

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Savene, 20 mg/ml, prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje dexrazoxanum 500 mg (jako dexrazoxani hydrochloridum 589 mg). Jeden ml roztoku obsahuje dexrazoxanum 20 mg po rekonstituci s 25 ml rozpouštědla.

Pomocné látky se známým účinkem:

Láhev s rozpouštědlem:

Draslík 98 mg/500 ml nebo 5,0 mmol/l

Sodík 1,61 g/500 ml nebo 140 mmol/l

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok

Lahvička s práškem:

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Láhev s rozpouštědlem:

Čirý izotonický roztok (295 mosml/l, pH cca 7,4).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Savene je indikován u dospělých k léčbě antracyklinové extravazace.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Savene musí být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání onkologické léčby.

#### Dávkování

Přípravek se podává jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů. Doporučená dávka:

Den 1: 1000 mg/m<sup>2</sup>

Den 2: 1000 mg/m<sup>2</sup>

Den 3: 500 mg/m<sup>2</sup>

Podávání první infuze má být zahájeno co nejdříve, během prvních šesti hodin po nehodě.

Léčba v Den 2 a v Den 3 má být podávána přibližně ve stejném čase jako v Den 1 (+/- 3 hodiny).

U pacientů s tělesným povrchem větším než 2 m<sup>2</sup> by jednorázová dávka neměla přesáhnout 2000 mg.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <40 ml/min) je třeba dávku přípravku Savene snížit o 50 % (viz bod 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Dexrazoxan nebyl u pacientů s poruchou jater zkoumán a jeho podávání se těmto pacientům nedoporučuje (viz bod 4.4).

### *Starší pacienti*

Bezpečnost ani účinnost nebyla u starších osob hodnocena, podávání dexrazoxanu se těmto pacientům nedoporučuje.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Savene u dětí do 18 let nebyla stanovena a nejsou dostupné dostatečné údaje.

### Způsob podání

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Určenou dávku je nutno podávat intravenózní infuzí po dobu 1-2 hod do velké žíly jiné končetiny/oblasti, než ta, která je zasažena extravazací. Chladicí procedury, jako jsou ledové zábaly, by měly být z postižené oblasti sejmuty alespoň 15 minut před podáním přípravku Savene, aby mohlo dojít k dostatečnému krevnímu průtoku.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Ženy ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepční prostředky (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Konkomitantní vakcinace vakcínou žluté zimnice (viz bod 4.5).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Nepřetržité sledování

Během léčby je nutno provádět pravidelné lokální prohlídky až do odeznění příznaků.

V případě podezření na extravazaci jiných zpuchýřujících látek, než jsou antracykliny, v témž intravenózním přístupu, např. jako je vinkristin, mitomycin a vinorelbin, nebude přípravek Savene proti účinkům těchto látek účinný.

Protože přípravek Savene bude podáván pacientům, kteří podstupují cytotoxickou terapii s chemoterapií obsahující antracyklin, může tak cytotoxický efekt přípravku (mající za následek zvláště reverzibilní hematotoxicitu s nejnižším poklesem 11.-12. den) přispět k cytotoxickým účinkům jiné podávané chemoterapie. Je proto nutné pravidelně provádět hematologické sledování.

### Sledování funkce jater a ledvin

Protože může dojít k poruše funkce jater (zvýšení hladiny transamináz a bilirubinu zvláště po dávkách nad 1000 mg/m<sup>2</sup> dexrazoxanu), doporučuje se u pacientů se známými poruchami funkce jater provést před každým podáním dexrazoxanu rutinní testy funkce jater (viz bod 4.2).

Protože porucha funkce ledvin může snížit rychlost vylučování dexrazoxanu, je nutné sledovat pacienty s poruchou funkce ledvin, zda se u nich neprojeví známky hematotoxicity (doporučení k dávkování u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <40 ml/min) naleznete v bodu 4.2).

### Anafylaktická reakce

U pacientů léčených dexrazoxanem a antracykliny byly zjištěny anafylaktické reakce ve formě angioedému, kožních reakcí, bronchospasmu, respiračních potíží, nízkého krevního tlaku a ztráty vědomí (viz bod 4.8). Před podáním je nutno důkladně zvážit předchozí anamnézu alergie na dexrazoxan (viz bod 4.3).

#### Ženy ve fertilním věku / Ochrana před početím u mužů a žen

Jelikož dexrazoxan má mutagenní vlastnosti a používá se společně s antracykliny, o nichž je známo, že mají cytotoxické, mutagenní a embryotoxické vlastnosti, je třeba poučit sexuálně aktivní muže, že nemají zplodit dítě, a ženy, že nemají otěhotnět, a že musejí používat účinnou antikoncepční metodu, a to až do doby šesti měsíců po vlastním ukončení léčby. Pokud žena otěhotní, musí ihned informovat svého lékaře (viz bod 4.3 a 4.6).

#### Obsah draslíku a sodíku

Rozpouštědlo Savene obsahuje v 500ml lahvi 98 mg draslíku. Toto musí být vzato v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů s dietou s kontrolovaným příjmem sodíku. Je nutné důsledně sledovat hladinu draslíku v plazmě pacienta z hlediska rizika hyperkalémie.

Rozpouštědlo Savene obsahuje v 500ml lahvi také 1,61 g sodíku, což odpovídá 81 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné používání je kontraindikováno:

Vakcína žluté zimnice: Riziko fatálního generalizovaného vakcinačního onemocnění (viz bod 4.3).

