

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zanosar 1 g pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med Zanosar inneholder 1 g av virkestoffet streptozocin.
Konsentrasjonen i den rekonstituerte oppløsningen før fortynning er 100 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Zanosar er et frysetørket preparat tilgjengelig som et sterilt, hvitt til blekgult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zanosar er indisert for systemisk behandling av voksne pasienter med inoperable, avanserte eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferensierte G1 eller G2 nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas, i kombinasjon med 5-fluorouracil (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zanosar skal kun administreres under tilsyn av en lege med erfaring innen bruk av kjemoterapeutiske legemidler mot kreft.

Pasienten bør ha tilgang til en fasilitet med et laboratorium som innehar tilstrekkelig kompetanse for overvåking av legemiddeltoleranse, og for å verne og bevare pasienter som er svekket av legemiddeltoksisitet.

Dosering

Dosen er basert på kroppsoverflaten (m^2).

To forskjellige doseringsregimer kan brukes:

Seks ukers regime – 500 mg/ m^2 /dag, intravenøst i 5 påfølgende dager hver 6. uke inntil maksimal virkning oppnås eller inntil behandlingsbegrensende toksisitet observeres. Doseopptrapping anbefales ikke ved dette regimet.

Tre ukers regime – 500 mg/ m^2 /dag, intravenøst i 5 påfølgende dager under 1. behandlingssyklus, etterfulgt av 1000 mg/ m^2 hver 3. uke i de påfølgende syklusene.

Andre doseringsregimer, med liknende doseringshyppighet, er blitt brukt i kliniske studier med sammenlignbar effekt- og sikkerhetsresultater. **En enkeltdose på 1500 mg/ m^2 kroppsoverflate bør imidlertid ikke overskrides (renal toksisitet).**

Den optimale varigheten på vedlikeholdsbehandling med Zanosar er ikke blitt fastslått.

Hos pasienter med funksjonelle svulster, vil regelmessig overvåking av biologiske markører muliggjøre en påvisning av biokjemisk respons på behandlingen. Hos pasienter med enten funksjonelle eller ikke-funksjonell svulster, kan en behandlingsrespons påvises ved målbare

reduksjoner i svulststørrelsen på bildediagnostikk.

Nyre-, lever- og hematologisk funksjon må overvåkes nøye før, under og etter behandling, i tillegg til blodglukosenivåer (se pkt. 4.4). Dosejustering eller seponering av legemidlet kan være indisert, avhengig av toksisitetsgrad.

Antiemetisk premedisinering anbefales for å forebygge kvalme og oppkast.

Administrasjonsmåte

Zanosar skal administreres intravenøst via infusjon (se pkt. 6.6). Infusjonsvarigheten bør være mellom 30 minutter og 4 timer.

Administreringen av Zanosar krever hyperhydrering (se pkt. 4.4).

Dette legemidlet er vesikant, og skal derfor administreres med forsiktighet gjennom en lettflytende line.

Administreringen bør avbrytes umiddelbart ved ekstravasasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på klinisk praksis bør Zanosar-dosen tilpasses i forhold til nyrefunksjonen: dosereduksjon eller seponering er påbudt ved signifikant nyretoksisitet.

Estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR)	> 60 ml/min	≤ 60 ml/min og > 45 ml/min	≤ 45 ml/min og > 30 ml/min	≤ 30 ml/min
Dose av Zanosar	Full dose	Dose redusert med 50 %	Vurdering av nytte-/risikoforholdet	Kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4)

Hvis GFR er redusert til mellom 30 og 45 ml/min, bør nytte-/risikoforholdet evalueres grundig ved hjelp av en tverrfaglig tilnærming. Dette inkluderer rådføring med en nyrespesialist og å veie opp den potensielle fordelene mot den kjente risikoen for alvorlig nyreskade.

Nedsatt leverfunksjon

Dosereduksjon bør vurderes ved nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Eldre populasjon

Sikkerhet og effekt av Zanosar hos pasienter ≥ 65 år er ikke blitt fastslått.

