

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Savene 20 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg dexrazoxán (589 mg dexrazoxán-hidroklorid) injekciós üvegenként.  
25 ml Savene oldószerrel történő feloldás után milliliterenként 20 mg dexrazoxánt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

Oldószert tartalmazó palack:

Kálium 98 mg/500 ml vagy 5,0 mmol/l

Nátrium 1,61 g/500 ml vagy 140 mmol/l

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Port tartalmazó injekciós üveg:

Fehér vagy törtfehér színű liofilizátum.

Oldószert tartalmazó palack:

Tiszta, izotóniás oldószer (295 mOsm/l, pH kb. 7,4)

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Savene alkalmazása felnőtteknél antraciklin extravazáció kezelésére javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Savene-t daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell beadni.

#### Adagolás

A Savene-t naponta egyszer, 3 egymást követő napon kell beadni. Javasolt adagja:

1. nap	1000 mg/m <sup>2</sup>
2. nap	1000 mg/m <sup>2</sup>
3. nap	500 mg/m <sup>2</sup>

Az első infúzió beadását a balesetet követő hat órán belül, a lehető leghamarabb meg kell kezdeni. A 2. és a 3. napon a kezelést ugyanabban az órában (+/- 3 óra) kell megkezdeni, mint az első napon.

Azoknál a betegeknél, akiknek testfelszíne nagyobb mint 2 m<sup>2</sup>, az egyszeri adag nem haladhatja meg a 2000 mg-ot.

#### *Károsodott veseműködés*

A közepesen súlyos – súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance < 40 ml/perc) a Savene dózisát 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Károsodott májfunkció*

A dexrazoxánt nem vizsgálták károsodott májfunkciójú betegeken, és alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt (lásd 4.4 pont).

### *Időskorúak*

Biztonságosságát és hatásosságát időskorúakban nem vizsgálták, és a dexrazoxán alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt.

### *Gyermekek és serdülők*

A Savene biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták, és nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A javasolt adagot intravénás infúzióban kell beadni 1-2 óra alatt egy nagy vénába valamelyik végtagon vagy egyéb területen, amely azonban nem lehet az extravazáció által érintett terület. A hűtésre szolgáló eszközöket, például jeges zsákokat a megfelelő véráramlás biztosítása érdekében legalább 15 perccel a Savene beadását megelőzően el kell távolítani a területről.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fogamzóképes, fogamzásgátló módszert nem alkalmazó nők (lásd 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Egyidejű oltás sárgaláz elleni vakcinával (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Folyamatos monitorozás

A kezelés után egészen a gyógyulásig az érintett területet rendszeresen meg kell vizsgálni.

Ha fennáll a gyanú, hogy ugyanazon intravénás szereléken keresztül nem antraciklin típusú, egyéb hólyaghúzó anyag, pl.: vinkrisztin, mitomicin vagy vinorelbin is kikerült az érpályából, az ezen vegyületek által okozott reakciók ellen a Savene nem hatékony.

A Savene-t olyan betegek kapják, akik antraciklin tartalmú szerrel történő citosztatikus kezelésben részesülnek, és annak citosztatikus hatása (különösen jellemző a reverzibilis hematotoxicitás, amely a 11-12. napon éri el mélypontját) így hozzáadódik a többi kemoterápiás szer ezen hatásához. Ezért rendszeres hematológiai ellenőrzés szükséges.

### Máj- és vesefunkció monitorozása

Tekintettel arra, hogy májdiszfunkció (a transzamináz- és bilirubinszint emelkedése) léphet fel (különösen 1000 mg/m<sup>2</sup>-nyi dexrazoxán adagok esetén), ismert májfunkciós zavarban szenvedő betegeknél tanácsos minden dexrazoxán adag beadása előtt májfunkciós vizsgálatokat végezni (lásd 4.2 pont).

Tekintettel arra, hogy a vesediszfunkció miatt lelassulhat a dexrazoxán kiürülése, beszűkült vesefunkciójú betegeknél figyelni kell a hematotoxicitás jeleinek megjelenését (a közepesen súlyos – súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél (kreatinin-clearance <40 ml/perc) javasolt dózisokról lásd 4.2 pont).

### Anafilaxiás reakció

A dexrazoxánnal és antraciklinekkel kezelt betegeknél többek közt az alábbi anafilaxiás reakciókat figyelték meg: angioödéma, bőrreakciók, bronchospasmus, respiratoricus distress, hipotónia, illetve

eszméletvesztés (lásd 4.8 pont). Alkalmazás előtt gondosan mérlegelni kell a beteg kórtörténetében előforduló dexrazoxán-allergiát (lásd 4.3 pont).

#### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel a dexrazoxán mutagén hatású, és az antraciklinekkel való együttes alkalmazása ismertén citotoxikus, mutagén és embriotoxikus tulajdonsággal rendelkezik, a szexuálisan aktív férfiaknak és fogamzóképes nőknek egyaránt nem javasolt a gyermeknemzés/teherbe esés, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés után legfeljebb 6 hónapig. A nőknek azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha teherbe esnek (lásd 4.3 és 4.6 pont).

#### Kálium- és nátriumtartalom

A Savene oldószer 500 ml-es üvegenként 98 mg káliumot tartalmaz. Ezt a beszűkült vesefunkciójú vagy a csökkentett káliumtartalmú étrenden lévő betegeknél figyelembe kell venni. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a hyperkalaemia kockázata, a plazma káliumszintjét folyamatosan ellenőrizni kell.

