

 11. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zanosar, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30057

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Zanosar

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert Zanosar hætteglas indeholder 1 g af det aktive stof streptozocin.

 Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning før fortynding er 100 mg/ml.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Natrium

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

 Zanosar er et frysetørret præparat tilgængeligt som et sterilt, hvidt til lysegult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Zanosar er indiceret til systemisk behandling af voksne patienter med inoperable, fremskredne eller metastatiske, progressive og/eller symptomatiske, veldifferentierede, G1 eller G2 neuroendokrine tumorer af pankreatisk oprindelse, i kombination med 5-fluoruracil (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Zanosar bør kun administreres under tilsyn af en læge, der har erfaring med brugen af anti-cancer kemoterapeutiske midler.

 Patienten skal have adgang til faciliteter med laboratorie- og støtteredskaber, der er tilstrækkelige til at overvåge lægemiddeltolerancen og til at beskytte og vedligeholde en patient, der er kompromitteret af lægemiddeltoksicitet.

 Dosering

 Dosis er baseret på kroppens overfladeareal (m2).

To forskellige doseringsskemaer kan anvendes:

**Seks ugers behandling -** 500 mg/m2/dag, intravenøst i 5 sammenhængende dage hver 6. uge, indtil maksimal udbytte opnås, eller indtil der er observeret behandlingsbegrænsende toksicitet. Dosisoptrapning med dette doseringsskema anbefales ikke.

**Tre ugers behandling –** 500 mg/m2/dag, intravenøst i 5 sammenhængende dage under cyklus 1 efterfulgt af 1000 mg/m2 hver 3. uge i de efterfølgende cyklusser.

Andre doseringsregimer med tilsvarende dosisintensitet er blevet anvendt i kliniske studier med sammenlignelige effekt- og sikkerhedsresultater. **Imidlertid skal en enkeltdosis på 1500 mg/m2 legemsoverflade ikke overskrides (nyretoksicitet).**

Den optimale varighed af vedligeholdelsesbehandling med Zanosar er ikke blevet fastslået.

For patienter med funktionelle tumorer tillader gentagen overvågning af biomarkører en bestemmelse af biokemisk respons på behandling. For patienter med enten funktionelle eller ikke-funktionelle tumorer kan respons på behandlingen bestemmes ved målbare reduktioner af tumorstørrelse på billeder.

Nyre-, lever- og hæmatologisk funktion skal nøje overvåges før, under og efter behandling, ligesom blodglucoseniveauerne (se pkt. 4.4). Dosisjustering eller seponering af lægemidlet kan være nødvendig, afhængig af den beskrevne grad af toksicitet.

Antiemetisk præmedicinering anbefales til at forebygge kvalme og opkastning.

Administration

Zanosar skal indgives intravenøst ved infusion (se pkt. 6.6). Infusionsvarigheden skal være mellem 30 minutter og 4 timer.

Indgivelsen af Zanosar kræver hyperhydrering (se pkt. 4.4).

Dette lægemiddel er vesicant og skal derfor administreres med forsigtighed gennem en fritflydende linje.

I tilfælde af ekstravasation skal indgivelsen straks ophøre.

*Særlige populationer:*

*Patienter med nedsat nyrefunktion:*

Baseret på klinisk praksis bør dosis af Zanosar tilpasses i forhold til nyrefunktionen: dosisreduktion eller behandlingsstop er obligatorisk i tilfælde af signifikant nyretoksicitet.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Estimeret glomerulær filtreringshastighed (Glomerular Filtration Rate (GFR)) | > 60 ml/min | ≤ 60 ml/min og> 45 ml/min  | ≤ 45 ml/min og > 30 ml/min  | ≤ 30 ml/min |
| Dosis af Zanosar | Fuld dosis | Dosis reduceret med 50 % | Vurdering af benefit/risk-forholdet  | Kontra-indiceret (se pkt. 4.3 og 4.4) |

 Hvis GFR er mellem 30 og 45 ml/min, skal benefit/risk-forholdet evalueres grundigt med en tværfaglig tilgang, som omfatter at få en udtalelse fra en nefrolog og afveje de mulige fordele mod den kendte risiko for alvorlig nyreskade.