Valg av behandlingsregime hos eldre pasienter bør gjøres med forsiktighet. Som følge av større forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, og samtidig sykdom eller annen medikamentell behandling, starter vanligvis doseringen i den nedre enden av doseringsområdet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zanosar hos pasienter under 18 år er ikke blitt fastslått.

For forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nyresvikt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4)
- Levende og levende, svekkede vaksiner
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyretoksisitet

Mange pasienter behandlet med Zanosar har erfart en viss grad av nyretoksisitet, påvist ved en økning i plasmakreatin og proteinuri. Virkningsmekanismene bak nyretoksisitet er enda ukjent, men eksperimentelle og kliniske data tyder på tubulær toksisitet, f.eks. tubulær acidose, lav molekylvekt-proteinuri, hypokalemi og hypokalsemi.

I de fleste tilfeller er en slik toksisitet doserelatert og kumulativ, og kan være alvorlig eller fatal. Det kan imidlertid også oppstå etter den første administreringen.

Nyrefunksjonen må overvåkes rett før og to uker etter hver behandlingssekvens. Rutinemessig overvåking innebærer måling av plasmakreatin med evaluering av glomerulær filtrasjonsrate (GFR), som baseres på Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-formelen. Før innledning av behandlingen (dvs. før den første behandlingssyklusen) og to til fire uker etter avslutning på den siste behandlingssyklusen, bør proteinuri og serumelektrolytter, i tillegg til plasmakreatinin, også måles.

Reduksjon av Zanosar-dosen eller seponeringer påbudt ved signifikant nyretoksisitet (se pkt. 4.2). Adekvat hydrering med minimum 1 liter natriumklorid 0,9 % før administrering av Zanosar kan bidra til å redusere risikoen for toksisitet i epitelet i nyretubuli ved å redusere nyre- og urinkonsentrasjonen av legemidlet og dets metabolitter.

Bruk av Zanosar hos pasienter med tidligere nyresykdom krever en leges vurdering av den potensielle fordelene veid opp mot den kjente risikoen for alvorlig nyreskade.

Dette legemidlet skal ikke brukes samtidig med andre potensielt nyretoksiske legemidler.

Levertoksisitet

Leverfunksjonstester bør utføres regelmessig for å oppdage levertoksisitet. Dosereduksjon eller seponering bør vurderes ved levertoksisitet.

Hematologisk toksisitet

Fullstendig blodtelling bør utføres regelmessig for å oppdage hematologisk toksisitet. Dosereduksjon eller seponering bør vurderes ved hematologisk toksisitet (vanligvis grunnet tilknytning av Zanosar med annen kjemoterapeutika).

Hematologisk toksisitet er sett sjeldent, og har oftest medført til milde reduksjoner i hematokritverdier. Dødelige hematologisk toksisitet med betydelige reduksjoner i leukocyt- og blodplattetall er imidlertid blitt observert.

Det er rapportert sjeldne tilfeller av myelodysplastiske syndromer eller akutt myeloid leukemi hos pasienter som tidligere har vært behandlet med en streptozocin-basert kjemoterapi, og som mottok påfølgende peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT).

Immunosuppressive effekter, økt mottakelighet for infeksjoner

Administrering av levende eller levende, svekkede vaksiner hos pasienter med immunsvikt som følge av kjemoterapi, inkludert streptozocin, kan fremkalle alvorlige eller livstruende infeksjoner. Døde eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men de kan imidlertid indusere en svakere vaksinerespons hos denne populasjonen (se pkt. 4.3 og 4.5).

Kvalme og oppkast

Streptozocin er forbundet med et høyt emetisk potensiale, som kan være behandlingsbegrensende. Antiemetisk premedisinering anbefales for å forebygge kvalme og oppkast.