Současné používání se nedoporučuje:

- Další živé atenuované vakcíny: riziko možného fatálního celkového onemocnění. Toto riziko se zvyšuje u pacientů s imunosupresí v důsledku jejich primárního onemocnění nebo konkomitanti chemoterapií. Je dovoleno použití inaktivovaných vakcín, pokud jsou k dispozici (poliomyelitis).
- Dimethylsulfoxid (DMSO) nesmí užívat pacienti, kterým je podáván dexrazoxan k léčbě antracyklinové extravazace (viz. bod 5.3).
- Fenytoin: současné používání cytotoxických přípravků může snížit absorpci fenytoinu, což může mít za následek exacerbaci křečí. Dexrazoxan není doporučen v kombinaci s fenytoinem.

Současné používání se zvýšenou pozorností:

- Cyklosporin, takrolimus: Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferativního onemocnění.

Interakce společné pro všechna cytotoxika:

- Vzhledem ke zvýšení rizika trombózy u pacientů s maligními onemocněními se těmto pacientům obvykle podávají antikoagulantia. Pacienty léčené antikoagulancii je nutno častěji sledovat, protože může dojít k interakci cytotoxických látek s perorálně podávanými antikoagulancii.
- Dexrazoxan může přispět k toxicitě indukované chemoterapeutickým cyklem, během něhož došlo k příhodě, a vyžaduje pečlivé sledování hematologických parametrů (viz bod 4.4).

Interakce charakteristické pro dexrazoxan:

Když byl testován s pěti hlavními izoenzymy cytochromu P450: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4, nebyl žádný z nich dexrazoxanem inhibován.

Souběžné podání doxorubicinu (50 až 60 mg/m<sup>2</sup>) nebo epirubicinu (60 až 100 mg/m<sup>2</sup>) významně neovlivnilo farmakokinetiku dexrazoxanu. Ve studiích neovlivnil dexrazoxan farmakokinetiku doxorubicinu. Studie poskytují omezené důkazy naznačující, že clearance epirubicinu může být zvýšena, pokud jeho podání předchází podání dexrazoxanu, k čemuž došlo u vysokých dávek epirubicinu (120 až 135 mg/m<sup>2</sup>). Vezměte na vědomí, že v těchto studiích byl dexrazoxan podán před podáním antracyklinu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Ochrana před početím u mužů a žen

Jelikož dexrazoxan má mutagenní vlastnosti a používá se společně s antracykliny, o nichž je známo, že mají cytotoxické, mutagenní a embryotoxické vlastnosti, je třeba poučit sexuálně aktivní muže, že nemají zplodit dítě, a ženy, že nemají otěhotnět, a že musejí používat účinnou antikoncepční metodu, a

to až do doby šesti měsíců po vlastním ukončení léčby. Pokud žena otěhotní, musí ihned informovat svého lékaře (viz bod 4.3).

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání dexrazoxanu těhotným ženám. Dexrazoxan podávaný těhotným ženám může způsobit poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Dexrazoxan nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

#### Kojení

Není známo, zda se dexrazoxan vylučuje do mateřského mléka. S ohledem na možný vznik závažných nežádoucích účinků u kojenců vystavených účinku dexrazoxanu je kojení během terapie přípravkem Savene kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Ze studií na zvířatech jsou o fertilitě k dispozici omezené údaje, nicméně u potkanů a králíků byly po opakovaných dávkách zjištěny testikulární změny (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

U malého počtu pacientů byla pozorována během klinických studií TT01 a TT02 s přípravkem Savene závrať, somnolence a synkopa (viz bod 4.8). Dexrazoxan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Množství zveřejněných zpráv zahrnujících více než 1000 pacientů prokázaly jednotný vzorek na dávce závislých nežádoucích účinků. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou nevolnost/zvracení, suprese kostní dřeně (neutropenie, trombocytopenie), reakce v místě injekce, průjem, stomatitida a zvýšení jaterních transamináz (ALT/AST). Všechny nežádoucí účinky byly v krátké době reverzibilní.

Následující údaje jsou založeny na dvou klinických studiích, TT01 a TT02, kdy byl přípravek Savene podáván pacientům s extravazací, u nichž probíhala současně léčba chemoterapeutickými přípravky.

Nežádoucí účinky byly takové, jaké se běžně vyskytují u standardní chemoterapie a také při podávání dexrazoxanu: asi u jedné třetiny pacientů jde o nevolnost/zvracení a asi u jedné poloviny pacientů se jedná o neutropenii a trombocytopenii, vzácněji se vyskytuje zvýšená koncentrace jaterních enzymů (ALT/AST).

Nežádoucí účinky pozorované ve dvou klinických studiích jsou uvedeny níže.

#### **Výskyt nežádoucích účinků (MedDRA) ve studiích TT01 a TT02 (n=80 pacientů)**

(Upozorňujeme, že případy v kategorii Poruchy krve a lymfatického systému jsou rozepsány ve zvláštní tabulce laboratorních vyšetření.)

Četnost uvedených nežádoucích účinků je definována podle těchto pravidel:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ).

Časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ).