A Savene oldószer 500 ml-es üvegenként 1,61 g nátriumot is tartalmaz, amely az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által felnőtteknek ajánlott napi maximális bevitel (2 g) 81%-ának felel meg.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Együttadása ellenjavallt:

Sárgaláz elleni vakcina: Fennáll a halálos kimenetelű generalizált oltási betegség kockázata (lásd 4.3 pont).

Együttadása nem javasolt:

- Élő, legyengített kórokozót tartalmazó vakcinák: szisztémás, esetenként halálos kimenetelű betegség kialakulásának kockázata. Ez a kockázat fokozottabb olyan betegeknél, akiknek immunrendszere alapbetegségük következtében vagy egyidejű kemoterápia miatt eleve legyengült. Ahol az létezik, előtt kórokozót tartalmazó vakcina alkalmazandó (poliomyelitis).
- Az antraciklin extravazáció miatt dexrazoxán-kezelésben részesülő betegeknél dimetil-szulfoxid (DMSO) nem használható (lásd 5.3 pont).
- Fenitoin: citosztatikumokkal együtt alkalmazva a fenitoin felszívódása csökkenhet, ami a görcsrohamok súlyosbodásához vezethet. A dexrazoxán együttadása fenitoinnal nem javasolt.

Óvatosan adható együtt:

Ciklosporin, takrolimusz: Fokozott immunsuppresszió limfoproliferatív betegség kialakulásának kockázatával.

Valamennyi citosztatikumra jellemző kölcsönhatások:

- A rosszindulatú megbetegedésben szenvedőknél fennálló fokozott trombózisveszély miatt gyakorta alkalmaznak antikoaguláns kezelést. A citosztatikumok kölcsönhatásba léphetnek az orális antikoagulánsokkal. Az antikoagulánsokkal kezelt betegek állapotát gyakrabban kell ellenőrizni.
- A dexrazoxán felerősítheti annak a kemoterápiás kezelési ciklusnak a toxicitását, melynek során a baleset történt, így a hematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

A dexrazoxánra jellemző interakciók:

Az öt főbb citokróm P450 izoenzimmel CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 vizsgálva a dexrazoxán ezek egyikét sem gátolta.

A doxorubicin (50-60 mg/m<sup>2</sup>) vagy az epirubicin (60-100 mg/m<sup>2</sup>) egyidejű alkalmazása nem befolyásolta jelentősen a dexrazoxán farmakokinetikáját. Az elvégzett vizsgálatokban a dexrazoxán nem befolyásolta a doxorubicin farmakokinetikáját. Korlátozott mennyiségű, olyan bizonyíték származik a vizsgálatokból, amely arra utal, hogy az előzetesen beadott dexrazoxán következtében megemelkedhet az epirubicin clearance-értéke, ez magasabb epirubicin dózisok (120-135 mg/m<sup>2</sup>) alkalmazásánál fordult elő. Megjegyzendő, hogy ezekben a vizsgálatokban a dexrazoxánt az antraciklin beadása előtt alkalmazták.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Mivel a dexrazoxán mutagén hatású, és az antraciklinekkel való együttes alkalmazása ismertén citotoxikus, mutagén és embriotoxikus tulajdonsággal rendelkezik, a szexuálisan aktív férfiaknak és fogamzóképes nőknek egyaránt nem javasolt a gyermeknemzés/teherbe esés, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés után legfeljebb 6 hónapig. A nőknek azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha teherbe esnek (lásd 4.3 pont).

### Terhesség

A dexrazoxán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A dexrazoxán terhes nőknek beadva károsíthatja a magzatot. Az állatkísérletek során reprodukzív toxicitást mutattak ki (lásd 5.3 pont). A dexrazoxánt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a dexrazoxán kiválasztódik-e az anyatejbe. Tekintettel arra, hogy fennáll a veszélye, hogy a dexrazoxán súlyos mellékhatásokat okoz a szoptatott csecsemőnél, a szoptatás a Savene terápia idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

A termékenységgel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre állatkísérletekből származó adatok, de ismételt adagolást követően patkányoknál és nyulaknál a herék elváltozásait figyelték meg (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Szédülést, aluszékonyt és ájulást jelentettek néhány beteg esetében, akik a Savene TT01 és TT02 vizsgálataiban vettek részt (lásd 4.8 pont). A dexrazoxán kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Több mint 1000 beteget érintő bejelentések alapján a dóziszfüggő mellékhatások rendre ugyanazok voltak. A leggyakoribb mellékhatások a hányinger/hányás, csontvelő-szuppresszió (neutropenia, thrombocytopenia), reakció az injekció beadásának helyén, hasmenés, stomatitis, illetve a hepaticus transzaminázok megemelkedése (GOT/GPT). Valamennyi mellékhatás gyorsan megszűnt.

Az alábbi információk a TT01 és TT02 számú két klinikai vizsgálatból származnak, melyek során kemoterápiás kezelést kapó betegeket kezeltek Savene-nel, akiknél véletlen extravazáció történt.

A kemoterápiás és dexrazoxán-kezelésre egyébként jellemző mellékhatások az alábbiak voltak: Hányinger/hányás a betegeknek körülbelül egyharmadánál, neutropenia és thrombocytopenia a betegeknek mintegy felénél, illetve ritkábban a májenzimszintek (GOT/GPT) emelkedése. A két klinikai vizsgálatban megfigyelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra.

### **A TT01 és TT02 vizsgálatokban (n = 80 beteg) előforduló mellékhatások előfordulási gyakorisága (MedDRA)**

(Megjegyzés: A vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségekre vonatkozó számok külön táblázatban, a laboratóriumi vizsgálatoknál vannak feltüntetve)

A jelentett mellékhatások az alábbi gyakoriság szerint vannak feltüntetve:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ )

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Posztoperatív fertőzés
	Gyakori	Fertőzés Neutropeniás fertőzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Anafilaxiás reakciók
	Nem ismert	Túlérzékenység
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Étvágycsökkenés
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
		Érzéskiesés
		Ájulás
		Tremor
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Phlebitis
		Felületes thrombophlebitis
		Alsó végtagi vénás thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Dyspnoe
		Tüdőgyulladás
Emésztőrendszeri betegségek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Gyakori	Hányás
		Hasmenés
		Stomatitis
		Szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Alopecia
		Viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Izomfájdalom
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Hüvelyi vérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Az injekció helyén fellépő fájdalom
	Gyakori	Láz
		Az injekció helyén jelentkező phlebitis
		Az injekció helyén jelentkező erythema
		Kimerültség
		Az injekció helyén jelentkező induráció
		Az injekció helyén jelentkező duzzanat
		Perifériás ödéma
Aluszékonyosság		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testsúlycsökkenés
Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebszövődmények

**Kóros laboratóriumi vizsgálati eredmények előfordulási gyakorisága a TT01 és TT02 vizsgálatok során (n = 80 beteg)**

Laboratóriumi vizsgálat	A kezelés megkezdését követően mért értékkel rendelkező betegek száma	CTC szerint 3-4. fokozat	
		N	%
Haemoglobin	80	2	2,5%
Fvs	80	36	45,0%
Neutrophilek	78	36	46,2%
Thrombocyta	80	17	21,3%
Nátrium (hypo)	79	5	6,3%
Kálium (hypo)	79	2	2,5%
Kálium (hyper)	79	0	0,0%
Alkalikus foszfatáz	77	0	0,0%
Bilirubin	77	1	1,3%
GOT	57	2	3,5%
GPT	71	3	3,9%
Kreatinin	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Össz kalcium (hypo)	28	2	7,1%

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túladagolás

A túladagolás tünetei és jelei valószínűleg a következők: leukopenia, thrombocytopenia, hányinger, hányás, hasmenés, bőrreakciók és alopecia. Tüneti kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Méregtelenítő szerek daganatellenes gyógyszerekhez, ATC-kód: V03AF02

A dexrazoxán két farmakodinámiás tulajdonságával az irodalom foglalkozik:

1. Az antraciklin okozta kardiotoxicitás megelőzése és a
2. Daganatellenes hatás

Hatásmechanizmus:

A dexrazoxán hatásmechanizmusa kettős:

1. Vassal történő kelát-komplex képzés, különösen a felnyílt gyűrűs metabolitja által, ezáltal az antraciklin-indukált kardiotoxikus hatást okozó, vas-függő szabadgyökök okozta oxidatív stressz csökkentése.
2. A topoizomeráz II gátlása.

Nem ismert, hogy ezek a mechanizmusok milyen mértékben járulnak hozzá az antraciklin extravazáció okozta szöveti károsodással szembeni védőhatáshoz.

Feltehetőleg kelátképző tulajdonsága felelős a vas és a cink vizelettel való kiválasztódásának fokozódásáért és a csökkent szérumcalcium koncentrációért is, amelyeket egyes vizsgálatok említenek.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Savene-t (dexrazoxán) két nyílt, egycsoportos, multicentrikus vizsgálatban értékelték.

Az általános cél mindkét vizsgálatban az volt, hogy meghatározzák az intravénásan adott Savene hatásosságát véletlen antraciklin extravazáció okozta szövetkárosodás kezelésében, ezáltal megelőzve ezeknél a betegeknél az érintett szövet rutinszerűen alkalmazott sebészi kimetszését.

Mivel ilyen probléma ritkán fordul elő, összehasonlításképp kizárólag történeti adatokat lehetett felhasználni (amelyek azt mutatták, hogy a műtétek aránya egy országban 35-50%, a biopsziával igazolt esetekben pedig 100% volt).

Az adagolási séma mindkét vizsgálatban azonos volt. A Savene kezelést a balesetet követő 6 órán belül meg kellett kezdeni, majd 24 és 48 óra elteltével megismételni. Az első és a második adag  $1000 \text{ mg/m}^2$  volt a harmadik pedig  $500 \text{ mg/m}^2$ .

A vizsgálat hatásossági részében a beválasztási kritérium az volt, hogy az antraciklin extravazáció egy vagy több biopszia mintával elvégzett fluoreszcens mikroszkópos vizsgálat alapján igazolt legyen.

A hatásossági értékelésbe nem vonták be azokat a betegeket, akiknél az extravazációt centrális vénás eszköz (CVAD) okozta.

CTC 1-nél (Common Toxicity Criteria) magasabb fokozatú neutropeniás és thrombocytopeniás betegeket nem vontak be a klinikai vizsgálatokba.

A **TT01** sz. vizsgálatba 23 beteget vontak be, akik Savene kezelésben részesültek. Tizennyolc beteget hatásosság és biztonságosság szempontjából értékelték, további ötöt pedig kizárólag toxicitás szempontjából. Egyik betegnél sem volt szükség sebészeti beavatkozásra.

A **TT02** sz. vizsgálatba 57 beteget vontak be, akik csak az első Savene adagot kapták meg. 36 beteget értékelték a hatásosság szempontjából. A 36 beteg közül mindössze egy esetben volt szükség sebészeti beavatkozásra.

Mindegyik vizsgálatban az összes beteg kapott antraciklint. A leggyakrabban alkalmazott antraciklin általában az epirubicin volt (a betegek 56%-ánál).

Mindkét vizsgálat során azt találták, hogy a dexrazoxán megelőzte a szövetelhalást, a betegek többségénél (70,4%) lehetővé tette a daganatellenes kezelés eredeti ütemezés szerinti folytatását, és csökkentette a szövődmények előfordulását (mindössze néhány enyhe, tartós szövődményt figyeltek meg).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Savene csak intravénásan alkalmazható.

#### Eloszlás

Az irodalmi adatok szerint a dexrazoxán szérum kinetikája intravénás beadást követően, az ütemezéstől és az adagtól függetlenül 2-kompartmentes modellt követ. A látszólagos eloszlási térfogat  $0,13\text{-}1,3 \text{ l/kg}$  (átlag:  $0,49 \text{ l/kg}$ ). Az eloszlási térfogat nem függ az adag nagyságától. Az AUC-értékek az adag nagyságával arányosan alakultak. A szöveti eloszlás gyors, a változatlan hatóanyag és hidrolizált metabolitja legnagyobb koncentrációban a májban és a vesékben fordul elő. A dexrazoxánnak kb. 2%-a kötődik plazmafehérjéhez.



### Biotranszformáció

A dexrazoxán először a sejten belül hidrolízisen megy keresztül, ennek során kétféle intermedier (B és C) képződik, melyekben valamelyik gyűrű felnyílt, majd egy olyan termék jön létre, melyben mindkét gyűrű felhasadt (ADR-925). Ez utóbbi szerkezete hasonló az EDTA-hoz, amely nagy affinitással képez kelátot a vassal, illetve kétértékű kationokkal, kalciumionokkal.

### Kiürülés

A dexrazoxán kiürülése kétfázisos. A kezdeti eliminációs felezési idő (alfa) 0,18-1 óra (átlag 0,34 óra), a végső eliminációs felezési idő pedig 1,9-9,1 óra (átlag 2,8 óra). A változatlan dexrazoxán 34-60%-a jelenik meg a vizeletben. A szisztémás clearance nem függ az adag nagyságától. A metabolitok farmakokinetikájával kapcsolatos adatok egy 5 beteggel elvégzett vizsgálatból származnak. Az egy hasadt gyűrűs B, illetve C metabolitok átlagos eliminációs felezési ideje sorrendben 0,9-3,9 óra (n=5), illetve 0,5-0,8 óra (n=3). A két hasadt gyűrűt tartalmazó ADR-925 metabolit eliminációs felezési ideje nem szerepel a szakirodalomban. A beszámolók szerint az ADR-925 szintje az 1500 mg/m<sup>2</sup> infúzió beadása után 15 percen belül háromszorosára emelkedik, ezen az értéken viszonylag állandó marad 4 órán át, majd a 24. órára mintegy felére csökken.

A dexrazoxánnal elvégzett *in vitro* humán mikroszóma vizsgálatok azt mutatták, hogy a dexrazoxán rendkívül stabil, így a citokróm P450 rendszeren keresztül történő metabolizmus valószínűtlen.

Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy az intrinsic farmakokinetikai tényezők, pl.: életkor, nem, etnikai hovatartozás és testsúly tekintetében egyértelmű következtetéseket lehessen levonni. Az egyéni belüli és egyének közötti farmakokinetikai eltérésekkel kapcsolatban nem végeztek szisztematikus vizsgálatokat. Korlátozott számú beteggel kapcsolatos adatok alapján a variációs koefficiensben (CV %) megadott interindividuális eltérések a fő farmakokinetikai paramétereket figyelembe véve 30% körül mozognak.

### *Károsodott veseműködés*

Egészséges vizsgálati alanyokhoz képest (kreatinin-clearance (CLCR) > 80 ml/perc) az expozíció kétszer nagyobb volt a közepesen súlyos (CLCR = 30–50 ml/perc) és a súlyos (CLCR < 30 ml/perc) mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél. A modellezés azt mutatta, hogy egyenértékű expozíciót (AUC<sub>0-inf.</sub>) lehetne elérni, ha a dózist 50%-kal csökkentenék az olyan betegeknél, akiknél a CLCR értéke kevesebb mint 40 ml/perc, mint a kontroll vizsgálati alanyoknál (CLCR > 80 ml/perc) (lásd 4.2 pont).

### *Farmakokinetika olyan betegeknél, akiknél extravazáció lépett fel*

A TT04 klinikai vizsgálatot 6 olyan nőbeteggel végezték, akiket antraciklin extravazáció miatt kezeltek. A vizsgálat célja a betegeknél az antraciklin extravazációra 3 napos adagolási rend szerint alkalmazott dexrazoxán farmakokinetikájának és hatásosságának vizsgálata volt. A szisztémás clearance-értékek hasonlóak voltak az 1. napon (9,9 l/óra ± 3,1) és a 2. napon (11,1 l/óra ± 4,5), és nem különböztek a szakirodalomban közölt értékektől. A dexrazoxán eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 30,5 liter ± 11,1 volt az 1. napon, és 35,8 liter ± 19,7 volt a 2. napon. A terminális eliminációs felezési idő az 1–3. napon konzisztens volt (2,1-2,2 óra). Az átlagos AUC<sub>0-24</sub> értékek összevethetőek voltak egymással az 1. és a 2. napon, és az AUC<sub>0-last</sub> értéke a 3. napon körülbelül a fele volt az első két nap értékének, ami azt mutatja, hogy a dexrazoxán farmakokinetikája dóziszfüggő. Az AUC<sub>0-24</sub> általános tartományai és átlaga az egyes napokon nagyon hasonlóak voltak: úgy tűnik, nincs jelentős dexrazoxán akkumuláció.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A dexrazoxánnal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok alapján az elsődleges célszervek azok, ahol a szövetek gyors sejtosztódással jellemezhetők: csontvelő, nyirokszövetek, herék és az emésztőrendszer. Ezért gyakori a csontvelő-szuppresszió. A nyilvánvaló hatás nagyobb volt a krónikus, mint az akut alkalmazás esetén. Doxorubicinnel együtt alkalmazva a toxicitás additív, és nem szinergisztikus volt.

A dexrazoxán mutagén hatásának mutatkozott. A dexrazoxán rákkeltő hatását nem vizsgálták, de a razoxán (a dexrazoxán és a levrazoxán racém elegye) esetében arról számoltak be, hogy hosszú távú

alkalmazása után rosszindulatú daganatok keletkeztek egerekben (limfoid daganatok) és patkányokban (méh karcinómák). E vegyületcsoport esetén mindkét hatás várható.

A termékenységgel kapcsolatban csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre állatkísérletekből származó adatok, de ismételt adagolást követően patkányoknál és nyulaknál a herék elváltozásait figyelték meg.

A már említett razoxán egerekben, patkányokban és nyulakban embriotoxikus, patkányok és egerek esetén pedig teratogén hatású is volt.

Amikor kísérleti daunorubicin extravazáción átesett patkányokat kezeltek szisztémásan dexrazoxánnal, amit lokálisan, a daunorubicin által érintett területen DMSO-val kombináltak, az egerek 67%-ánál kis sebek alakultak ki a bőrön, míg az önmagában alkalmazott dexrazoxán kezelés teljes mértékben megelőzte a daunorubicin okozta bőrnekrózist a másik kísérleti egér csoportban. Ezért a dimetil-szulfoxid (DMSO) nem alkalmazható az antraciklin extravazáció kezelésére dexrazoxánnal kezelt betegeknél.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Port tartalmazó injekciós üveg

Nem tartalmaz segédanyagot

Oldószert tartalmazó palack

Nátrium-klorid

Kálium-klorid

Magnézium-klorid-hexahidrát

Nátrium-acetát-trihidrát

Nátrium-glükonát

Nátrium-hidroxid

Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Por és oldószer:

3 év.

Feloldás és hígítás után:

Alkalmazásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitását 2-8 °C-on tárolva 4 órán át őrizte meg.

Mikrobiológiai szempontból azonban a gyógyszert azonnal fel kell használni.

Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, a felbontás utáni tárolás idejéért és körülményeiért használat előtt a felhasználó felelős, a tárolás ideje 2-8 °C-on nem lehet hosszabb 4 óránál.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket és a palackokat tartsa a dobozában.

A Savene alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Savene por:

Klórbutil gumidugóval és lepattintható kupakkal lezárt, borostyánsárga színű, I-es típusú, 36 ml-es üveg.

Savene oldószer:

500 ml oldószer, I-es típusú (Ph Eur) üvegből készült palackban.

Kiszerelések:

A Savene sürgősségi készlet 10 port tartalmazó injekciós üvegből és 3 palack Savene oldószerből áll, 3 palackakasztóval kiegészítve.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az infúzió beadását megelőzően a Savene port 25 ml Savene oldószerben kell feloldani, hogy a kapott oldat koncentrációja 20 mg dexrazoxán legyen milliliterenként. A koncentrátum halványsárga. A koncentrátumot ezután a megmaradó Savene oldószerrel tovább kell hígítani.

Az oldat elkészítésekor és hígításakor különös körültekintéssel kell eljárni, és a citosztatikus gyógyszerek megfelelő kezelésére vonatkozó standard eljárásokat kell alkalmazni. A készítményt a személyzet terhes tagjai nem kezelhetik. A bőrrel való érintkezés elkerülése érdekében kesztyű és egyéb védőruházat használata javasolt. A dexrazoxánnal való érintkezést követően bőrreakciókról számoltak be. Ha a por vagy az oldat a bőrre vagy nyálkahártyákra kerül, azonnal alaposan le kell mosni vízzel.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Clinigen Healthcare Ltd  
Pitcairn House  
Crown Square, First Avenue  
Burton-on-Trent, Staffordshire  
DE14 2WW  
Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/350/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma 2006. július 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma 2011. július 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe:

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a gyógyszerre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÉSZLET (1 KÉSZLETBEN 10, PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG ÉS 3, OLDÓSZERT TARTALMAZÓ INFÚZIÓS PALACK)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Savene 20 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
dexrazoxán

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mg dexrazoxán (589 mg dexrazoxán-hidroklorid) injekciós üvegenként.  
25 ml Savene oldószerrel történő feloldás után 1 ml koncentrátum 20 mg dexrazoxánt tartalmaz.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**Segédanyagok Savene por:**  
Nem tartalmaz segédanyagot

**Segédanyagok Savene oldószer:**  
Nátrium-klorid  
Kálium-klorid  
Magnézium-klorid-hexahidrát  
Nátrium-acetát-trihidrát  
Nátrium-glükonát  
Nátrium-hidroxid  
Injekcióhoz való víz

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
10, egyenként 500 mg dexrazoxánt tartalmazó injekciós üveg  
3, egyenként 500 ml oldószert tartalmazó palack és 3 palackakasztó

Sürgősségi készlet antraciklin extravazáció kezelésére.

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!



**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Citosztatikumok alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell beadni.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A koncentrátum és a felhígított oldat 4 órán át 2-8 °C közötti hőmérsékleten tárolható.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket és a palackokat tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Citotoxikus anyagot tartalmaz.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Clinigen Healthcare Ltd  
Pitcairn House  
Crown Square, First Avenue  
Burton-on-Trent, Staffordshire  
DE14 2WW  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/350/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

< PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]>

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Savene 20 mg/ml por koncentrátumhoz  
dexrazoxán  
Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

500 mg dexrazoxán

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**OLDÓSZERT TARTALMAZÓ PALACK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Savene oldószere

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-klorid,  
Kálium-klorid,  
Magnézium-klorid-hexahidrát,  
Nátrium-acetát-trihidrát,  
Nátrium-glükonát,  
Nátrium-hidroxid,  
Injekcióhoz való víz.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

500 ml oldószer

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A koncentrátum hígítása után intravénás alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A koncentrátum hígítása után citotoxikumot tartalmaz.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Tartsa a dobozában a fénytől való védelem érdekében.

A hígítás után 2-8 °C közötti hőmérsékleten tárolva 4 órán belül használható fel.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Clinigen Healthcare Ltd  
Pitcairn House  
Crown Square, First Avenue  
Burton-on-Trent, Staffordshire  
DE14 2WW  
Nagy-Britannia

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/350/001

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

## **15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Nem alkalmazható.>

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – EMBER ÁLTAL OLVASHATÓ ADATOK**

<Nem alkalmazható.>

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Savene 20 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz Dexrazoxán

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Savene és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Savene alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Savene-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Savene-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Savene és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Savene-ben lévő hatóanyag a dexrazoxán, ami az antraciklinek néven ismert rákellenes gyógyszerek ellenszere.

A legtöbb rákellenes gyógyszert intravénásan (vénába adva) kell alkalmazni. Alkalmanként véletlenül előfordul, hogy az infúzióban beadott gyógyszer nem a vénába, hanem a környező szövetekbe kerül vagy a vénából a környező szövetekbe szivárog. Ezt az eseményt extravazációnak nevezik. Komoly szövődmény, mivel súlyos szövetkárosodást okozhat.

A Savene-t az antraciklinek okozta extravazáció kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Csökkenteni képes az antraciklinek extravazációja által okozott szöveti károsodás nagyságát.

#### **2. Tudnivalók a Savene alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a Savene-t:**

- ha allergiás a dexrazoxánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha gyermeket tervez és nem alkalmaz megfelelő fogamzásgátló módszert,
- ha szoptat,
- ha sárgaláz elleni oltóanyaggal oltották.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Savene alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Savene csak abban az esetben alkalmazható, ha az antraciklint tartalmazó kemoterápia során extravazáció történt.
- A Savene-nel folytatott kezelés ideje alatt rendszeres időközönként megvizsgálják majd a területet, ahol extravazáció képződött, és rendszeresen vért fognak venni a vérkép ellenőrzéséhez.
- Ha Önnek májbetegsége van, akkor kezelőorvosa a kezelés során rendszeresen ellenőrizni fogja a májműködését.

- Ha Önnek vesebetegsége van, akkor kezelőorvosa folyamatosan ellenőrizni fogja a vérkép elváltozásait kísérő tüneteket.

### **Gyermekek és serdülők**

A Savene-t nem szabad 18 éves kor alatti gyermekeknél alkalmazni.

### **Egyéb gyógyszerek és a Savene**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbiak bármelyikét alkalmazza vagy alkalmazhatja:

- Oltások: Tilos a Savene-t alkalmazni, ha sárgaláz ellen fogják beoltani, és nem javasolt a Savene alkalmazása, ha élő vírust tartalmazó oltást fog kapni.
- A dimetil-szulfoxid (DMSO) nevű készítmény (bizonyos bőrbetegségek kezelésére alkalmazott krém),
- Fenitoin (az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer) (a Savene csökkentheti a gyógyszer hatásosságát),
- Véralvadásgátlók (vérhígítók) (előfordulhat, hogy sűrűbben kell ellenőrizni a vérét),
- Ciklosporin vagy takrolimusz (mindkét kezelés csökkenti a szervezet ellenállóképességét, és szervátültetést követő szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák),
- Csontvelőt károsító gyógyszerek (csökkentik a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a véralvadást segítő vérlemezkék termelődését)

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Savene terhesség alatt nem alkalmazható.

A Savene-nel folytatott kezelés alatt tilos szoptatni.

Ha Ön szexuálisan aktív, javasolt hatékony fogamzásgátlást alkalmaznia a terhesség megelőzése érdekében a kezelés alatt és az azt követő hat hónapban, akkor is, ha Ön férfi és akkor is, ha nő (lásd 2. pont „Ne alkalmazza a Savene-t”).

A Savene termékenységre gyakorolt hatásáról csak korlátozott mennyiségben állnak adatok rendelkezésre – ha ezzel kapcsolatban aggályai vannak, beszéljen kezelőorvosával.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.**

Szédülést, fáradtságot és hirtelen ájulást jelentettek néhány beteg esetében, akiket Savene-nel kezeltek. A kezelés korlátozott mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Savene káliumot és nátriumot tartalmaz**

A Savene oldószer 500 ml-es üvegenként 98 mg káliumot tartalmaz, amely csökkentett káliumtartalmú étrenden lévő vagy veseproblémákban szenvedő betegeknél káros hatású lehet. Ha Önnél fennáll a vér magas káliumszínjének a kockázata, kezelőorvosa ellenőrizni fogja azt.

A Savene oldószer 500 ml-es üvegenként 1,61 g nátriumot is tartalmaz. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott napi maximális nátriumbevitel 81%-ának.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Savene-t?**

A Savene-t a daganatellenes kezelés alkalmazásában járatos orvos felügyelete mellett fogja megkapni.

### **Ajánlott adag**

Az adag az Ön testsúlyától, testmagasságától és veseműködésétől függ. Orvosa kiszámolja testfelületét négyzetméterben (m<sup>2</sup>) és meghatározza, hogy mekkora adagot kell kapnia. Felnőttek ajánlott adagja (normál veseműködés mellett):



1. nap: 1000 mg/m<sup>2</sup>
2. nap: 1000 mg/m<sup>2</sup>
3. nap: 500 mg/m<sup>2</sup>

Kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, ha Önnek vesebetegsége van.  
A Savene-t valamelyik vénájába adják be, infúzió formájában. Az infúzió 1-2 órát vesz igénybe.

#### **Az alkalmazás gyakorisága**

Naponta egyszer kap infúziót, három egymást követő napon. Az első infúziót az antraciklint tartalmazó gyógyszerrel történt extravazációt követő hat órán belül, és a lehető leghamarabb adják be. A Savene infúziót a kezelése minden napján ugyanabban az időpontban fogják beadni. A Savene-t nem fogják ismét alkalmazni a következő, antraciklint tartalmazó kezeléskor, kivéve, ha extravazáció ismét előfordul.

#### **Ha az előírtnál több Savene-t kapott**

Ha az előírtnál több Savene-t kapott, gondosan ellenőrizni fogják Önt, különös tekintettel a vérképére, lehetséges gyomor-bélrendszeri tünetekre, bőrreakciókra és hajhullásra.

A Savene bőrrel való érintkezése esetén azonnal öblítse le az érintett területet bő vízzel.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek, és azonnali orvosi ellátást igényelhetnek.**

Az alábbi súlyos mellékhatásokat jelentették a Savene-kezelés közben (a gyakoriság nem ismert):

- Allergiás reakciók, a tünetek közé tartozhatnak: viszketés, kiütés, arc/torok duzzanata, sípoló légzés, légszomj vagy nehézlégzés, a tudatszint változása, alacsony vérnyomás, hirtelen ájulás

#### **Ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz!**

A további lehetséges mellékhatások az alábbiak:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek

- Hányinger.
- Reakciók az injekció beadási helyén (fájdalom a beadás helyén, piros, duzzadt vagy fájdalmas bőr a beadás helyén, és a bőr megkeményedése a beadás helyén)
- A fehérvérsejtek, a neutrofilek és a vérlemezkék számának csökkenése
- Fertőzés (operációt követően vagy egyéb fertőzések)

Gyakori: 1000 beteg közül 1-10 betegnél jelentkezhetnek

- Hányás
- Hasmenés
- Fáradtság, álmoság, szédülés érzése, hirtelen ájulás
- Az érzékek (látás, szaglás, hallás, érintés, ízlelés) tompulása
- Láz
- Gyulladás abban az érben, ahová az infúziót adták (flebitisz)
- A közvetlenül a bőr alatt található ér gyulladása, mely gyakorta kis vérrög kialakulásával jár
- Vérrög a vénában, általában a karban vagy lábben
- Gyulladás a szájüregben
- Szájszárazság

- Hajhullás
- Viszketés
- Testsúlycsökkenés, étvágycsökkenés
- Izomfájdalom, remegés (akaratlan izommozgások)
- Hüvelyi vérzés
- Nehézlégzés
- Tüdőgyulladás (a tüdő fertőzése)
- A karok vagy a lábak feldagadása (ödéma)
- Sebszövődmények
- A májfunkció változásai (melyeket a vizsgálati eredmények mutathatják ki)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Savene-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a port tartalmazó injekciós üvegen és az oldószert tartalmazó palackon található címkén feltüntetett lejárati idő (Felh. :) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a porampullákat és az oldószert tartalmazó palackokat tartsa a dobozukban.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Savene**

- A készítmény hatóanyaga a dexrazoxán. 500 mg dexrazoxán (589 mg dexrazoxán-hidroklorid formájában) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevő(k): Az oldószert, amely nátrium-kloridot, kálium-kloridot, magnézium-klorid-hexahidrátot, nátrium-acetát-trihidrátot, nátrium-glükonátot, nátrium-hidroxidot és injekcióhoz való vizet tartalmaz.

### **Milyen a Savene külleme és mit tartalmaz a sürgősségi készlet**

A Savene sürgősségi készlet Savene koncentrátumhoz való porból (fehér vagy törtfehér por) és a Savene oldószerből áll. Egy sürgősségi készlet 10 ampulla Savene port és 3 palack Savene oldószert tartalmaz, 3 palackakasztóval kiegészítve.

A dexrazoxán koncentrációja 25 ml Savene oldószerttel való feloldás után 20 mg dexrazoxán milliliterenként. A koncentrátum halványsárga színű.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Clinigen Healthcare Ltd  
Pitcairn House  
Crown Square, First Avenue  
Burton-on-Trent, Staffordshire  
DE14 2WW  
Nagy-Britannia

**A gyártó**

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

**A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

## **Elkészítési útmutató a Savene 20 mg/ml por és oldószer oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

---

Fontos, hogy a Savene elkészítése előtt végigolvassa az alábbi eljárást.

### **1. ELKÉSZÍTÉS**

Mit tartalmaz a Savene csomag:

1. Savene por koncentrátumhoz
2. Savene oldószere

A Savene port 25 ml Savene oldószerben kell feloldani, és a koncentrátumot a fennmaradó Savene oldószerrel tovább kell hígítani az alkalmazás előtt.

### **2. A BIZTONSÁGOS KEZELÉSRE VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK**

A Savene rákellenes gyógyszer, melynek kezelésekor a rákellenes gyógyszerek helyes kezelésére és ártalmatlanítására vonatkozó szokványos eljárásokat kell alkalmazni, nevezetesen:

- A személyzetet ki kell képezni a gyógyszer feloldására.
- Terhes nők nem dolgozhatnak a gyógyszerrel.
- A gyógyszer kezelésével foglalkozó személyzetnek a feloldás során védőruházatot kell viselnie, beleértve a maszkot, a védőszemüveget és a kesztyűt.
- Amennyiben a gyógyszer véletlenül a bőrre vagy a szembe kerülne, azonnal alaposan ki kell öblíteni bőséges mennyiségű vízzel.

### **3. ELŐKÉSZÍTÉS AZ INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSHOZ**

#### **3.1 A Savene por feloldása koncentrátum készítéséhez**

- 3.1.1 Fecskendőhöz erősített tű használatával aseptikus módon szívjon fel 25 ml Savene oldószert a palackból.
- 3.1.2 A fecskendő teljes tartalmát fecskendezze a Savene port tartalmazó injekciós üvegbe.
- 3.1.3 Távolítsa el a fecskendőt és a tűt, majd az üveget kezében többször fel-le fordítva, keverje össze annak tartalmát, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Ne rázza fel!
- 3.1.4 Hagyja állni a koncentrátumot tartalmazó injekciós üveget 5 percig szobahőmérsékleten, majd ellenőrizze, hogy az oldat homogén és tiszta-e. Az elkészített koncentrátum halványárga. A koncentrátum 20 mg dexrazoxánt tartalmaz milliliterenként, amelyet azonnal fel kell használni további hígítás céljára. Nem tartalmaz antibakteriális tartósítószert.
- 3.1.5 A felbontott, oldószert tartalmazó palack aseptikus körülmények között tárolandó, mert az szükséges a koncentrátum további hígításához.

#### **3.2 A koncentrátum hígítása**

- 3.2.1 A beteg számára szükséges adag eléréséhez akár négy injekciós üvegnyi Savene koncentrátumra is szükség lehet. A beteg számára szükséges, milligrammban kifejezett dózis alapján aseptikus módon szívja fel a milliliterenként 20 mg dexrazoxánt tartalmazó koncentrátum megfelelő mennyiségét a megfelelő számú, koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegből. Használjon osztással ellátott, tűvel felszerelt fecskendőt.
- 3.2.2 Fecskendezze a szükséges mennyiséget vissza a felbontott Savene oldószert tartalmazó palackba (lásd 3.1.5 pont). Az oldatot tilos bármilyen más gyógyszerrel keverni.
- 3.2.3 Az infúziós palack finom mozgatásával keverje össze az oldatot.
- 3.2.4 A Savene-t aseptikus módon, 1-2 órán át tartó infúzióként kell alkalmazni szobahőmérsékleten és normál fényviszonyok mellett.

3.2.5 Az összes egyéb parenterális készítményhez hasonlóan a feloldott Savene koncentrátumot és az infúziós oldatot is meg kell nézni az alkalmazás előtt, és ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék, vagy nem látható-e benne elszíneződés. Csapadékot tartalmazó oldatokat meg kell semmisíteni.

## **4. TÁROLÁS**

### **4.1 Feloldás és hígítás előtt:**

- 25 °C alatt tárolandó.
- A fénytől való védelem érdekében a porampullákat és az oldószert tartalmazó palackokat tartsa a dobozukban.

### **4.2 Feloldás és hígítás után:**

- Feloldást, majd az oldószettel végzett hígítást követően a felhasználásra kész oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on tárolva 4 órán át igazoltan fennáll.
- A gyógyszer esetleges mikrobiális szennyeződésének elkerülése érdekében a készítményt azonnal fel kell használni.
- Az azonnal fel nem használt gyógyszert 2 °C – 8 °C-on (hűtőszekrényben), legfeljebb 4 órán át lehet tárolni.

## **5. A HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSA**

A gyógyszer elkészítéséhez, alkalmazásához, illetve a feltakarításához használt valamennyi eszközt, beleértve a gumikesztyűt és a folyékony hulladékot is, a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.