*Nedsat leverfunktion:*

Dosisreduktion bør overvejes i tilfælde af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Ældre:*

Sikkerheden og effekten af Zanosar hos patienter i alderen ≥ 65 år er ikke fastslået.

Behandling til ældre patienter bør vælges med forsigtighed, og skal typisk startes i den lave ende af doseringsområdet, på grund af den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og af co-morbiditeter eller andre lægemiddelbehandlinger.

*Pædiatrisk population:*

Sikkerheden og effekten af Zanosar hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

For forholdsregler, der skal tages inden håndtering eller administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Nyresvigt (GFR < 30 ml/min) (se pkt. 4.4)
* Levende og levende svækkede vacciner
* Amning

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Nyretoksicitet**:

Mange patienter behandlet med Zanosar har oplevet en vis grad af nyretoksicitet, hvilket fremgår af en stigning i plasmakreatinin og proteinuri. Mekanismerne for nyretoksicitet er stadig uklare, men eksperimentelle og kliniske data antyder tubulær toksicitet, såsom tubulær acidose, lavmolekylær proteinuri, hypokaliæmi og hypocalcæmi.

Nyretoksicitet er i de fleste tilfælde dosisrelateret og kumulativ og kan være alvorlig eller dødelig. Det kan dog også forekomme efter den første administration.

Nyrefunktionen skal overvåges umiddelbart før og to uger efter hvert behandlingsforløb. Rutinemæssig overvågning består af måling af plasmakreatinin med evaluering af glomerulær filtreringshastighed (GFR) ved hjælp af formlen Modification of Diet in Renal Diseases (MDRD). Før opstart af behandlingen (dvs. før den første behandlingscyklus) og to til fire uger efter den sidste behandlingscyklus, skal proteinuri og serumelektrolytter, ud over plasmakreatinin, også måles.

Reduktion af dosis af Zanosar eller seponering af behandling er obligatorisk i tilfælde af signifikant nyretoksicitet (se pkt. 4.2).

Tilstrækkelig hydrering med mindst 1 liter natriumchlorid 0,9 % før indgivelse af Zanosar kan medvirke til at reducere risikoen for toksicitet i det nyretubulære epitel, ved at nedsætte koncentration af lægemidlet og dets metabolitter i nyrerne og urinen.

Anvendelse af Zanosar hos patienter med allerede eksisterende nyresygdom kræver en lægelig vurdering af, om den mulige fordel af behandlingen opvejer den kendte risiko for alvorlig nyreskade.

Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre mulige nefrotoksiske lægemidler.

**Levertoksicitet:**

Leverfunktionstests skal udføres regelmæssigt for at detektere levertoksicitet. Reduktion af dosis eller seponering bør overvejes i tilfælde af levertoksicitet.

**Hæmatologisk toksicitet:**

Totale blodtællinger skal udføres regelmæssigt for at måle hæmatologisk toksicitet. Reduktion af dosis eller seponering bør overvejes i tilfælde af hæmatologisk toksicitet (normalt i forbindelse med Zanosar og anden kemoterapi).

Hæmatologisk toksicitet har været sjælden, og involverer oftest milde fald i hæmatokritværdier. Imidlertid er dødelig hæmatologisk toksicitet med væsentlige reduktioner i leukocyt- og blodpladeantal blevet observeret.

Sjældne tilfælde af myelodysplastiske syndromer eller akut myeloid leukæmi er blevet rapporteret hos patienter, der tidligere blev behandlet ved en streptozocinbaseret kemoterapi, og som efterfølgende fik peptid receptor radionuklid terapi (Peptide Receptor Radionuclide Therapy).

**Immunosuppressive virkninger, øget følsomhed over for infektioner:**

Indgivelsen af levende eller levende svækkede vacciner hos patienter med kemoterapi-relateret immundefekt, herunder streptozocin, kan fremkalde alvorlige eller livstruende infektioner. Døde eller inaktiverede vacciner kan indgives; De kan imidlertid give nedsat virkning i denne population (se pkt. 4.3 og 4.5).

**Kvalme og opkast:**

Streptozocin er forbundet med et højt emetisk potentiale, som kan være behandlings­begrænsende. Antiemetisk præmedicinering anbefales til forebyggelse af kvalme og opkastning.

