von Übelkeit und Erbrechen hat sich aufgrund der Verwendung wirksamer Antiemetika im Laufe der Zeit verringert. Die Nierentoxizität kann durch sorgfältige Beurteilung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung, die Hydratation des Patienten während der Streptozocin-Gabe und eine Dosisanpassung im Falle einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vermieden oder reduziert werden.

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus kann Streptozocin eine Hyperglykämie verursachen; Glukoseintoleranz oder Diabetes wurden in der klinischen Praxis jedoch selten beobachtet.

Eine Myelotoxizität ist in der Regel mild und vorübergehend. Eine Lebertoxizität wurde beschrieben, aber nicht als ein Hauptproblem während der Behandlung gemeldet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen (basierend auf veröffentlichten Daten und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen):

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt, und für die Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Bei Patienten, die mit Zanosar® behandelt wurden, kam es zu Übelkeit und Erbrechen. In den frühesten Studien berichteten bis zu 80–90% der Patienten von Übelkeit und Erbrechen, während dieser Prozentsatz in den jüngsten Studien zwischen 23 und 37% liegt. In den frühesten Studien wurde bei 20 bis 41% der Patienten von schwerer Übelkeit und schwerem Erbrechen berichtet. In einer 2014 veröffentlichten randomisierten Studie wurde bei 4,6% der Patienten Übelkeit und Erbrechen vom Grad 3–4 festgestellt. Schwere Übelkeit und Erbrechen erforderten gelegentlich den Abbruch der Therapie. Bei einigen Patienten kam es zu Durchfall.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Literaturdaten deuten darauf hin, dass Nieren- und Harnwegserkrankungen häufig

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufige Nebenwirkungen	Häufige Nebenwirkungen	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Abnahme des Hämatokrits, der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Glukoseintoleranz
Erkrankungen des Nervensystems			Verwirrtheit, Lethargie, Depression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Starke Übelkeit und Erbrechen Diarrhoe		Nephrogener Diabetes insipidus
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Leberenzymwerte (SGOT und LDH) Lebertoxizität Hypoalbuminämie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierentoxizität: Proteinurie, Schädigung der proximalen Tubuli, Phosphaturie, akute Niereninsuffizienz Hamwegserkrankungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fieber Reaktionen an der Injektionsstelle

aufzutreten. Die Nierentoxizität ist dosisabhängig und in den meisten Fällen kumulativ und kann schwerwiegend sein oder einen tödlichen Ausgang haben.

Eine genaue Inzidenz kann jedoch nicht angegeben werden, da neuere prospektive Studien mit umfassenden Toxizitätsmeldungen fehlen. In nach 2000 veröffentlichten prospektiven Studien wurden keine Toxizitäten der Grade 3 bis 5 gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen:

Erhöhungen der Serum-Aminotransferase können bei bis zu zwei Dritteln der mit Streptozocin behandelten Patienten auftreten, aber die Anomalien sind im Allgemeinen mild, vorübergehend und nicht mit Symptomen oder Gelbsucht assoziiert. Selten wurden schwere Fälle gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Akute hämatologische Toxizität ist selten und äußert sich meist in einer leichten Abnahme der Hämatokritwerte sowie der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. Es wurde jedoch eine tödliche hämatologische Toxizität mit einer erheblichen Verringerung der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen beobachtet. Die hämatologische Toxizität kann die Infektionsanfälligkeit erhöhen.

Es wurden seltene Fälle von später hämatologischer Toxizität (myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie) bei Patienten gemeldet, die zunächst mit einer Streptozocin-basierten Chemotherapie behandelt wurden und anschließend eine Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie erhielten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (siehe Abschnitt 5.1):

Bei mit Zanosar® behandelten Patienten wurden leichte bis mäßige Anomalien der Glukosetoleranz festgestellt. Diese waren in der Regel reversibel.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Streptozocin kann Diabetes nicht ausgeschlossen werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Es wurde eine schwere Gewebekrose nach Paravasation beschrieben. Bei einigen Patienten wurde nach Bolusverabreichung über ein brennendes Gefühl berichtet, das sich von der Injektionsstelle bis in den Arm ausbreitete.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung mit Zanosar®, und die Behandlung einer Überdosierung sollte aus unterstützenden Maßnahmen bestehen. Eine Überdosierung sollte durch sorgfältige Berechnung der zu verabreichenden Dosis vermieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel – Nitrosoharnstoffe
ATC-Code: L01AD04

Wirkmechanismus:

Die antineoplastische Aktivität von Streptozocin wurde *in vitro* und *in vivo* an Mäusen mit verschiedenen Tumorarten untersucht. Streptozocin zerfällt spontan zu reaktiven Methylcarbonium-Ionen, die die DNA alkylieren und Quervernetzungen zwischen den DNA-Strängen verursachen. Schwere DNA-Schäden durch Streptozocin führen

zum Zelltod durch Apoptose oder Nekrose. Des Weiteren können die DNA-Strangbrüche, die durch die Alkylierung durch Streptozocin entstehen, zu chromosomalen Umlagerungen führen. Darüber hinaus können sich zytogenetische Schäden durch Streptozocin in Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidenaustausch oder Mikronuklei manifestieren.