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

| <b>Třídy orgánových systémů (TOS)</b>                | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí reakce</b>                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                  | Velmi časté      | Pooperační infekce                                                                                                                                         |
|                                                      | Časté            | Infekce<br>Neutropenické infekce                                                                                                                           |
| Poruchy imunitního systému                           | Není známo       | Anafylaktické reakce                                                                                                                                       |
|                                                      | Není známo       | Hypersenzitivita                                                                                                                                           |
| Poruchy metabolismu a výživy                         | Časté            | Snížení chuti k jídlu                                                                                                                                      |
| Poruchy nervového systému                            | Časté            | Závratě<br>Ztráta cití<br>Mdloba<br>Třes                                                                                                                   |
| Cévní poruchy                                        | Časté            | Flebitida<br>Povrchová tromboflebitida<br>Žilní trombóza končetin                                                                                          |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Časté            | Dušnost<br>Pneumonie                                                                                                                                       |
| Gastrointestinální poruchy                           | Velmi časté      | Nevolnost                                                                                                                                                  |
|                                                      | Časté            | Zvracení<br>Průjem<br>Stomatitida<br>Sucho v ústech                                                                                                        |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        | Časté            | Alopecie<br>Pruritus                                                                                                                                       |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté            | Myalgie                                                                                                                                                    |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                 | Časté            | Vaginální krvácení                                                                                                                                         |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Velmi časté      | Bolest v místě vpichu                                                                                                                                      |
|                                                      | Časté            | Pyrexie<br>Flebitida v místě vpichu<br>Zrudnutí v místě vpichu<br>Únava<br>Indurace v místě vpichu<br>Zduření v místě vpichu<br>Periferní otok<br>Ospalost |
| Vyšetření                                            | Časté            | Úbytek tělesné hmotnosti                                                                                                                                   |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace           | Časté            | Komplikace při poranění                                                                                                                                    |

#### **Výskyt laboratorních abnormalit v TT01 a TT02 (n=80 pacientů)**

| <b>Laboratorní test</b> | <b>Počet pacientů s odchylkou hodnot od výchozího stavu</b> | <b>Stupeň CTC 3-4</b> |          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
|                         |                                                             | <b>N</b>              | <b>%</b> |
| Hemoglobin              | 80                                                          | 2                     | 2,5 %    |
| Počet leukocytů         | 80                                                          | 36                    | 45,0 %   |
| Počet neutrofilů        | 78                                                          | 36                    | 46,2 %   |
| Počet trombocytů        | 80                                                          | 17                    | 21,3 %   |
| Sodík (Hypo)            | 79                                                          | 5                     | 6,3 %    |
| Draslík (Hypo)          | 79                                                          | 2                     | 2,5 %    |

| Laboratorní test      | Počet pacientů<br>s odchylkou hodnot od<br>výchozího stavu | Stupeň CTC 3-4 |       |
|-----------------------|------------------------------------------------------------|----------------|-------|
|                       |                                                            | N              | %     |
| Draslík (Hyper)       | 79                                                         | 0              | 0,0 % |
| Alkalická fosfatáza   | 77                                                         | 0              | 0,0 % |
| Bilirubin             | 77                                                         | 1              | 1,3 % |
| AST                   | 57                                                         | 2              | 3,5 % |
| ALT                   | 71                                                         | 3              | 3,9 % |
| Kreatinin             | 76                                                         | 2              | 2,6 % |
| LDH                   | 78                                                         | 0              | 0,0 % |
| Kalcium celkem (Hypo) | 28                                                         | 2              | 7,1 % |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

#### **4.9 Předávkování**

Předpokládá se, že mezi známky a příznaky předávkování bude patřit leukopenie, trombocytopenie, nevolnost, zvracení, průjem, kožní reakce a alopecie. Léčba má být symptomatická.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby, ATC kód: V03AF02

Dvě farmakodynamické vlastnosti dexrazoxanu jsou popsány v literatuře:

1. Prevence kardiotoxicity způsobené antracyklinovými cytostatiky a
2. Protinádorový účinek.

#### Mechanismus účinku

Dexrazoxan má dva hlavní mechanismy účinku:

1. Chelace železa, zvláště díky jeho metabolitu s otevřeným kruhem, snižuje železo-dependentní oxidační tlak spojený s kardiotoxicitou indukovanou antracyklinovými cytostatiky.
2. Inhibice topoizomerázy II.

Není známo, do jaké míry přispívá každý z těchto mechanismů k ochraně tkáně před destrukcí způsobenou extravazací antracyklinu.

Chelatační vlastnost je pravděpodobně rovněž zodpovědná za zvýšené vylučování železa a zinku močí a sníženou sérovou koncentraci kalcia, jak uvádějí některé studie.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinický program přípravku Savene (dexrazoxan) zahrnoval dvě otevřené, jednoramenné multicentrické studie.

Společným cílem každé studie bylo zjistit účinnost intravenózního přípravku Savene při prevenci poškození tkání způsobeného náhodným únikem antracyklinu do tkání, a tudíž i prevence nutnosti podstoupit běžně prováděné chirurgické odstranění postižené tkáně.

Vzhledem k vzácnosti těchto stavů mohla být ke srovnání použita pouze historická data (vykazující procenta operací 35-50 %, v jedné zemi 100 % u případů prokázaných biopsií).

U obou studií byl shodný režim dávek. Léčba přípravkem Savene musela začít do 6 hodin od vzniku události a byla opakována po 24 a 48 hodinách. První a druhá dávka byla 1000 mg/m<sup>2</sup>, třetí 500 mg/m<sup>2</sup>.