**Reaktioner på injektionsstedet:**

Zanosar sterilt pulver er irriterende i væv. Ekstravasation kan forårsage alvorlige vævsskader og nekrose.

I tilfælde af ekstravasation skal indgivelsen straks stoppes. Sundhedspersonalet skal træffe passende beskyttelsesforanstaltninger. Målet er at minimere mængden af ekstravaseret produkt i det omgivende væv og at aspirere så meget som muligt produkt væk med kanylen med en sprøjte. Køleelementer bør anvendes, og der skal udføres passende medicinsk overvågning.

**Natrium:**

Dette lægemiddel indeholder 30,1 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,5% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Levende og levende svækkede vacciner: Samtidig brug kan fremkalde dødelig generaliseret vaccinia og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Immunosuppressive lægemidler: Forøget immunosuppression med risiko for lymfoproliferative lidelser.

Vitamin K-antagonister: Den vigtige intra-variabilitet af koagulationsstatus og de øgede trombotiske og hæmoragiske risici i forbindelse med tumorsygdomme og den mulige interaktion mellem orale antikoagulantia og kemoterapi mod cancer, kræver hyppigere monitorering af INR (International Normalized Ratio), hvis der træffes beslutning om at behandle patienten med orale antikoagulantia.

Nefrotoksiske lægemidler: Zanosar bør ikke anvendes i kombination med nefrotoksiske lægemidler.

**4.6 Graviditet og amning**

**Svangerskabsforebyggelse:**

Zanosar anbefales ikke til kvinder i den fertile alder som ikke bruger prævention. En effektiv præventionsmetode bør anvendes under behandlingen. I en periode efter behandlingen på 90 dage for mænd og 30 dage for kvinder, bør prævention anvendes.

**Graviditet:**

Der er ingen data om brugen af Zanosar hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Zanosar anbefales ikke under graviditet.

Zanosar bør kun anvendes under graviditet, hvis den mulige fordel for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

**Amning:**

Det er ukendt, om streptozocin og/eller dets metabolitter udskilles i modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor bør amning afbrydes under behandling med Zanosar.

**Fertilitet:**

Der er ingen data om fertilitet hos mennesker. I prækliniske forsøg påvirkede streptozocin negativt fertiliteten, når det blev administreret til han- og hunrotter (se pkt. 5.3). Derfor rådes mænd, der behandles med streptozocin, ikke at forsøge at gøre en kvinde gravid i 90 dage efter behandlingen og søge råd om bevarelse af sæd inden behandlingen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Streptozocin kan forårsage forvirring, sløvhed eller depression.

Patienter bør rådes til ikke at køre bil eller betjene maskiner, hvis de oplever en bivirkning, der kan påvirke deres evne til at udføre disse opgaver.

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger, der er rapporteret med Zanosar, er lidelser i mave-tarm kanalen og i nyrerne.

Det førstnævnte er ikke livstruende, men kan være forstyrrende for patienten og kan resultere i behandlingsstop, hvis det er meget alvorligt; sidstnævnte er indolente men potentielt alvorlige.

Hyppigheden og intensiteten af kvalme og opkast er faldet over tid på grund af brugen af effektive antiemetiske lægemidler. Nyretoksicitet kan undgås eller reduceres med omhyggelig vurdering af nyrefunktionen før og under behandlingen, patienthydrering under indgivelsen af streptozocin og dosisjustering i tilfælde af nedsat nyrefunktion.

Streptozocin har potentialet til at forårsage hyperglycæmi på grund af dets virkningsmekanisme; Imidlertid er glucoseintolerans eller diabetes sjældent rapporteret i klinisk praksis.

Myelotoksicitet er sædvanligvis mild og forbigående. Hepatisk toksicitet er blevet beskrevet, men ikke rapporteret som et væsentligt problem under behandlingen.