Reaksjoner på administrasjonsstedet

Zanosar sterilt pulver er vevsirriterende. Bloduttredelse kan føre til alvorlige vevslesjoner og -nekrose. Ved bloduttredelser skal administrering avbrytes umiddelbart. Helsepersonell bør gjennomføre hensiktsmessige beskyttelsestiltak. Det innledende målet er å minimere volumet av utsivet produkt til omgivende vev og å aspirere mest mulig produkt fra kanylen med en sprøyte. Kalde pakninger bør påføres og hensiktsmessig medisinsk overvåking bør utføres.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 30,1 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende og levende, svekkede vaksiner: Samtidig bruk kan utløse fatalt systemisk vaksinasjonssykdom, og er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Immunosuppressive legemidler: Økt immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferative sykdommer.

Vitamin K-antagonister: Pasienter som behandles med orale antikoagulasjonsmidler krever en hyppigere overvåking av Internasjonalt normalisert ratio (INR)-verdien. Dette skyldes den viktige intravariabiliteten i koagulasjonsstatus og økte trombotiske og hemoragiske risikoer ved svulstsykdommer, og den potensielle interaksjonen mellom orale antikoagulasjonsmidler og kjemoterapeutiske legemidler mot kreft.

Nyretoksiske legemidler: Zanosar skal ikke brukes sammen med nyretoksiske medikamenter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon

Zanosar er ikke anbefalt hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjonsmidler. En sikker prevensjonsmetode bør brukes under behandling. Etter behandling bør prevensjonsmidler brukes i de 90 påfølgende dagene hos menn, og i de 30 påfølgende dagene hos kvinner.

Graviditet

Det foreligger ingen data fra bruk av Zanosar hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det anbefales ikke å bruke Zanosar under graviditet.

Zanosar bør kun brukes under graviditet dersom den potensielle fordelen for moren oppveier de potensielle risikoene for fosteret.

Amming

Det er ukjent om streptozocin og/eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for den nyfødte/spedbarnet kan ikke utelukkes. Amming bør derfor opphøre under behandling med Zanosar.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. I dyrestudier hadde streptozocin negativ virkning på fertilitet når administrert til hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3). Menn som behandles med streptozocin anbefales derfor å ikke prøve å få barn i de 90 påfølgende dagene etter behandling, og å søke råd om bevaring av sæd før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Streptozocin kan føre til forvirring, letargi eller depresjon.

Pasienter bør frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever bivirkninger som kan påvirke evnen deres til å utføre slike oppgaver.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert med Zanosar er gastrointestinale og nyrelidelser.

Førstnevnte er ikke livstruende, men kan være forstyrrende for pasienten og føre til seponering hvis de er svært alvorlige. Sistnevnte er smertefritt, men potensielt alvorlig.

Bruken av effektive antiemetiske midler har ført til at hyppigheten og intensiteten av kvalme og oppkast har redusert over tid. Nyretoksisitet kan unngås eller reduseres ved nøye overvåking av

nyrefunksjonen før og under behandling, pasienthydrering under administrering av streptozocin og dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon.

Streptozocin kan potensielt forårsake hyperglykemi som følge av virkningsmekanismen.

Glukoseintoleranse eller diabetes er imidlertid svært sjeldent rapportert i klinisk praksis.

Myelotoksisitet er vanligvis mild og forbigående. Levertoksisitet har vært beskrevet, men ikke rapportert som et stort problem under behandling.

Bivirkningstabell (fra publiserte data og erfaring etter markedsføring):

Bivirkninger er listet etter MedDRA organklasser og frekvens etter følgende inndeling: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Svært vanlige bivirkninger	Vanlige bivirkninger	Hyppighet ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			redusert hematokrit, leukocyt- og blodplåtetellinger
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer			glukoseintoleranse
Nevrologiske sykdommer			forvirring, letargi, depresjon
Gastrointestinale sykdommer	alvorlig kvalme og oppkast diaré		nefrogen diabetes insipidus
Sykdommer i lever og galleveier			forhøyet leverenzym (SGOT og LDH). levertoksisitet hypoalbuminemi
Sykdommer i nyre og urinveier		nyretoksisitet - proteinuri, proksimal tubuliskade, fosfaturi, akutt nyresvikt urinveislidelser	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			feber reaksjoner på injeksjonsstedet