Podmínkou pro zahrnutí do části studie týkající se účinnosti bylo prokázání antracyklinové extravazace fluorescenční mikroskopií jedné nebo více biopsií.

Pro účely studie pacienti s extravazací z centrálních žilních katétrů (CŽK) nebyli zahrnuti do hodnocení účinnosti.

Pacienti s neutropenií a trombocytopenií > 1. stupeň CTC (Common Toxicity Criteria) nebyli zahrnuti do klinických studií.

Do studie **TT01** bylo přijato 23 pacientů, kterým byl podáván přípravek Savene. Osmnáct jich bylo hodnoceno pro účinnost a bezpečnost a u dalších pěti pacientů byla hodnocena pouze toxicita. Žádný z pacientů nepotřeboval chirurgický zákrok.

Do studie **TT02** bylo přijato 57 pacientů, kteří obdrželi první dávku přípravku Savene. U 36 pacientů bylo možné hodnotit účinnost. Pouze jeden z 36 pacientů potřeboval chirurgický zákrok.

V obou studiích byl všem pacientům podáván antracyklin. Nejčastěji podávaný antracyklin byl epirubicin (56 % pacientů).

V obou studiích zabránila terapie dexrazoxanem vývinu nekrózy a umožnila, aby protinádorová léčba pokračovala podle rozvrhu většiny pacientů (70,4 %), a rovněž snížila výskyty následků (bylo pozorováno pouze několik mírných dlouhodobých následků).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přípravek Savene je nutné podávat pouze intravenózně.

### Distribuce

Bibliografické údaje prokazují, že sérová kinetika dexrazoxanu po intravenózním podání odpovídá otevřenému dvoukompartmentovému modelu nezávislému na režimu a dávce. Zdánlivé distribuční objemy jsou 0,13-1,3 l/kg (medián 0,49 l/kg). Distribuční objem nezávisí na dávce. AUC (plochy pod křivkou) byly úměrné dávce. Tkáňová distribuce je rychlá, nejvyšší koncentrace nezměněné výchozí látky i produktu hydrolyzy byla zjištěna v játrech a ledvinách. Vazba dexrazoxanu na bílkoviny činí asi 2 %.

### Biotransformace

Dexrazoxan podléhá vnitrobuněčné hydrolyze nejprve na dva meziprodukty s jedním otevřeným kruhem (B a C) a poté na formu se dvěma otevřenými kruhy (ADR-925), která má podobnou strukturu jako EDTA a je silným chelátorem železa a dvojmocných kationtů jako kalciových iontů.

### Eliminace

Dexrazoxan vykazuje dvoufázovou eliminační kinetiku. Úvodní poločasy eliminace (alfa) jsou 0,18-1 h (medián 0,34 h) a terminální eliminační poločasy jsou 1,9-9,1 h (medián 2,8 h). Celkové množství nezměněného dexrazoxanu nalezeného v moči je 60 %. Systémová clearance je nezávislá na dávce. Farmakokinetika metabolitů je získána z jediné studie za účasti pěti pacientů. Průměrné poločasy eliminace metabolitu B a C s jedním otevřeným kruhem jsou 0,9-3,9 h (n=5) a 0,5-0,8 h (n=3), příslušně pro každý metabolit. Poločas eliminace metabolitu ADR-925 s dvěma otevřenými kruhy není popsán. Udává se, že ADR-925 vzroste do 15 min po infuzi 1500 mg/m<sup>2</sup> trojnásobně a jeho hladina zůstává 4 hodiny relativně konstantní, poté klesne v průběhu 24 hodin přibližně na polovinu.

Studie dexrazoxanu *in vitro* v lidských mikrozómech prokázaly vysokou stabilitu dexrazoxanu udávající, že hlavní metabolismus přes cytochrom P450 není pravděpodobný.

Pro konečné závěry ohledně vnitřních farmakokinetických faktorů, jako je věk, pohlaví, rasa a hmotnost, nejsou k dispozici dostatečné údaje. Farmakokinetické variability inter- i intra-individuální nebyly systematicky zkoumány. Na základě omezeného počtu pacientů byla inter-individuální variabilita, propočtená jako koeficient variace (CV, %), odhadnuta pro hlavní farmakokinetické parametry na přibližně 30 %.

#### *Porucha funkce ledvin*

Ve srovnání s normálními subjekty (clearance kreatininu ( $Cl_{CR}$ )  $>80$  ml/min) byla expozice u subjektů se středně těžkou ( $Cl_{CR}$  30 až 50 ml/min) až těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{CR} <30$  ml/min) 2násobná. Modelování ukázalo, že ekvivalentní expozice ( $AUC_{0-inf}$ ) je možné dosáhnout snížením dávkování o 50 % u subjektů s  $Cl_{CR}$  nižší než 40 ml/min ve srovnání s kontrolními subjekty ( $Cl_{CR} >80$  ml/min) (viz bod 4.2).