Tabel over bivirkninger (fra offentliggjorte data og efter markedsføring):

Bivirkninger er angivet nedenfor efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke-almindelig (≥1/1.000 til <1/100) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA systemorganklasse** | **Meget almindelige bivirkninger**  | **Almindelige bivirkninger** | **Frekvens ikke kendt**  |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | Nedsat hæmatokrit, leukocytter og blodpladetal |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Glukoseintolerance |
| **Nervesystemet** |  |  | Forvirring, sløvhed, depression |
| **Mave-tarm kanalen** | Alvorlig kvalme og opkastningDiarré |  | Nefrogen diabetes insipidus |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Forhøjede leverenzymer (SGOT og LDH)LevertoksicitetHypoalbuminæmi |
| **Nyrer og urinveje** |  | Nyretoksicitet - proteinuri, proximal tubulær beskadigelse, phosphaturi, akut nyresvigtUrinvejslidelser |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | FeberReaktioner på injektionsstedet |

Mave-tarm kanalen:

Patienter behandlet med Zanosar har oplevet kvalme og opkastning. I de tidlige studier rapporterede op til 80-90 % af patienterne kvalme og opkastning, mens procentintervallet i de seneste er mellem 23 til 37 %. I de tidlige studier blev alvorlig kvalme og opkastning rapporteret hos 20 til 41 % af patienterne. I et randomiseret studie, der blev publiceret i 2014, blev grad 3-4 kvalme og opkastning i rapporteret hos 4,6 % af patienterne. Alvorlig kvalme og opkastning krævede af og til seponering af lægemiddelbehandling. Nogle patienter oplevede diarré.

Nyre- og urinveje:

Data fra litteraturen tyder på, at nyre- og urinvejslidelser er hyppige. Nyretoksicitet er i de fleste tilfælde dosisrelateret og kumulativt og kan være alvorlig eller dødelig.

Imidlertid kan en nøjagtig forekomst ikke angives i mangel på nyere prospektive studier, ved brug af omfattende toksicitetsrapportering. I prospektive studier, der blev publiceret efter år 2000, blev der ikke rapporteret grad 3 til 5 toksicitet (se pkt. 4.4).

Lever- og galdeveje:

Forhøjet aminotransferase i serum kan forekomme hos op til to-tredjedele af patienter behandlet med streptozocin, men abnormiteterne er generelt milde, forbigående og ikke forbundet med symptomer eller gulsot. Sjældent er der rapporteret alvorlige tilfælde.

Blod og lymfesystem:

Akut hæmatologisk toksicitet er sjælden, og består oftest af milde fald i hæmatokritværdier, leukocytter og blodplader. Imidlertid er dødelig hæmatologisk toksicitet med væsentlige reduktioner i leukocyt- og blodpladeantal blevet observeret. Hæmatologisk toksicitet kan øge følsomheden over for infektioner.

Sjældne tilfælde af sen hæmatologisk toksicitet (myelodysplastisk syndrom eller akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret hos patienter, der tidligere blev behandlet med en streptozocinbaseret kemoterapi, som efterfølgende fik peptid receptor radionuklid terapi.

Metabolisme og ernæring (se pkt. 5.1):

Mild til moderat glukoseintolerance er blevet observeret hos patienter behandlet med Zanosar. Disse har generelt været reversible.

På grund af streptozocins virkningsmekanisme kan diabetes ikke udelukkes.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Alvorlig vævsnekrose er blevet beskrevet efter ekstravasation. Brændende fornemmelse, der strækker sig fra injektionssted til armen, er blevet rapporteret hos nogle patienter efter bolus administration.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

 Der findes ingen specifik antidot til overdosering med Zanosar, og behandling af overdosering bør bestå af støtteforanstaltninger. Overdosering skal undgås ved omhyggelig beregning af den dosis, der skal indgives.

**4.10 Udlevering**

 BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: L 01 AD 04. Antineoplastisk alkyleringsmiddel - Nitrosourinstoffer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme:*

Streptozocins antineoplastiske aktivitet blev vurderet *in vitro* og *in vivo*, ved brug af mus, der bærer forskellige tumortyper.

Streptozocin undergår spontan nedbrydning for at producere reaktive methylcar­boniumioner, der alkylere DNA og giver intrastrand krydsbindinger. Alvorlig DNA-beskadigelse med streptozocin resulterer i celledød ved apoptose eller nekrose. Endvidere bliver DNA-strengen brudt, som et resultat af streptozocins alkyleringsvirkning, og kan føre til kromosomale omlejringer. Desuden kan streptozocins cytogenetiske skader manifesteres som kromosomafvigelser, søsterkromatidudvekslinger eller mikronuclei.