Gastrointestinale sykdommer

Pasienter behandlet med Zanosar har opplevd kvalme og oppkast. I de tidligste studiene rapporterte opptil 80-90 % pasienter kvalme og oppkast, mens denne prosenten lå mellom 23-37 % i de nylige studiene. I de tidligste studiene ble alvorlig kvalme og oppkast rapportert hos 20-41 % pasienter. I en randomisert studie publisert i 2014, ble grad 3-4 kvalme og oppkast rapportert hos 4,6 % pasienter. Alvorlig kvalme og oppkast medførte noen ganger seponering av behandlingen. Noen pasienter opplevde diaré.

Sykdommer i nyre og urinveier

Litteraturdata tyder på at nyre- og urinveislidelser forekommer hyppig. Nyretoksisitet er doserelatert og kumulativ i de fleste tilfeller, og kan være alvorlige eller fatale.

Nøyaktig forekomst kan imidlertid ikke anslås ved fravær av nylige prospektive studier som bruker omfattende toksisiterapportering. I prospektive studier publisert etter 2000, ble ingen grad 3 til 5 toksisitet rapportert (se pkt. 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Forhøyet serumaminotransferase kan forekomme hos opptil to tredjedeler av pasienter behandlet med streptozocin, men avvikene er generelt milde, forbigående og ikke forbundet med symptomer eller

ikterus. Alvorlige tilfeller er sjeldent rapportert (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod- og lymfatiske organer

Akutt hematologisk toksisitet er sjeldne, og består oftest av milde reduksjoner i hematokritverdier, leukocyt- og blodplatetellinger. Dødelige hematologisk toksisitet med betydelige reduksjoner i leukocyt- og blodplattetall er imidlertid blitt observert. Hematologisk toksisitet kan øke mottakeligheten for infeksjoner.

Sjeldne tilfeller av forsinket hematologisk toksisitet (myelodysplastisk syndrom eller akutt myeloid leukemi) er rapportert hos pasienter tidligere behandlet med en streptozocinbasert kjemoterapi og som mottok påfølgende peptid reseptor radionuklid terapi (PRRT).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede lidelser (se pkt. 5.1)

Milde til moderate avvik i glukosetoleranse er registrert hos pasienter behandlet med Zanosar. Disse har generelt vært reversible.

På grunn av streptozocins virkningsmekanisme kan ikke diabetes utelukkes.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Alvorlig vevsnekrose har blitt beskrevet etter ekstravasasjon. En brennende følelse som strakk seg fra administrasjonsstedet til armen er rapportert hos noen pasienter etterfulgt bolusadministrering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk antidot mot overdosering med Zanosar, og behandling av overdosering bør bestå av støttende tiltak. Overdosering bør unngås ved nøye beregning av dosen som skal administreres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, nitrosourea, ATC-kode: L01A D04

Virkningsmekanisme

Streptozocins antineoplastiske aktiviteter ble undersøkt *in vitro*, og *in vivo*, hos mus med forskjellige svulsttyper.

Streptozocin gjennomgår en spontan spalting som produserer reaktive metyl-karboniumioner. Disse alkylerer DNA og forårsaker interkjedede kryssbindinger. Alvorlig DNA-skade forårsaket av streptozocin resulterer i celledød ved apoptose eller nekrose. Videre kan brudd på DNA-trådene, grunnet streptozocins alkylerende effekt, føre til kromosomomrokking. I tillegg kan cytogenetisk skade fra streptozocin manifesteres som kromosomavvik, søsterkromatidutvekslinger eller mikronuklei.

Sammenlignet med andre nitrosourea er den alkylerende aktiviteten til Zanosar svak: metabolitten til metyl-nitrosourea har 3 til 4 ganger den alkylerende aktiviteten av modersubstans. Tilstedeværelsen av glukosedelen reduserer den alkylerende aktiviteten, men reduserer også benmargstoksisiteten.

Klinisk effekt

I kliniske studier viste kombinasjonen av Zanosar og 5-fluorouracil å ha en fordel i behandlingen av nevroendokrine svulster (NET) i pankreas, med responsrater på 20-40 %.

Randomiserte kliniske forsøk

Tre randomiserte kliniske studier evaluerte effekten og sikkerheten av streptozocin ved nevroendokrine svulster (NET) i pankreas.

De høye responsene oppnådd i de to første studiene ble basert på vurdering av biokjemiske markører og klinisk hepatomegali. Disse høye responsratene har ikke blitt oppnådd i senere studier grunnet strengere effektivitetskriterier.

Moertel 1980: streptozocin alene vs. streptozocin + 5-FU

- 84 pasienter inkludert
- Responsrater (RR) 36 % med streptozocin alene vs. 63 % med streptozocin + 5-FU

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

- 105 pasienter inkludert.
- RR: 69 % med streptozocin + doksorubicin vs. 45 % med streptozocin + 5-FU
- Median overlevelse: Henholdsvis 2,2 og 1,4 år

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

- 86 pasienter inkludert (pankreatisk og ikke-pankreatisk NET)
- RR: 12 % streptozocin + kapecitabin vs. 16 % med streptozocin + kapecitabin + cisplatin; hos pasienter med pankreatisk NET (48 %), var responsraten 17 % uansett behandling
- Sykdomskontrollrate (DCR, disease control rate): Henholdsvis 80 % og 74 %. Hos pasienter med pankreatisk NET var DCR 86 % uansett behandling.
- Median progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) med streptozocin + kapecitabin-regime var henholdsvis 10,2 og 26,7 måneder.

Ikke-randomiserte prospektive studier

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

- RR: 36 % (9/25) med streptozocin + doksorubicin vs. 58 % (11/19) med streptozocin + 5-FU
- Responsvarighet: Henholdsvis 22 måneder og 36 måneder

Prospektiv ikke-komparative studier

Turner 2010: Streptozocin + 5-FU

- Responsrate på 38,3 % (18/47)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs administrering av radioaktivt merket streptozocin var uendret legemiddel fjernet fra plasma innen et par minutter (innledende halveringstid: 5 minutter og terminal halveringstid: 35 minutter). Metabolittene hadde en mye lengre halveringstid (> 24 timer). Disse metabolittene kom inn i sentralnervesystemet, mens modersubstansen ble ikke påvist i cerebrospinalvæsken. Omtrent 30 % av dosen ble utskilt i urin som nitrosoarea-inneholdende metabolitter de første 24 timene etter doseringen. Modersubstansen sto for 10-20 % av nyreekskresjonen. Mindre enn 1 % av den radioaktivt merkede dosen ble gjenfunnet i avføring.

In vitro-data indikerte ikke involvering av mikrosomale CYP-enzymmer ved nedbryting av streptozocin. Streptozocin ikke funnet å hemme CYP450-enzymmer *in vitro*.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier med streptozocin, inkludert kortsiktige toksikologistudier, genotoksisitets- og reproduksjonstoksisitetsstudier ble utført på mus, rotter, kaniner, hunder og aper.

Gjentatte dosestudier hos hunder og aper som fikk intravenøse streptozocin-injeksjoner viser systemisk toksisitet ved klinisk relevante doser.

Ingen formelle karsinogenitetsstudier er blitt utført med streptozocin. I tråd med dets farmakologiske

virkning er streptozocin genotoksisk (se pkt. 5.1). Streptozocin kan derfor utgjøre en karsinogen fare etterfulgt topikal eksponering hvis det ikke håndteres korrekt (se pkt. 6.6).