Im Vergleich zu anderen Nitrosoharnstoffen ist die alkylierende Aktivität von Zanosar® schwach: Der Methylnitrosoharnstoff-Metabolit hat die 3- bis 4-fache alkylierende Wirkung der Ausgangssubstanz. Die Glukoseeinheit reduziert die alkylierende Wirkung, aber sie reduziert auch die Knochenmarkstoxizität.

Klinische Wirksamkeit:

In klinischen Studien zeigte Zanosar® in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Nutzen bei der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse mit Ansprechraten von 20 bis 40 %.

Randomisierte klinische Studien

Drei randomisierte klinische Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Streptozocin bei neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse.

Die hohen Ansprechraten, die in den ersten beiden Studien erzielt wurden, basierten auf der Bewertung von biochemischen Markern und klinischer Hepatomegalie. Diese hohen Ansprechraten sind in späteren Studien nicht erreicht worden, was auf striktere Wirksamkeitskriterien zurückzuführen ist.

Moertel 1980: Streptozocin allein vs. Streptozocin + 5-FU

- 84 Patienten eingeschlossen
- Ansprechraten (Response rates, RR) 36 % mit Streptozocin allein vs. 63 % mit Streptozocin + 5-FU

Moertel 1992: Streptozocin + Doxorubicin vs. Streptozocin + 5-FU vs. Chlorozotocin

- 105 Patienten eingeschlossen



- RR: 69 % mit Streptozocin + Doxorubicin vs. 45 % mit Streptozocin + 5-FU
- Medianes Überleben: 2,2 bzw. 1,4 Jahre

Meyer 2014: Streptozocin + Capecitabin vs. Streptozocin + Capecitabin + Cisplatin

- 86 Patienten eingeschlossen (pankreatische und nicht pankreatische NET)
- RR: 12 % Streptozocin + Capecitabin vs. 16 % mit Streptozocin + Capecitabin + Cisplatin; bei Patienten mit pankreatischen NET (48 %) betrug die Ansprechrate 17 % unabhängig von der Behandlung
- Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR): 80 % bzw. 74 %.

Bei Patienten mit pankreatischen NET lag die DCR unabhängig von der Behandlung bei 86 %.

- Das mediane progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) mit dem Streptozocin + Capecitabin-Regime betragen 10,2 bzw. 26,7 Monate.

Nicht randomisierte prospektive Studien

Eriksson 1990: Streptozocin + Doxorubicin vs. Streptozocin + 5-FU

- RR: 36 % (9/25) mit Streptozocin + Doxorubicin und 58 % (11/19) mit Streptozocin + 5-FU
- Ansprechdauer: 22 Monate bzw. 36 Monate

Prospektive nicht-vergleichende Studien

Turner 2010: Streptozocin + 5-FU

Ansprechrate von 38,3 % (18/47)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Infusion von radioaktiv markiertem Streptozocin wurde das unveränderte Arzneimittel innerhalb weniger Minuten aus dem Plasma entfernt (initiale Halbwertszeit: 5 Minuten und terminale Halbwertszeit: 35 Minuten). Die Metaboliten hatten eine wesentlich längere Halbwertszeit (> 24 Std.). Diese Metaboliten waren ZNS (zentrales Nervensystem)-gängig, wohingegen im Liquor keine Muttersubstanz nachgewiesen wurde. Etwa 30 % der Dosis wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Gabe als nitrosoharnstoffhaltige Metabolite mit dem Urin ausgeschieden. Die Muttersubstanz machte 10–20 % der Nierenausscheidung aus. Weniger als 1 % der radiomarkierten Dosis wurde im Stuhl wiedergefunden.

In vitro-Daten deuten nicht auf eine Beteiligung mikrosomaler CYP-Enzyme am Abbau von Streptozocin hin. Eine Hemmung von CYP450-Enzymen durch Streptozocin wurde *in vitro* nicht festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien mit Streptozocin zur Kurzzeittoxikologie, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, wurden an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen durchgeführt.