Ved sammenligning med andre nitrosourinstoffer er Zanosars alkyleringsaktivitet svag: methylnitrosourinstof-metabolitten har 3 til 4 gange den samme alkyleringsaktivitet som forstadiet. Tilstedeværelsen af bunden glukose reducerer alkyleringsvirkningen, men reducerer samtidig knoglemarvstoksicitet

*Klinisk virkning:*

Kliniske studier viste at kombinationen med Zanosar og 5-fluorouracil er fordelagtigt til behandling af pankreatiske neuroendokrine tumorer med responsrater på 20 til 40 %.

*Randomiserede kliniske studier*

Tre randomiserede kliniske studier evaluerede streptozocins effekt og sikkerhed i pankreatiske neuroendokrine tumorer.

De høje responser opnået i de første to forsøg var baseret på vurdering af biokemiske markører og klinisk hepatomegali. Disse høje responsrater er ikke opnået i senere undersøgelser, på grund af strengere effektkriterier.

Moertel 1980: Streptozocin alene mod streptozocin + 5-FU

- 84 patienter inkluderet

- Responsrate (RR) 36 % med streptozocin alene mod 63 % med streptozocin + 5-FU.

Moertel 1992: Streptozocin + doxorubicin mod treptozocin + 5-FU vs. chlorozotocin

- 105 patienter inkluderet

- RR: 69 % med streptozocin + doxorubicin mod 45 % med streptozocin + 5-FU

- Median overlevelse: Henholdsvis 2,2 og 1,4 år.

Meyer 2014: Streptozocin + capecitabin mod streptozocin + capecitabin + cisplatin

- 86 patienter inkluderet (pancreas og ikke-pancreas-NET)

- RR: 12 % streptozocin + capecitabin mod 16 % med streptozocin + capecitabin + cisplatin; hos patienter med pankreatisk NETs (48 %) var responsraten 17 % uanset behandling

- Sygdomskontrol rate (DCR): Henholdsvis 80 % og 74 %. Hos patienter med pankreatisk NETs, var DCR 86 % uanset behandling.

- Median progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) med regimet indeholdende streptozocin + capecitabin var henholdsvis 10,2 og 26,7 måneder.

*Ikke-randomiserede prospektive studier*

Eriksson 1990: Streptozocin + doxorubicin mod streptozocin + 5-FU

- RR: 36 % (9/25) med streptozocin + doxorubicin og 58 % (11/19) med streptozocin + 5-FU

- Responsvarighed: Henholdsvis 22 måneder og 36 måneder

*Prospektive ikke-sammenlignende undersøgelser*

Turner2010: Streptozocin + 5-FU

- Responsrate på 38,3 % (18/47)

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Efter i.v. administration af radioaktivt mærket streptozocin blev det uændrede lægemiddel clearet fra plasmaet inden for få minutter (initial halveringstid: 5 minutter og terminal halveringstid: 35 minutter). Metabolitterne havde en meget længere halveringstid (> 24 timer). Disse metabolitter passerede centralnervesystemet, medens der ikke var noget moderstof i cerebrospinalvæsken. Omkring 30 % af dosis blev udskilt i urinen som nitrosourinstof, der indeholder metabolitter de første 24 timer efter dosis. Moderstoffet udgør 10-20 % af renal udskillelse. Mindre end 1 % af den radiomærkede dosis blev genfundet i fæces.

 *In vitro* data indikerede ikke involvering af mikrosomale CYP enzymer i nedbrydningen af streptozocin. Streptozocin blev ikke fundet til at hæmme CYP450 enzymer *in vitro*.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Konventionelle studier med streptozocin, herunder kortsigtede toksikologiske studier, genotoksicitet og reproduktionstoksicitetsundersøgelser blev udført i mus, rotter, kaniner, hunde og aber.

 Undersøgelser med gentagen dosis i hunde og aber indgivet ved intravenøse injektioner med streptozocin, viser systemisk toksicitet ved klinisk relevante doser.

 Der blev ikke udført særlige carcinogenicitetsforsøg med streptozocin. I overensstemmelse med dets farmakologiske virkning, er streptozocin genotoksisk (se pkt. 5.1). Som følge heraf kan streptozocin udgøre en kræftfremkaldende fare efter topikal eksponering, hvis det ikke håndteres korrekt (se pkt. 6.6).