Ved klinisk relevante doser hadde streptozocin negativ virkning på fertilitet hos hann- og hunnrotter, og induserte embryoføtal toksisitet hos rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vannfri sitronsyre.

Natriumhydroksid for pH-justering.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, spesielt ikke andre cytotoksiske legemidler, unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før anbrudd: 36 måneder

Etter anbrudd, rekonstituering og fortynning:

Den rekonstituerte oppløsningen bør fortynnes umiddelbart.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten for den rekonstituerte oppløsningen er vist i 24 timer ved < 25 °C i en Ecoflac® polyetylenpose inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Produktet inneholder ingen konserveringsmidler og er kun til engangsbruk.

Bør fra et mikrobiologisk synspunkt brukes umiddelbart, med mindre metoden for anbrudd/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for forhold under bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hetteglasset oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C); Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For lagringsforhold etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver i et 20 ml hetteglass (type-I) med kork (bromert butylgummi) og «flipp-off»-forsegling (aluminium/plast).

1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Streptozocin er et cytotoxisk legemiddel. Forsiktighet skal derfor utvises ved håndtering og tilberedning av Zanosar. Det anbefaltes bruk av hansker og andre verneklær for å forhindre kontakt med hud.

Siden Zanosar ikke inneholder konserveringsmidler må aseptisk teknikk overholdes strengt gjennom all håndteringen av legemidlet.

Instruksjoner for rekonstituering

Zanosar må rekonstitueres av helsepersonell.

Dosetilberedning tar hensyn til pasientens kroppsoverflate (se pkt. 4.2).

Hvert 20 ml hetteglass med Zanosar må rekonstitueres med 9,5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsning av det lyofiliserte pulveret fullføres på under 2 minutter. Ferdig rekonstituert oppløsning er lys gylde.

pH-verdien til den rekonstituerte oppløsningen er rundt 4.

Hver ml ferdig rekonstituert oppløsning inneholder 100 mg streptozocin per ml.

Riktig mengde rekonstituert oppløsning (se pkt. 4.2 for doseberegning basert på kroppsoverflate) skal deretter fortynnes i 500 ml av samme oppløsning som ble brukt til rekonstituering.

Ved samtidig administrering av Zanosar og 5-FU, anbefales det å bruke et Y-sett system.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Forsiktighet bør utvises ved håndtering og tilberedning av pulveret og oppløsningen, og det anbefales bruk av hansker. Hvis det sterile pulveret eller tilberedt oppløsning av Zanosar kommer i kontakt med hud eller slimhinne, må det utsatte området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Prosedyrer for korrekt håndtering og destruering av kjemoterapeutiske legemidler bør vurderes. Tilberedning av injiserbare oppløsninger av cytotoxiske legemidler må gjøres av spesialister og opplært personell med kunnskap om gjeldende legemidler, og må utføres under forhold som garanterer beskyttelse av miljøet, og spesielt personellet som håndterer legemidlene. Lokalt beregnet kun til tilberedning av legemidlet kreves. Røyking, spising og drikking i disse områdene er forbudt. Personale som håndterer legemidlene bør ha tilgjengelig et sett med passende håndteringsutstyr, spesielt langermede labfrakker, vernemasker, vernelue, vernebriller, sterile engangshansker i PVC, verneark for arbeidsoverflater, avfallsbeholdere og -poser. Ekskresjoner og oppkast bør håndteres med forsiktighet. Gravide kvinner bør advares og unngå håndtering av cytotoxiske legemidler. Enhver ødelagt beholder bør håndteres med de samme forholdsreglene og anses som kontaminert avfall. Destruering av kontaminert avfall bør gjøres ved forbrenning i harde beholdere (merket hensiktsmessig for å indikere at de inneholder slikt kontaminert avfall).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S.

Immeuble Cap Sud

106 avenue Marx Dormoy

92120 Montrouge

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10960

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.05.2018

Dato for siste fornyelse: 28.05.2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2024