#### *Farmakokinetika u pacientů s extravazací*

Klinické studie TT04 se účastnilo 6 pacientek podstupujících léčbu antracyklinové extravazace. Cílem bylo stanovit farmakokinetiku 3denního dávkovacího režimu dexrazoxanu a jeho účinnost u pacientů při antracyklinové extravazaci. Systémové clearance byly podobné při srovnání dne 1 (9,9 l/h  $\pm$  3,1) a dne 2 (11,1 l/h  $\pm$  4,5) a nelišily se od hodnot uváděných v literatuře. Distribuční objem dexrazoxanu v ustáleném stavu byl 30,5 l  $\pm$  11,1 pro den 1 a 35,8 l  $\pm$  19,7 pro den 2. Terminální eliminační poločas byl v dnech 1 až 3 konzistentní (2,1 až 2,2 h). Střední hodnoty  $AUC_{0-24}$  pro den 1 a 2 byly srovnatelné a  $AUC_{0-last}$  v den 3 představovala přibližně polovinu hodnoty za první dva dny. Ukazuje to, že farmakokinetika dexrazoxanu je závislá na dávce. Celková rozmezí a průměry  $AUC_{0-24}$  mezi dny byly velice podobné. Nezdá se tedy, že dochází k významné akumulaci dexrazoxanu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání dexrazoxanu prokázaly, že primárními cílovými orgány byly tkáně, které prochází rychlým buněčným dělením: kostní dřev, lymfatické tkáně, varlata a trávicí trakt. Myelosuprese je tudíž častá. Zřejmé účinky byly během chronického podávání větší než u akutního podání. Toxicita při kombinaci s doxorubicinem byla aditivní a nikoliv synergistická. Je prokázána mutagenní aktivita dexrazoxanu. Kancerogenní potenciál dexrazoxanu nebyl zjištěn, avšak uvádí se, že razoxan (racemická směs dexrazoxanu a levrazoxanu) má souvislost se vznikem zhoubných bujení u myši (lymfoidní novotvary) a potkanů (rakovina dělohy) po jeho dlouhodobém podávání. Oba tyto účinky lze očekávat u této třídy sloučeniny.

Ze studií na zvířatech jsou o fertilitě k dispozici omezené údaje, nicméně u potkanů a králíků byly po opakovaných dávkách zjištěny testikulární změny.

Příbuzný razoxan byl prokázán jako embryotoxický u myši, potkanů a králíků a teratogenní u potkanů a myši.

Myším s experimentální extravazací daunorubicinu byl podáván celkově dexrazoxan v kombinaci s lokální léčbou DMSO aplikovaným na oblast postiženou daunorubicinem. U 67 % myši se vytvořily malé kožní ranky, zatímco léčba samotným dexrazoxanem u druhé skupiny myši zcela zabránila nekróze kůže vyvolané daunorubicinem. DMSO by tudíž neměl být podáván pacientům léčeným dexrazoxanem k prevenci následků léčby antracyklinové extravazace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Lahvička s práškem

žádné

### Láhev s rozpouštědlem

Chlorid sodný

Chlorid draselný

Hexahydrát chloridu hořečnatého

Trihydrát natrium-acetátu

Natrium-glukonát

Hydroxid sodný

Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Prášek a rozpouštědlo:

3 roky.

Po rekonstituci a naředění:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě uchovávání 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska by se měl přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku před jeho použitím v odpovědnosti uživatele a délka uchovávání by neměla přesáhnout 4 hodiny při teplotě 2 – 8 °C.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičky a láhve uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného roztoku přípravku viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Savene, prášek:

Injekční lahvička o obsahu 36 ml, z hnědého skla typu I s uzávěrem z chlorbutylové pryže a krytem typu flip-off (odklápění).

Savene rozpouštědlo:

Láhve o obsahu 500 ml vyrobené ze skla typu I (Ph. Eur.)

Velikost balení:

Přípravek Savene je k dispozici jako pohotovostní souprava, která obsahuje 10 injekčních lahviček prášku Savene a 3 láhve Savene rozpouštědla dodávané s 3 závěsnými systémy na láhve.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před infuzí se prášek přípravku Savene musí rekonstituovat s 25 ml rozpouštědla přípravku Savene, aby vznikla koncentrace 20 mg dexrazoxanu v jednom mililitru. Koncentrovaný roztok je slabě žlutý. Koncentrovaný roztok má být poté dále naředěn ve zbývajícím množství rozpouštědla přípravku Savene.

Při přípravě rekonstituovaného a naředěného roztoku je nutno zachovávat opatrnost a rovněž je nutno dodržovat běžné postupy pro správné zacházení s cytotoxickými léčivými přípravky.

Těhotné zaměstnankyně nemají být zapojeny do manipulace s přípravkem. Doporučuje se použít rukavice a další ochranný oděv k zabránění styku přípravku s pokožkou. Po styku s dexrazoxanem

byly hlášeny kožní reakce. Pokud se prášek nebo roztok dostane do styku s kůží nebo sliznicí, postižené místo okamžitě omyjte důkladně vodou.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CNX Therapeutics Ireland Limited  
5th Floor Rear, Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4, Dublin  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/06/350/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace 28. července 2006  
Datum prodloužení registrace 18. července 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Cenexi-Laboratoires Thissen SA  
Rue de la Papyrée 2-4-6  
B-1420 Braine-L'Alleud  
Belgie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### **POHOTOVOSTNÍ SOUPRAVA-KRABÍČKA (SOUPRAVA, KTERÁ OBSAHUJE 10 INJEKČNÍCH LAHVIČEK A 3 LÁHVE S ROZPOUŠTĚDLEM)**

#### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Savene 20 mg/ml, prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
Dexrazoxanum

#### **2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna injekční lahvička obsahuje dexrazoxanum 500 mg (jako dexrazoxani hydrochloridum 589 mg).  
Po rekonstituci s 25 ml rozpouštědla přípravku Savene obsahuje 1 ml koncentráту dexrazoxanum 20 mg.

#### **3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**Pomocné látky prášku přípravku Savene:**

žádné

**Pomocné látky rozpouštědla přípravku Savene**

Chlorid sodný

Chlorid draselný

Hexahydrát chloridu hořečnatého

Trihydrát natrium-acetátu

Natrium-glukonát

Hydroxid sodný

Voda pro injekci

#### **4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok  
10 injekčních lahviček s 500 mg dexrazoxanu  
3 láhve s 500 ml rozpouštědla a 3 závěsné systémy na láhve

Pohotovostní souprava pro léčbu antracyklinové extravazace

#### **5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### **6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Přípravek musí být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání cytotoxických látek.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Koncentrovaný a naředěný roztok lze uchovávat při teplotě 2 – 8 °C po dobu 4 hodin.

Injekční lahvičky a láhve uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Obsahuje cytostatika.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CNX Therapeutics Ireland Limited  
5th Floor Rear, Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4, Dublin  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/350/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------|

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Savene 20 mg/ml prášek pro koncentrát  
Dexrazoxanum

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Dexrazoxanum 500 mg

**6. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****LÁHEV S ROZPOUŠTĚDLEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Savene, rozpouštědlo

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK****3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Chlorid sodný,  
Chlorid draselný,  
Hexahydrát chloridu hořečnatého,  
Trihydrát natrium-acetátu,  
Natrium-glukonát,  
Hydroxid sodný,  
Voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Rozpouštědlo 500 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Intravenózní podání po naředění koncentrátu.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Po naředění koncentrátu obsahuje cytostatika.

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Délka uchovávání po naředění by neměla přesáhnout 4 hodiny při teplotě 2–8 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CNX Therapeutics Ireland Limited  
5th Floor Rear, Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4, Dublin  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/06/350/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Savene 20 mg/ml, prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok Dexrazoxanum**

**Přečtěte si celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Savene a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Savene používat
3. Jak se přípravek Savene používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Savene uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Savene a k čemu se používá**

Savene obsahuje léčivou látku dexrazoxan, který působí jako antidotum (protijed) k protinádorovým přípravkům nazývaným antracykliny.

Většina protinádorových přípravků se podává intravenózně (do žíly). Někdy se může stát, že léčivý přípravek je podán infuzí mimo žílu do okolní tkáně, nebo prosákne z žíly do okolních tkání. Tento jev se nazývá extravazace. Jde o závažnou komplikaci, protože může způsobit těžké poškození tkáně.

Přípravek Savene se používá k léčbě antracyklinové extravazace u dospělých. Může snížit rozsah poškození tkání při výskytu antracyklinové extravazace.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Savene používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Savene:**

- jestliže jste alergický/á na dexrazoxan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže plánujete těhotenství a nepoužíváte účinnou antikoncepci;
- jestliže kojíte;
- jestliže vám byla podána vakcína žluté zimnice.

##### **Upozornění a opatření:**

Před použitím přípravku Savene se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- Přípravek Savene vám může být podán pouze tehdy, jestliže u vás došlo k extravazaci v souvislosti s antracyklinovou chemoterapií.
- Během léčby přípravkem Savene bude pravidelně vyšetřována oblast, kde došlo k extravazaci, a bude vám pravidelně kontrolován krevní obraz.
- Jestliže trpíte problémy s játry, lékař bude během léčby kontrolovat funkci jater
- Jestliže trpíte problémy s ledvinami, lékař bude kontrolovat známky změn krevního obrazu.

##### **Děti a dospívající**

Přípravek Savene se nemá podávat dětem do 18 let věku.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Savene**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte kterýkoli z těchto léčivých přípravků:

- Vakcíny: nepoužívejte Savene, jestliže vám bude podána vakcína žluté zimnice, dále se nedoporučuje, abyste užíval(a) Savene, pokud vám budou podány vakcíny, které obsahují živé virové částice;
- Přípravek zvaný DMSO (krém k léčbě některých onemocnění kůže);
- Fenytoin (lék proti epileptickým záchvatům) (Savene může snížit účinnost tohoto léčivého přípravku);
- Antikoagulancia (léky na ředění krve) (může být nutné častěji sledovat vaši krev);
- Cyklosporin nebo takrolimus (oba přípravky snižují funkci imunitního systému a používají se k ochraně orgánu před jeho odmítnutím při transplantaci);
- Myelosupresivní přípravky (snižují tvorbu červených a bílých krvinek a krevních destiček).

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Savene se nesmí používat, pokud jste těhotná.

Během léčby přípravkem Savene nesmíte kojit.

Pokud jste sexuálně aktivní, ať již žena nebo muž, je třeba, abyste během léčby a ještě po dobu dalších šesti měsíců používal(a) účinnou antikoncepci, tak aby nemohlo dojít k otěhotnění (viz bod 2 – „Nepoužívejte přípravek Savene“).

O účincích přípravku Savene na plodnost existuje málo informací – pokud máte v tomto ohledu obavy, poraďte se se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U malého počtu pacientů byla pozorována závrať, únava a náhlá ztráta vědomí při léčbě přípravkem Savene. Léčba může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Savene obsahuje draslík a sodík**

Rozpouštědlo Savene obsahuje v 500ml lahvi 98 mg draslíku, což může být škodlivé pro pacienty, kterým byl předepsán snížený příjem draslíku nebo kteří mají problémy s ledvinami. Pokud vám hrozí riziko vyšších koncentrací draslíku v krvi, váš lékař bude tyto hodnoty sledovat.

Rozpouštědlo Savene obsahuje v 500ml láhvi také 1,61 g sodíku (hlavní součást kuchyňské soli). To odpovídá 81 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se přípravek Savene používá**

Přípravek Savene musí být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání protirakovinových přípravků.

### **Doporučená dávka**

Velikost dávky závisí na vaší výšce, hmotnosti a funkci ledvin. Lékař spočítá váš tělesný povrch v metrech čtverečních (m<sup>2</sup>) k určení velikosti dávky, která vám má být podána. Doporučená dávka pro dospělé (s normální funkcí ledvin) je:

|            |                        |
|------------|------------------------|
| První den: | 1000 mg/m <sup>2</sup> |
| Druhý den: | 1000 mg/m <sup>2</sup> |
| Třetí den: | 500 mg/m <sup>2</sup>  |

Váš lékař může dávku snížit, pokud máte poruchu funkce ledvin.

Přípravek Savene bude podáván infuzí do jedné z žil. Infuze bude trvat 1-2 hodiny.

### **Frekvence podávání**

Přípravek Savene bude podáván jednou denně po dobu tří po sobě jdoucích dnů. První infuzi je nutno zahájit co nejdříve a během prvních šesti hodin po vzniku extravazace antracyklinového léčivého přípravku. Infuze přípravku Savene bude podávána ve stejnou dobu každého dne vaší léčby. Přípravek Savene vám nebude znovu podán při příštím cyklu léčby antracyklinem s výjimkou situace, kdy se znovu objeví extravazace.

### **Jestliže jste užil/a více přípravku Savene, než jste měl/a**

Jestliže jste užil/a více přípravku Savene, než jste měl/a, budete velmi pečlivě sledován/a se zvláštní pozorností na krevní obraz, možné příznaky ze strany trávicího ústrojí, výskyt kožních reakcí a ztrátu vlasů.

Jestliže se přípravek Savene dostal do styku s kůží, je nutno postiženou oblast okamžitě omýt velkým množstvím vody.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné a vyžadují okamžitou pozornost lékaře.**

Při léčbě přípravkem Savene byly u pacientů zjištěny následující závažné nežádoucí účinky (s neznámou četností):

- alergické reakce, symptomy, mezi něž patří svědění (pruritis), vyrážka, otok obličeje/krku, sípání, dušnost nebo ztížené dýchání, změny stavu vědomí, nízký krevní tlak, náhlé ztráty vědomí

**Pokud se u vás projeví kterýkoli z výše uvedených symptomů, neprodleně se porad'te s lékařem.**

Další nežádoucí účinky jsou uvedeny níže:

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů

- Nevolnost;
- Reakce v místě vpichu (bolest v místě vpichu, zarudlá, oteklá či bolestivá kůže v místě vpichu či ztvrdnutí kůže v místě vpichu);
- Snížení počtu bílých krvinek a krevních destiček;
- Infekce (po chirurgickém výkonu nebo jiné infekce)

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- Zvracení;
- Průjem;
- Pocit únavy, ospalosti, závratě, náhlé ztráty vědomí;
- Snížená citlivost některého smyslu (zrak, čich, sluch, hmat, chuť);
- Horečka;
- Zánět žíly, do níž byl podán přípravek (flebitida);
- Zánět žíly bezprostředně pod kůží, často s malou krevní sraženinou;
- Krevní sraženina v žíle, obvykle v ruce či noze;
- Zánět v ústech;
- Sucho v ústech;
- Vypadávání vlasů;
- Svědění (pruritus);
- Snížení hmotnosti, ztráta chuti k jídlu;
- Bolesti svalů, třes (nekontrolovaný pohyb svalů);

- Krvácení z pochvy;
- Potíže s dýcháním;
- Pneumonie (plicní infekce);
- Otoky rukou či nohou (edém);
- Komplikace v ráně;
- Změny funkce jater (lze zjistit z výsledků testů).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Savene uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, na štítku lahvičky s práškem a lahvičky s rozpouštědlem za označením Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Lahvičky s práškem a lahvičky s rozpouštědlem uchovávejte ve vnějším obalu (krabičce), aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Savene obsahuje**

- Léčivou látkou je dexrazoxanum. Jedna injekční lahvička obsahuje dexrazoxanum 500 mg jako dexrazoxani hydrochloridum 589 mg.
- Další složkou/dalšími složkami je/Jsou: Rozpouštědlo, které obsahuje chlorid sodný, chlorid draselný, hexahydrát chloridu hořečnatého, trihydrát natrium-acetátu, natrium-glukonát, hydroxid sodný a voda pro injekci.

#### **Jak přípravek Savene vypadá a co obsahuje pohotovostní souprava**

Savene souprava obsahuje Savene prášek pro koncentrát (bílý až téměř bílý prášek) a Savene rozpouštědlo. Jedna pohotovostní souprava obsahuje 10 lahviček Savene prášku a 3 láhve Savene rozpouštědla dodávané s 3 závěsnými systémy na láhve.

Koncentrace dexrazoxanu po rozpuštění (rekonstituci) v 25 ml Savene rozpouštědla je 20 mg/ml. Koncentrovaný roztok je slabě žlutý.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

##### **Držitel rozhodnutí o registraci**

CNX Therapeutics Ireland Limited  
5th Floor Rear, Connaught House  
1 Burlington Road  
Dublin 4, Dublin  
Irsko

**Výrobce**

Cenexi-Laboratoires Thissen SA  
Rue de la Papyrée 2-4-6  
B-1420 Braine-L'Alleud  
Belgie

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky.

## **Návod k použití přípravku Savene 20 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro koncentrát pro infuzní roztok**

---

Dříve než přistoupíte k přípravě přípravku Savene, je důležité, abyste si nejprve přečetli celý obsah tohoto postupu.

### **1. LÉKOVÁ FORMA**

Přípravek Savene se dodává jako:

1. Savene, prášek pro koncentrát
2. Savene, rozpouštědlo

Savene prášek musí být před podáním rekonstituován ve 25 ml Savene rozpouštědla, k získání koncentráту, který je třeba dále naředit ve zbylém množství Savene rozpouštědla.

### **2. DOPORUČENÍ PRO BEZPEČNÉ ZACHÁZENÍ S PŘÍPRAVKEM**

Přípravek je protinádorová látka a je nutno dodržovat běžné postupy správného zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a postupy pro jejich likvidaci, zvláště:

- Zaměstnanci by měli být proškoleni ohledně rekonstituce léčivého přípravku;
- Pokud jsou mezi pracovníky těhotné ženy, měly by být z této práce vyloučeny;
- Pracovníci, kteří manipulují s tímto léčivým přípravkem během rekonstituce, by měli používat ochranný oděv včetně roušky, brýlí a rukavic;
- Náhodný styk přípravku s kůží nebo zasažení očí je nutno okamžitě ošetřit opláchnutím větším množstvím vody.

### **3. PŘÍPRAVA PRO INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ**

#### **3.1 Rekonstituce prášku Savene pro přípravu koncentráту**

- 3.1.1 Pomocí injekční stříkačky opatřené jehlou odeberte za aseptických podmínek 25 ml rozpouštědla z láhve Savene rozpouštědlo.
- 3.1.2 Vstříkněte celý obsah stříkačky do injekční lahvičky obsahující prášek Savene.
- 3.1.3 Odložte stříkačku i jehlu a ručně lahvičku promíchejte opakovaným obracením, dokud se prášek zcela nerozpustí. Netřepte.
- 3.1.4 Nechejte injekční lahvičku s koncentrátem ustát 5 minut při pokojové teplotě a ověřte, zda je roztok homogenní a čirý. Koncentrát je slabě žlutý.  
Koncentrát obsahuje 20 mg dexrazoxanu v jednom mililitru a měl by se použít okamžitě pro další naředění. Neobsahuje žádnou antibakteriální konzervační látku.
- 3.1.5 Udržujte a uchovávejte otevřenou láhev rozpouštědla v aseptických podmínkách, protože je i nadále potřebná pro naředění koncentráту.

#### **3.2 Naředění koncentráту**

- 3.2.1 K vytvoření požadované dávky pro pacienta může být zapotřebí až čtyř injekčních lahviček obsahujících Savene koncentrát. Na základě požadované dávky pro pacienta vyjádřené v mg odebereme aseptickým způsobem příslušný objem obsahující 20 mg dexrazoxanu v jednom mililitru z příslušného počtu injekčních lahviček obsahujících koncentrát. Použijte injekční stříkačku se stupnicí a opatřenou jehlou.
- 3.2.2 Injikujte požadovaný objem zpět do otevřené láhve Savene rozpouštědlo (viz bod 3.1.5). Roztok se nesmí smíchat s žádnými jinými léčivými přípravky.
- 3.2.3 Promíchejte roztok jemným třepáním infuzní lahvi.
- 3.2.4 Přípravek Savene by měl být podán aseptickým způsobem infuzí trvající 1 – 2 hodiny za pokojové teploty a běžného osvětlení.

- 3.2.5 Stejně jako všechny parenterální přípravky, koncentrát a infuzní roztok Savene by měly před podáním projít vizuální kontrolou na přítomnost pevných částic a změny zabarvení. Roztoky obsahující pevné částice je nutno zlikvidovat.

## **4. UCHOVÁVÁNÍ**

### **4.1 Před rekonstitucí a naředěním:**

- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Lahvičky s práškem a lahvičky s rozpouštědlem uchovávejte ve vnějším obalu (krabice), aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **4.2 Po rekonstituci a naředění:**

- Chemická a fyzikální stabilita při použití po rekonstituci a následném naředění v rozpouštědle byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě uchovávání 2 – 8 °C.
- Z důvodu zabránění možné kontaminace mikrobů má být přípravek použit okamžitě.
- Není-li přípravek použit okamžitě, doba uchovávání by neměla přesáhnout 4 hodiny při teplotě 2 – 8 °C (v chladničce).

## **5. LIKVIDACE**

Všechny předměty použité k přípravě, podání nebo čištění, včetně rukavic a zbytku tekutin, je nutno zlikvidovat v souladu s místními požadavky.