 Ved klinisk relevante doser har Streptozocin negativt påvirket fertiliteten hos han- og hunrotter og induceret embryo-føtal toksicitet hos rotter og kaniner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vandfri citronsyre.

Natriumhydroxid til pH justering

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, især ikke andre cytostatika, undtagen dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Før åbning: 36 måneder

Efter åbning, rekonstitution og fortynding:

Den rekonstituerede opløsning skal straks fortyndes.

Den kemiske og fysiske stabilitet af den færdige opløsning efter åbning er blevet demonstreret til at holde i 24 timer ved temperaturer under 25 °C i poser af typen polyethylen Ecoflac® indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Produktet indeholder ikke konserveringsmiddel og er kun til engangsbrug.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminering, skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er anvendelsesbetingelserne alene sundhedspersonalets ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevar hætteglasset i køleskab (2 °C – 8 °C); Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

 For opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Pulver i et 20 ml type I hætteglas med en bromobutyl gummiprop og forseglet med en aftagelig aluminium/plastik-hætte.

 Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

**Generelle forholdsregler**

Streptozocin er et cytostatikum. Derfor skal der udvises forsigtighed ved håndtering og fremstilling af Zanosar. Det anbefales at bruge handsker og anden beskyttende påklædning for at undgå hudkontakt.

Aseptisk teknik skal overholdes nøje under håndtering af Zanosar, da det ikke indeholder konserveringsmiddel.

**Instruktioner til rekonstitution**

Zanosar skal rekonstitueres af sundhedspersonalet.

Tilberedning af dosis skal tage højde for patientens kropsoverfladeareal (se pkt. 4.2).

Hvert 20 ml hætteglas med Zanosar skal rekonstitueres med 9,5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen af det frysetørrede pulver tager mindre end 2 minutter. Den færdige opløsning er lys-guldfarvet.

pH-værdien af det rekonstituerede produkt er omkring 4.

Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning 100 mg streptozocin.

Den korrekte mængde af den rekonstituerede opløsning (se pkt. 4.2 for beregning af dosis baseret på kroppens overfladeareal) skal derefter fortyndes med 500 ml af samme opløsning, der blev anvendt til rekonstitution.

Ved samtidig administration af Zanosar og 5-FU anbefales det at anvende et togrensinfusionssystem.

**Forholdsregler, der skal træffes inden håndtering eller administration af lægemidlet.**

Der skal udvises forsigtighed ved håndtering og forberedelse af pulver og opløsning, og brug af handsker anbefales. Hvis det sterile pulver af Zanosar eller en opløsning fremstillet af Zanosar kommer i kontakt med huden eller slimhinder, skal du straks vaske det berørte område med sæbe og vand.

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af kræftlægemidler bør overvejes.

Fremstillingen af injicerbare opløsninger af cytostatika bør udføres af specialiseret og uddannet personale med kendskab til de anvendte lægemidler og under forhold, der sikrer miljøbeskyttelse og især personalets håndtering af lægemidlerne. Det kræver lokaler, der udelukkende er beregnet til fremstilling. Rygning og indtagelse af mad og drikkevarer i disse lokaler er forbudt. Personale, der håndterer lægemidlerne, bør have et sæt passende håndteringsudstyr, især skåneærmer, sikkerhedsmasker, sikkerhedshætte, sikkerhedsbriller, sterile PVC-engangshandsker, overfladebehandlet arbejdsark, beholdere og poser til bortskaffelse af affald. Ekskrementer og opkast skal håndteres med forsigtighed. Gravide kvinder bør advares og skal undgå håndtering af cytostatika. Enhver anbrudt beholder skal håndteres med de samme forsigtighedsregler og betragtes som kontamineret affald. Bortskaffelse af kontamineret affald skal ske ved forbrænding i faste beholdere (mærket i overensstemmelse hermed for at angive, at de indeholder sådant kontamineret affald).

Ikke anvendt lægemiddel samt affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Esteve Pharmaceuticals S.A.S.

Immeuble Cap Sud

106 avenue Marx Dormoy

92120 Montrouge

Frankrig

 **Repræsentant**

 CampusPharma AB

 Karl Gustavsgatan 1A

 411 25 Göteborg

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 56933

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. april 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. august 2022