

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zanosar 1 g pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 g streptozocin.

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

Hjälpämne med känd effekt

Natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

Dosering

Dosen baseras på kroppsytan (m^2).

Två olika doseringsscheman kan användas:

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

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

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

Den optimala längden på underhållsbehandling med Zanosar har inte fastställts.

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

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

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

Antiemetisk premedicinering rekommenderas för att förhindra illamående och kräkningar.

Administreringssätt

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

Administrering av Zanosar kräver hyperhydrering (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel är kärlretande och försiktighet skall iakttas vid administrering via perifer infart.

I händelse av extravasering ska administreringen omedelbart avbrytas.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt njurfunktion:

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

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

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

Nedsatt leverfunktion:

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

Äldre patientgrupp:

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

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

Pediatrisk patientgrupp:

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Njurtoxicitet:

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

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

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

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

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

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

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

Levertoxicitet:

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

Hematologisk toxicitet:

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

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

Immunsuppressiva effekter, ökad känslighet mot infektioner:

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

Illamående och kräkning:

Streptozocin är förknippat med hög emetisk potential som kan vara behandlingsbegränsande.

Antiemetisk premedicinering rekommenderas för att förhindra illamående och kräkningar.

Reaktioner vid injektionsstället:

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

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

Natrium:

Detta läkemedel innehåller 30,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,5% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Immunosuppressiva läkemedel: ökad immunosuppression med risk för lymfoproliferativa störningar.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel:

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

Graviditet:

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

Zanosar rekommenderas inte att användas under graviditet.

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

Amning:

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

Fertilitet:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Streptozocin kan orsaka förvirring, letargi eller depression.

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

4.8 Biverkningar

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

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

Frekvensen och intensiteten av illamående och kräkningar har minskat över tid, på grund av användning av effektiva antiemetiska läkemedel. Njurtoxicitet kan undvikas eller minskas genom noggrann

bedömning av njurfunktionen före och under behandlingen, patienthydrering under streptozocinadministreringen och dosjustering vid nedsatt njurfunktion. Streptozocin har potential att orsaka hyperglykemi på grund av dess verkningsmekanism; men glukosintolerans eller diabetes har i sällsynta fall rapporterats i klinisk praxis. Myelotoxicitet är vanligtvis mild och övergående. Hepatisk toxicitet har beskrivits men har inte rapporterats som en viktig fråga under behandlingen.

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

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

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

Magtarmkanalen:

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

Njur- och urinvägar:

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

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

Lever- och gallvägar:

Förhöjda nivåer av serumaminotransferaser kan uppstå hos upp till två tredjedelar av patienterna som

behandlas med streptozocin, men avvikelserna är som regel milda, övergående och inte förknippade med symtom eller gulsot. Allvarliga fall har rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet:

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

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

Metabolism och nutrition (se avsnitt 5.1):

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

På grund av streptozocinets verkningsmekanism kan diabetes inte uteslutas.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska alkylerande medel - Nitrosureaföreningar

ATC-kod: L01AD04

Verkningsmekanism:

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

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

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

Klinisk effekt:

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

Randomiserade kliniska prövningar

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

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

Moertel 1980: streptozocin ensamt vs streptozocin + 5-FU

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

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

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

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

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

Icke-randomiserade prospektiva studier

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

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

Prospektiva icke-komparativa studier

Turner 2010: Streptozocin + 5-FU

- Svarsfrekvens 38,3 % (18/47)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra

Natriumhydroxid för pH-justering

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Före öppning: 3 år

Efter öppning, rekonstitution och utspädning:

Den rekonstituerade lösningen skall omedelbart spädas ut.

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

Läkemedlet innehåller inte något konserveringsmedel och är endast för engångsbruk.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter rekonstitution och utspädning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

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

Instruktioner för rekonstitution

Zanosar måste rekonstitueras av sjukvårdspersonal.

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

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

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

ljus guldfärgad.

pH-värdet för den rekonstituerade produkten är omkring 4.

Efter rekonstitution innehåller varje ml lösning 100 mg streptozocin.

Den rätta mängden av den rekonstituerade lösningen (se avsnitt 4.2 för beräkning av dosen baserat på kroppsytan) ska sedan spädas ut i 500 ml av samma lösning som användes för rekonstitution.

Vid samtidig administrering av Zanosar och 5-FU rekommenderas att ett Y-set-system används.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S.

Immeuble Cap Sud

106 avenue Marx Dormoy

92120 Montrouge

Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53703

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-07-03

Datum för förnyat godkännande: 2022-05-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-21