Studien zur Untersuchung der Toxizität bei wiederholter intravenöser Gabe an Hunden und Affen, zeigten eine systemische Toxizität im humantherapeutischen Dosisbereich.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Streptozocin durchgeführt. Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung ist Streptozo-

cin genotoxisch (siehe Abschnitt 5.1). Infolgedessen kann Streptozocin nach topischer Exposition bei unsachgemäßer Handhabung ein karzinogenes Risiko darstellen (siehe Abschnitt 6.6).

Im humantherapeutischen Dosisbereich beeinträchtigte Streptozocin die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten und induzierte embryonale und fötale Toxizität bei Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 36 Monate

Nach Öffnen, Rekonstitution und Verdünnung:

Die rekonstituierte Lösung muss sofort verdünnt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden unter 25 °C in einem Polyethylenbeutel vom Typ Ecoflac mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke nachgewiesen.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe und ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode zum Öffnen/zur Rekonstitution/zur Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsbedingungen verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C); die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver befindet sich in einer 20-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ I mit einem Stopfen aus Brombutylkautschuk, die mit einer Aluminiumkappe mit einem *Flip-off*-Schnappdeckel aus Kunststoff versiegelt ist.

1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Streptozocin ist zytotoxisch. Daher ist bei der Handhabung und Zubereitung von Zanosar® Vorsicht geboten. Es empfiehlt sich,

Handschuhe und andere Schutzkleidung zu tragen, um einen Hautkontakt zu vermeiden.

Beim Umgang mit Zanosar® müssen stets aseptische Techniken angewendet werden, da es keine Konservierungsstoffe enthält.

Hinweise zur Rekonstitution

Zanosar® muss von medizinischem Fachpersonal rekonstituiert werden.

Bei der Dosiszubereitung wird die Körperoberfläche des Patienten berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2).

Jede 20-ml-Durchstechflasche mit Zanosar® muss mit 9,5 ml einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke rekonstituiert werden.

Die Auflösung des lyophilisierten Pulvers ist in weniger als 2 Minuten abgeschlossen. Die entstandene Lösung ist blassgold.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung liegt bei etwa 4.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 100 mg Streptozocin pro ml.

Die korrekte Menge der rekonstituierten Lösung (siehe Abschnitt 4.2 für die Berechnung der Dosis auf der Grundlage der Körperoberfläche) sollte dann in 500 ml derselben Lösung verdünnt werden, die für die Rekonstitution verwendet wurde.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zanosar® und 5-FU wird empfohlen, ein Y-Stück zu verwenden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Beim Umgang und der Zubereitung des Pulvers und der Lösung ist Vorsicht geboten, das Tragen von Handschuhen wird empfohlen. Wenn das sterile Zanosar® Pulver oder eine aus Zanosar hergestellte Lösung mit der Haut oder den Schleimhäuten in Kontakt kommt, muss die betroffene Stelle sofort mit Wasser und Seife abgespült werden.

Es sollten Verfahren für die ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung von Krebsmedikamenten befolgt werden.

Die Herstellung injizierbarer Lösungen zytotoxischer Wirkstoffe sollte von Fachpersonal mit Kenntnissen der verwendeten Arzneimittel und unter Bedingungen erfolgen, die den Schutz der Umwelt und insbesondere des Personals, das mit den Wirkstoffen umgeht, gewährleisten. Dies erfordert Räumlichkeiten, die ausschließlich für die Zubereitung bestimmt sind. Das Rauchen, Essen und Trinken in diesen Räumen ist verboten. Das Personal, das die Substanzen handhabt, sollte über eine geeignete Ausrüstung für die Handhabung verfügen, insbesondere langärmelige Kittel, Schutzmasken, Schutzkappen, Schutzbrille, sterile PVC-Einweghandschuhe, Sicherheitstücher für die Arbeitsfläche, Abfallbehälter und -beutel. Exkrement und Erbrochenes sollten mit Vorsicht behandelt werden. Schwangere Frauen sollten gewarnt werden und den Umgang mit zytotoxischen Mitteln vermeiden. Zerbrochene Behältnisse sollten mit den gleichen Vorsichtsmaßnahmen behandelt und als kontaminierter Abfall betrachtet werden. Die Entsorgung von kontaminierten Abfällen sollte durch Verbrennung in starren Behältern erfolgen (entsprechend gekennzeichnet, d. h. mit dem Hin-



weis, dass sie solche kontaminierten Abfälle enthalten).

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallstoffe sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KEOCYT
Immeuble Cap Sud
106 avenue Marx Dormoy
92120 Montrouge
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

96739.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.08.2018

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt