

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Savene 20 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 500 mg dexrazoxan (589 mg dexrazoxanhydrochlorid).  
Hver ml indeholder 20 mg dexrazoxan efter rekonstitution med 25 ml solvens til Savene.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Flaske med solvens:

Kalium 98 mg/500 ml eller 5,0 mmol/l

Natrium 1,61 g/500 ml eller 140 mmol/l

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hætteglas med pulver:

Hvidt til offwhite lyofilisat.

Flaske med solvens:

Klar isotonisk opløsning (295 mOsm/l, pH cirka 7,4).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Savene er indiceret hos voksne til behandling af antracyclin-ekstravasation.

### 4.2 Dosering og administration

Savene skal indgives under supervision af en læge, der har erfaring med anvendelse af lægemidler mod cancer.

#### Dosering

Behandlingen bør indgives en gang dagligt i 3 på hinanden følgende dage.

Den anbefalede dosis er:

Dag 1: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Dag 2: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

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

Den første infusion skal påbegyndes snarest muligt, inden for de første 6 timer efter skaden.

Behandlingen på Dag 2 og Dag 3 skal startes på samme tid (+/- 3 timer) som for Dag 1.

Hos patienter med en legemsoverflade på mere end 2 m<sup>2</sup> bør enkeltdosis ikke overstige 2.000 mg.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <40 ml/min) skal Savene-dosen nedsættes med 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Dexrazoxan er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion og anbefales derfor ikke til sådanne patienter (se pkt. 4.4).

### *Ældre*

Sikkerhed og effekt er ikke vurderet hos ældre, og brug af dexrazoxan anbefales derfor ikke til sådanne patienter.

### *Pædiatrisk population*

Savenes sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

Se pkt. 6.6 for at få instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration. Den indicerede dosis skal indgives som en intravenøs infusion i løbet af 1-2 timer i en stor vene i en ekstremitet eller et andet område end det, der er påvirket af ekstravasationen. Nedkølingsprocedurer, f.eks. med isposer, skal fjernes fra området mindst 15 minutter før administration af Savene for at gøre en tilstrækkelig blodgennemstrømning mulig.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kvinder i den fødedygtige alder som ikke anvender prævention (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Samtidig vaccination med vacciner mod gul feber (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Monitorering

Lokale undersøgelser skal foretages regelmæssigt efter behandlingen indtil resolution.

Hvis der er mistanke om ekstravasation gennem samme intravenøse adgang af andre blæredannende stoffer end antracykliner, f.eks. vinkristin, mitomycin og vinorelbin, har Savene ingen virkning imod virkningen fra disse stoffer.

Da Savene indgives til patienter, som gennemgår cytotoxisk behandling med antracykliner, lægges dets cytotoxiske potentiale (især det som fører til reversibel hæmatologisk toksicitet med et nadir, der forekommer på dag 11-12) derfor til det, som findes hos den anden indgivne kemoterapi. Hæmatologisk overvågning skal derfor foretages regelmæssigt.

### Monitorering af lever- og nyrefunktion

Da leverdysfunktion (forhøjede transaminase- og bilirubinverdier) kan forekomme (især efter doser på over 1.000 mg/m<sup>2</sup> dexrazoxan), anbefales det, at leverfunktionstest skal udføres regelmæssigt før hver administration af dexrazoxan til patienter, hos hvem der er kendskab til leverfunktionsforstyrrelser (se pkt. 4.2).

Da nyredysfunktion kan nedsætte eliminationshastigheden af dexrazoxan, skal patienter med nedsat nyrefunktion monitoreres for tegn på hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.2 vedrørende dosisanbefalinger for patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance <40 ml/min)).

### Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske reaktioner, herunder angioødem, hudreaktioner, bronkospasmer, vejrtrækningsbesvær, hypotension og bevidsthedstab er blevet observeret hos patienter behandlet med dexrazoxan og antracykliner (se pkt. 4.8). Anamnese med allergi over for dexrazoxan skal overvejes nøje inden administration (se pkt., 4.3).

### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Da dexrazoxan har mutagen aktivitet og anvendes sammen med anthracycliner, der vides at have cytotoxiske, mutagene og embryotoksiske egenskaber, skal både seksuelt aktive mænd og fertile kvinder rådes til ikke at blive far/blive gravide og skal anvende effektive antikonceptionsmetoder under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Kvinder skal straks underrette deres læge, hvis de bliver gravide (se pkt. 4.3 og 4.6).

### Kalium- og natriumindhold

Solvenset til Savene indeholder 98 mg kalium pr. 500 ml flaske. Dette skal der tages hensyn til, hvis patienterne har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt. Kalium-plasma-niveau skal monitoreres, hvis der er risiko for hyperkaliæmi.

Solvenset til Savene indeholder også 1,61 g natrium pr. 500 ml flaske svarende til 81 % af Verdenssundhedsorganisationen WHO's anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

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

Samtidig anvendelse er kontraindiceret:

Vaccine mod gul feber: Risiko for livstruende generel vaccinesygdom (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse anbefales ikke:

- Andre levende, svækkede vacciner: Risiko for systemisk, potentiel livstruende sygdom. Denne risiko øges hos personer, som allerede er immunsupprimerede af deres grundsygdom eller ved samtidig kemoterapi. Brug om muligt en inaktiveret vaccine (poliomyelitis).
- Dimethylsulfoxid (DMSO) bør ikke anvendes til patienter, som får dexrazoxan indgivet for at behandle antracyclin-ekstravasation (se pkt. 5.3).
- Phenytoin: Cytotoxiske stoffer kan nedsætte absorptionen af phenytoin og dermed føre til øget hyppighed af kramper. Dexrazoxan anbefales ikke i kombination med phenytoin.

Samtidig anvendelse, der bør vurderes nøje:

Ciclosporin, tacrolimus: Kraftig immunsuppression med risiko for lymfoproliferativ sygdom.

Interaktioner, som er fælles for alle cytotoxiske midler:

- Grundet en øget trombose-risiko hos patienter med ondartede sygdomme, er anvendelsen af antikoagulantia hyppig. Patienter, som behandles med antikoagulantia, skal monitoreres hyppigere, da cytotoxiske stoffer kan påvirke orale antikoagulantia.
- Dexrazoxan kan øge toksiciteten af den kemoterapicyklus, i hvilken uheldet fandt sted. Derfor er en omhyggelig monitorering af hæmatologiske parametre nødvendig (se pkt. 4.4).

Interaktioner, som er specifikke for dexrazoxan:

Test af fem vigtige CYP-isoenzymer, CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 viste, at ingen af dem blev hæmmet af dexrazoxan.

Samtidig administration af doxorubicin (50 til 60 mg/m<sup>2</sup>) eller epirubicin (60 til 100 mg/m<sup>2</sup>) påvirkede ikke dexrazoxans farmakokinetik signifikant. I studier har dexrazoxan ikke påvirket doxorubicins farmakokinetik signifikant. Der er begrænset evidens fra studier, der tyder på, at epirubicins clearance kan være forhøjet efter forudgående administration af dexrazoxan. Dette forekom ved høje doser epirubicin (120-135 mg/m<sup>2</sup>). Bemærk, at dexrazoxan i disse studier blev administreret før administration af antracyclin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Da dexrazoxan har mutagen aktivitet og anvendes sammen med anthracycliner, der vides at have cytotoxiske, mutagene og embryotoksiske egenskaber, skal både seksuelt aktive mænd og fertile kvinder rådes til ikke at blive far/blive gravide og skal anvende effektive kontraceptionsmetoder under

og i op til 6 måneder efter behandlingen. Kvinder skal straks underrette deres læge, hvis de bliver gravide (se pkt. 4.3).

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dexrazoxan til gravide kvinder. Dexrazoxan kan forårsage fosterskader, hvis det gives til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dexrazoxan bør kun gives til gravide kvinder, hvis det er absolut nødvendigt.

#### Amning

Det vides ikke, om dexrazoxan udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede børn, som eksponeres for dexrazoxan, er amning kontraindiceret under behandlingen med Savene. (Se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Der foreligger begrænsede fertilitetsdata fra dyreforsøg, men der er observeret testikelforandringer hos rotter og kaniner efter gentagen dosering (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Svimmelhed, døsigthed og synkope er blevet rapporteret hos nogle få patienter, som var inkluderet i Savene-studierne TT01 og TT02 (se pkt. 4.8). Dexrazoxan påvirker i mindre grad evnen til at føre bil og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

En række publicerede rapporter, som omfatter mere end 1.000 patienter, har vist et ensartet mønster af dosisafhængige bivirkninger. De hyppigste bivirkninger er kvalme/opkastning, knoglemarvsdepression (neutropeni, trombocytopeni), reaktioner på injektionsstedet, diarré, stomatitis og forhøjede levertransaminaser (ALAT/ASAT). Alle bivirkninger er hurtigt reversible.

Følgende oplysninger er baseret på to kliniske studier, TT01 og TT02, med Savene, som blev indgivet til patienter med ekstravasation, som allerede fik cyklusser af kemoterapeutika.

Bivirkningerne var dem, som normalt forekom i forbindelse med normal kemoterapi, og som også ses med dexrazoxan: Kvalme/opkastning hos cirka en tredjedel af patienterne, neutropeni og trombocytopeni hos cirka halvdelen af patienterne og mere sjældent, forhøjede koncentrationer af leverenzymmer (ALAT/ASAT).

Bivirkninger, der blev observeret i de to studier, angives nedenfor.

#### **Bivirkningsincidensen (MedDRA) i studierne TT01 og TT02 (n=80 patienter)**

(Bemærk, at tallene for sygdomme i blod- og lymfesystem vises i en særskilt tabel over laboratorieundersøgelser).

De rapporterede bivirkninger er opstillet i henhold til de følgende hyppigheder:

Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )

Almindelige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ )

Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ )

Sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ )

Meget sjældne ( $<1/10.000$ )

<b>Systemorgan- klasser (SOC)</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Postoperativ infektion
	Almindelig	Infektion
		Neutropen infektion
Immunsystemet	Ikke kendt	Anafylaktiske reaktioner
	Ikke kendt	Overfølsomhed

<b>Systemorgan- klasser (SOC)</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
		Følelsetab
		Synkope
		Tremor
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Flebitis
		Overfladisk tromboflebitis
		Venetrombose i ekstremitet
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø
		Pneumoni
Mave-tarm-systemet	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning
		Diarré
		Stomatitis
		Mundtørhed
Hud og subkutane væv	Almindelig	Alopeci
		Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Vaginal blødning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet
	Almindelig	Pyreksi
		Flebitis på injektionsstedet
		Erytem på injektionsstedet
		Træthed
		Induration på injektionsstedet
		Hævelse på injektionsstedet
		Perifert ødem
		Døsighed
Undersøgelser	Almindelig	Vægtreduktion
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Sårkomplikation

#### **Incidens af anormale laboratorieværdier i TT01 og TT02 (n=80 patienter)**

<b>Laborrietest</b>	<b>Antallet af patienter med post-baselineværdi</b>	<b>CTC grad 3-4</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>
Hæmoglobin	80	2	2,5%
Leukocytter	80	36	45,0%
Neutrofiler	78	36	46,2%
Trombocytter	80	17	21,3%
Natrium (Hypo)	79	5	6,3%
Kalium (Hypo)	79	2	2,5%
Kalium (Hyper)	79	0	0,0%
Alkalisk fosfatase	77	0	0,0%
Bilirubin	77	1	1,3%
ASAT	57	2	3,5%
ALAT	71	3	3,9%
Kreatinin	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Total calcium (Hypo)	28	2	7,1%

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer på overdosering vil sandsynligvis være leukopeni, trombocytopeni, kvalme, opkastning, diarré, hudreaktioner og alopeci. Behandling bør være symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Afgiftningssmidler til antineoplastiske midler, ATC-kode: V03AF02

To farmakodynamiske egenskaber ved dexrazoxan er beskrevet i litteraturen:

1. Forebyggelse af kardiotoxicitet i forbindelse med antracyclin, og
2. Antineoplastisk virkning

### Virkningsmekanisme

Dexrazoxan har to vigtige virkningsmekanismer:

1. Kelation af jern, især gennem en "åben ring"-metabolit, hvorved det jernafhængige oxidative stress reduceres, så antracyclin-induceret kardiotoxicitet forårsages.
2. Hæmning af topoisomerase II.

Det vides ikke, i hvilken udstrækning hver af disse mekanismer bidrager til den præventive effekt på vævsskader efter ekstravasation af antracyclin.

De kelerende egenskaber fører sandsynligvis også til øget udskillelse af jern og zink med urinen og til en mindsket serumkoncentration af calcium, hvilket beskrives i nogle få studier.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske program for Savene (dexrazoxan) omfattede to åbne, enkeltgruppe, multicenterstudier. Der overordnede formål med begge studier var at undersøge effekten af intravenøs administration af Savene med henblik på at forhindre vævsskade fra utilsigtet ekstravaseret antracyclin og derved undgå den rutinemæssigt anvendte kirurgiske ekscesion af det angrebne væv.

Da sygdommen er sjælden, har det kun været muligt at anvende historiske data til sammenligning (de viste operationsfrekvenser på 35-50 %, i et land 100 % i tilfælde, der er bekræftet ved biopsi).

I begge studier var doseringsregimet det samme. Behandlingen med Savene skulle påbegyndes inden for 6 timer efter hændelsen og blev gentaget efter 24 og 48 timer. Den første og den anden dosis var 1.000 mg/m<sup>2</sup> og den tredje var 500 mg/m<sup>2</sup>.

Et inklusionskriterium i effektdelen af studiet var, at ekstravasation af antracyclin blev bekræftet ved fluorescensmikroskopi af en eller flere biopsier.

I studieøjemed blev patienter med ekstravasation fra centralt venekateter (CVAD) ikke inkluderet i effektevalueringen.

Patienter med neutropeni og trombocytopeni > CTC grad 1 (Common Toxicity Criteria) er ikke inkluderet i de kliniske studier.

I studie **TT01** deltog 23 patienter, som fik behandling med Savene. Atten var evaluerbare for effekt og sikkerhed og yderligere fem patienter var kun evaluerbare for toksicitet. Ingen af patienterne havde behov for kirurgisk indgreb.

I studie **TT02** deltog 57 patienter, som fik den første dosis af Savene. 36 patienter var evaluerbare for effekt. Kun en af de 36 patienter havde behov for kirurgisk indgreb.

I begge studier havde alle patienterne fået antracyclin. Stort set var epirubicin det antracyclin, der blev indgivet mest (56 % af patienterne).

I begge studier forhindrede behandlingen med dexrazoxan udviklingen af nekrose, gjorde det muligt at fortsætte cancerbehandlingen i henhold til planen hos størstedelen af patienterne (70,4 %) og reducerede forekomsten af sequelae (kun få eller lettere langvarige sequelae blev observeret).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Savene må kun indgives intravenøst.

### Fordeling

Bibliografiske data viser, at dexrazoxans kinetik i serum efter intravenøs administration følger en åben to-kompartiment model uafhængigt af doseringsskema og dosis. Distributionsvolumenet er 0,13-1,3 l/kg (median 0,49 l/kg) og uafhængigt af dosis. AUC er proportional med dosis. Vævsfordelingen er hurtig med de højeste niveauer af uomdannet lægemiddel og hydrolyseprodukt i lever og nyrer. Cirka 2% af dexrazoxan er proteinbundet.

### Biotransformation

Dexrazoxan gennemgår intracellulær hydrolyse først til sine to mellemstoffer med én åben ring (B og C) og derefter til formen med to åbne ringe (ADR-925). Sidstnævnte har en struktur, der ligner EDTA, og er en stærk kelator af jern og divalente kationer som kaliumioner.

### Elimination

Dexrazoxan udviser bifasisk eliminationskinetik. Den initiale eliminationshalveringstid (alfa) er 0,18-1 timer (median 0,34 timer) og den terminale eliminationshalveringstid 1,9-9,1 timer (median 2,8 timer). Den samlede genfindelse af uændret dexrazoxan i urin er 34-60 %. Systemisk clearance er uafhængig af dosis. Metabolitternes farmakokinetik stammer fra et enkelt studie med fem patienter. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for metabolit B med én åben ring og metabolit C er henholdsvis 0,9-3,9 timer (n = 5) og 0,5-0,8 timer (n = 3). Eliminationshalveringstiden for metabolitten ADR-925 med to åbne ringe er ikke angivet i litteraturen. Det er rapporteret, at ADR-925 øges 3 gange inden for 15 minutter efter infusion af 1.500 mg/m<sup>2</sup> og forbliver relativt konstant på et niveau i 4 timer, hvorefter det mindskes til cirka halvdelen efter 24 timer.

In-vitro-studier med dexrazoxan i humane mikrosomer har vist høj stabilitet ved dexrazoxan, hvilket indikerer, at væsentlig metabolisme via cytokrom P450 er usandsynlig.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at drage nogen afgørende konklusion med hensyn til interne farmakokinetiske faktorer som alder, køn, race og vægt. Inter- og intraindividuel farmakokinetisk variabilitet er ikke blevet undersøgt systematisk. På basis af et begrænset antal patienter blev den interindividuelle variabilitet, beregnet som variationskoefficienten (CV %), vurderet til at være cirka 30 % for de vigtigste farmakokinetiske parametre.

### *Nedsat nyrefunktion*

Sammenlignet med normale forsøgspersoner (kreatinin-clearance (CLCR) >80 ml/min) var eksponeringen 2 gange højere hos forsøgspersoner med moderat (CLCR på 30 til 50 ml/min) til svært (CLCR <30 ml/min) nedsat nyrefunktion. Modelberegninger tyder på, at tilsvarende eksponering (AUC<sub>0-inf</sub>) ville kunne opnås, hvis dosis blev reduceret med 50 % hos forsøgspersoner med en CLCR på mindre end 40 ml/min sammenlignet med kontrolforsøgspersoner (CLCR >80 ml/min) (se pkt. 4.2).



### *Farmakokinetik hos patienter med ekstravasationer*

Det kliniske studie TT04 blev udført med 6 kvindelige patienter, der var i behandling for antracyklin-ekstravasationer. Formålet var at undersøge farmakokinetikken for et 3-dages doseringsregime med dexrazoxan og dets virkning hos patienter mod antracyklin-ekstravasationer. Den systemiske clearance var omtrent den samme mellem dag 1 ( $9,9 \text{ l/t} \pm 3,1$ ) og dag 2 ( $11,1 \text{ l/t} \pm 4,5$ ) og adskilte sig ikke fra de værdier, der er rapporteret i litteraturen. Fordelingsvolumenet i steady-state for dexrazoxan var  $30,5 \text{ l} \pm 11,1$  for dag 1 og  $35,8 \text{ l} \pm 19,7$  for dag 2. Halveringstiden var konstant fra og med dag 1-3 ( $2,1\text{-}2,2 \text{ t}$ ). Middelværdierne af  $\text{AUC}_{0-24}$  for dag 1 og dag 2 var sammenlignelige med hinanden, og  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  på dag 3 var ca. halvt så høj som de første to dage, hvilket tyder på, at farmakokinetikken for dexrazoxan er dosisafhængig. Den samlede spredning og middelværdi for  $\text{AUC}_{0-24}$  mellem dagene var meget ens; der synes ikke at forekomme signifikant akkumulering af dexrazoxan.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Studier med gentagen dosistoksicitet for dexrazoxan har vist, at de primære målorganer var væv med hurtig celledeling: knoglemarv, lymfevæv, testikler og mave-tarm-kanal. Myelosuppression er derfor almindelig. Den tilsyneladende effekt var større ved kronisk end ved akut administration. Toksiciteten i kombination med doxorubicin var additiv og ikke synergistisk.

Dexrazoxan har vist sig at have mutagen aktivitet. Det karcinogene potentiale af dexrazoxan er ikke blevet undersøgt. Imidlertid er razoxan (den racemiske blanding af dexrazoxan og levrazoxan) rapporteret til at være forbundet med udviklingen af maligniteter hos mus (lymfoide neoplasmer) og rotter (svulst i uterus) efter administration over en længere periode. Begge disse effekter kan forventes i denne stofklasse.

Der foreligger begrænsede fertilitetsdata fra dyreforsøg, men der er observeret testikelforandringer hos rotter og kaniner efter gentagen dosering.

Det beslægtede razoxan har vist sig at være embryotoksisk hos mus, rotter og kaniner og teratogent hos rotter og mus.

Når mus med eksperimentel ekstravasation af daunorubicin blev behandlet systemisk med dexrazoxan i kombination med lokalbehandling med DMSO på det daunorubicinpåvirkede hudområde, udviklede 67% af musene små hudsår. Behandling udelukkende med dexrazoxan forhindrede helt daunorubicin-induceret hudnekrose hos en anden gruppe mus. Dimethylsulfoxid (DMSO) bør derfor ikke anvendes hos patienter, der får dexrazoxan indgivet for at behandle ekstravasation af antracyklin.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Hætteglas med pulver

Ingen

#### Flaske med solvens

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Magnesiumchloridhexahydrat

Natriumacetattrihydrat

Natriumgluconat

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

Pulver og solvens:  
3 år.

Efter rekonstitution og fortynding:

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 4 timer, når det opbevares ved 2-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes umiddelbart.

Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før ibrugtagning brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 4 timer ved 2-8 °C.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevar hætteglas og flasker i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Savene-pulver:

Ravgult 36-ml hætteglas (type I) med prop af chlorbutylgummi og en flip-off hætte.

Solvens til Savene:

500 ml opløsningsvæske i flasker fremstillet af type I (Ph.Eur.) glas.

Pakningsstørrelser:

Savene leveres i et nødhjælpssæt, der indeholder 10 hætteglas med Savene-pulver og 3 flasker med solvens til Savene med 3 medfølgende flaskeophæng.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inden infusion skal Savene pulveret rekonstitueres med 25 ml Savene-solvens for at opnå en koncentration på 20 mg dexrazoxan pr. ml. Koncentratet er let gult. Koncentratet skal herefter fortyndes yderligere med den resterende solvens til Savene.

Der skal udvises forsigtighed under rekonstitution og fortynding, og de normale procedurer for korrekt håndtering af cytotoxiske lægemidler skal anvendes. Tilberedningen må ikke foretages af personale, der er gravide. Det anbefales at anvende handsker og beskyttende beklædning for at undgå hudkontakt. Der er rapporteret om hudreaktioner efter kontakt med dexrazoxan. Hvis pulver eller injektionsvæske kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skylles straks grundigt med vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol  
Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/350/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. juli 2006

Dato for seneste fornyelse: 18. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

#### **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (fremstillerne), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

#### **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

#### **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****SÆT I ÆSKE (1 SÆT BESTÅR AF 10 HÆTTEGLAS MED PULVER OG 3 FLASKER MED SOLVENS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Savene 20 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
dexrazoxan

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 500 mg dexrazoxan (589 mg dexrazoxanhydroklorid).  
Efter rekonstitution med 25 ml solvens til Savene indeholder 1 ml koncentrat 20 mg dexrazoxan.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****Hjælpemidler i Savene-pulver:**

Ingen

**Hjælpemidler i solvens til Savene:**

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Magnesiumchloridhexahydrat

Natriumacetattrihydrat

Natriumgluconat

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.  
10 hætteglas a 500 mg dexrazoxan.  
3 flasker med 500 ml solvens og 3 flaskeophæng.

Nødhjælpssæt til behandling af antracyclin-ekstravasation.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.



**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Savene skal indgives under supervision af en læge, der har erfaring med anvendelse af cytotoxiske stoffer.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.  
Koncentrat og fortyndet infusionsvæske kan opbevares ved 2-8 °C i 4 timer.  
Opbevar hætteglas og flasker i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Indeholder cytotoxiske stoffer.  
Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/350/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget for krav om brailleskrift.

## **17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]>

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS MED PULVER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Savene 20 mg/ml pulver til koncentrat  
dexrazoxan  
Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Batch

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

500 mg dexrazoxan

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKE MED SOLVENS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Solvens til Savene

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid,  
Kaliumchlorid,  
Magnesiumchloridhexahydrat,  
Natriumacetattrihydrat,  
Natriumgluconat,  
Natriumhydroxid,  
Vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

500 ml solvens

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravenøs anvendelse efter fortynding med koncentrat.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Indeholder cytotoxiske stoffer efter fortynding med koncentrat.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.  
Koncentrat og fortyndet infusionsvæske kan opbevares ved 2-8 °C i 4 timer.  
Opbevar hætteglas og flasker i den ydre karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/06/350/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

<Ikke relevant.>

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

<Ikke relevant.>

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Savene 20 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Dexrazoxan

**Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Savene
3. Sådan skal De bruge Savene
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Savene indeholder det aktive stof dexrazoxan, der virker som modgift mod cancermedicin, der kaldes antracykliner.

De fleste lægemidler mod cancer indgives intravenøst (i en vene). Lejlighedsvis sker der et uheld, og lægemidlet indgives uden for venen og ind i det omgivende væv, eller det lækkes fra venen ind i det omgivende væv. Denne hændelse kaldes ekstravasation. Dette er en alvorlig komplikation, da den kan forårsage svær vævsskade.

Savene anvendes til at behandle ekstravasation af antracykliner hos voksne. Det kan reducere omfanget af vævsskade forårsaget af antracyklin-ekstravasation.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Savene

##### Brug ikke Savene:

- Hvis De er allergisk over for dexrazoxan eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6)
- Hvis De planlægger at blive gravid og ikke anvender en tilstrækkelig sikker præventionsmetode
- Hvis De ammer
- Hvis De får vaccine mod gul feber

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før De bruger Savene:

- De skal kun have Savene, hvis De har ekstravasation i forbindelse med kemoterapi, som indeholder antracyklin.
- Under behandlingen med Savene undersøges det område, hvor ekstravasationen forekommer, regelmæssigt, og De skal have taget blodprøver regelmæssigt for at kontrollere Deres blodceller.
- Hvis De har leverproblemer, holder lægen øje med Deres leverfunktion under behandlingen.
- Hvis De har nyreproblemer, holder lægen øje med tegn på ændringer i Deres blodceller.

##### Børn og unge

Savene må ikke anvendes til børn under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Savene**

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tager eller måske tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Vacciner: De må ikke få Savene, hvis De skal vaccineres mod gul feber, og det anbefales, at De ikke får Savene, hvis De skal vaccineres med en vaccine, der indeholder levende virus.
- Et præparat, der kaldes DMSO (som er en creme til behandling af nogle former for hudsygdomme)
- Phenytoin (en behandling mod krampeanfald) (Savene kan nedsætte virkningen af denne behandling).
- Antikoagulantia (blodfortyndende midler) (det kan være nødvendigt at analysere Deres blod hyppigere).
- Ciclosporin eller tacrolimus (begge behandlinger nedsætter kroppens immunsystem, og anvendes til at undgå organafstødning efter en organtransplantation).
- Myelosuppressiv medicin (nedsætter produktionen af røde eller hvide blodceller eller blodplader)

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel.

De må ikke få Savene, hvis De er gravid.

De må ikke amme, mens De er i behandling med Savene.

Hvis De er seksuelt aktiv, rådes De til at anvende effektiv prævention for at forebygge graviditet under og i seks måneder efter behandlingen, hvad enten De er mand eller kvinde (se pkt. 2 'Brug ikke Savene').

Oplysningerne om Savenes virkning på fertiliteten er begrænsede. Tal med Deres læge, hvis det er noget, der bekymrer Dem.

### **Trafik og arbejdssikkerhed**

Svimmelhed, træthed og pludselig bevidstløshed er blevet rapporteret hos nogle få patienter, som blev behandlet med Savene. Behandlingen anses for at have en begrænset indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

### **Savene indeholder kalium og natrium**

Solvens til Savene indeholder 98 mg kalium i hver 500 ml flaske, som kan være skadeligt for personer på diæt med lavt kaliumindhold eller personer med nyreproblemer. Hvis De har risiko for højt kaliumniveau i blodet, vil lægen overvåge dette.

Solvens til Savene indeholder også 1,61 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bodsalt) i hver 500 ml flaske. Dette svarer til 81 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium gennem kosten for en voksen.

## **3. Sådan skal De bruge Savene**

De vil få Savene under kontrol af en læge, der har erfaring i anvendelse af behandling mod cancer.

### **Anbefalet dosis**

Dosis afhænger af Deres højde, vægt og nyrefunktion. Deres læge beregner Deres legemsoverfladeareal i kvadratmeter (m<sup>2</sup>) for at bestemme, hvilken dosis De skal have. Den anbefalede dosis for voksne (med normal nyrefunktion) er:

Dag 1: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Dag 2: 1.000 mg/m<sup>2</sup>

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



Deres læge vil eventuelt nedsætte Deres dosis, hvis De har nyreproblemer.

Savene gives ved infusion i en af venerne. Infusionen tager 1-2 timer.

### **Behandlingshyppighed**

De vil få infusionen en gang dagligt i 3 på hinanden følgende dage. Den første infusion gives så hurtigt som muligt og inden for de første seks timer efter ekstravasation af et antracyclinlægemiddel. Infusionen med Savene vil blive givet på samme tidspunkt hver dag under behandlingen.

Savene skal ikke anvendes i forbindelse med Deres næste antracyclincyklus undtagen i tilfælde, hvor ekstravasation forekommer igen.

### **Hvis De har fået for meget Savene**

Hvis De har fået for meget Savene vil De blive overvåget nøje, med speciel opmærksomhed på Deres blodceller, mulige tegn fra mave-tarm-kanalen, hudreaktioner og hårtab.

Hvis Savene kommer i kontakt med huden, skylles det udsatte område straks grundigt med vand.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige og kræver øjeblikkelig lægehjælp**

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet for patienter under behandling med Savene (hyppigheden kendes ikke):

- Allergiske reaktioner med symptomer som kløe, udslæt, hævelse af ansigt og hals, hvæsende vejrtrækning, stakåndethed eller besværet vejrtrækning, ændringer i bevidsthedsniveau, hypotension, pludselig bevidstløshed

### **Hvis De får et eller flere af ovenstående symptomer, skal De omgående søge lægehjælp.**

Andre bivirkninger er anført nedenfor:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10) er:

- Kvalme.
- Reaktioner på infusionsstedet (smerter, rød, hævet eller smertefuld hud eller hærdning af huden på infusionsstedet)
- Nedsat antal hvide blodlegemer og blodplader
- Infektion (efter en operation eller andre infektioner)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10) er:

- Opkastning
- Diarré
- En følelse af træthed, søvnighed, svimmelhed, pludselig besvimelse
- Nedsat reaktion på en eller flere sanser (syns-, lugte-, høre-, føle-, smagssans)
- Feber
- Betændelseslignende reaktion (inflammation) i det blodkar, hvor behandlingen gives (flebitis)
- Inflammation i et blodkar lige under huden, ofte med en lille blodprop
- Blodprop i venen, normalt i en arm eller et ben
- Inflammation i munden
- Mundtørhed
- Hårtab
- Kløe
- Vægttab, nedsat appetit

- Muskelsmerter, rysten (ukontrolleret muskelbevægelse)
- Vaginal blødning
- Vejrtrækningsbesvær
- Lungebetændelse
- Hævelse i arme eller ben på grund af væskeansamling (ødem)
- Sårkomplikationer
- Ændret leverfunktion (kan ses i analyseresultater)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står efter Exp på kartonen og på etiketten på hætteglasset med pulveret og flasken med solvens. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevar hætteglas med pulver og flasker med solvens i den ydre karton for at beskytte mod lys.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Savene indeholder**

- Aktivt stof: dexrazoxan. Hvert hætteglas indeholder 500 mg dexrazoxan (som 589 mg dexrazoxanhydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: solvens, der indeholder natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, natriumacetattrihydrat, natriumgluconat, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelse af nødhjælpssættet**

Savene-sættet består af Savene pulver til koncentrat (hvidt til off-white pulver) og solvens til Savene. Et nødhjælpssæt indeholder 10 hætteglas Savene-pulver og 3 flasker solvens til Savene leveret med 3 flaskeophæng.

Koncentrationen af dexrazoxan efter rekonstituering med 25 ml solvens til Savene-er 20 mg/ml. Koncentratet er let gult.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

#### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen**

Clinigen Healthcare B.V.  
Schiphol Boulevard 359  
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor  
1118BJ Schiphol  
Holland

**Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ**

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale.

## **Vejledning i tilberedning af Savene 20 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

---

Det er vigtigt, at De læser hele indholdet i denne procedure inden tilberedning af Savene.

### **1. FORMULERING**

Savene leveres som:

1. Savene pulver til koncentrat
2. Solvens til Savene

Savene-pulver skal rekonstitueres i 25 ml solvens til Savene for at fremstille et koncentrat, der skal fortyndes yderligere i den resterende solvens til Savene inden administration.

### **2. ANVISNING FOR SIKKER HÅNDTERING**

Savene er et lægemiddel mod cancer, og de normale procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af et lægemiddel mod cancer skal anvendes, det vil sige:

- Personalet skal oplæres i at rekonstituere lægemidlet.
- Gravidt personale må ikke arbejde med dette lægemiddel.
- Personale, som håndterer dette lægemiddel under rekonstituering, skal anvende beskyttelsestøj, herunder maske, briller og handsker.
- Ved utilsigtet kontakt med huden eller øjnene skal man skylle grundigt med rigelige mængder vand.

### **3. FORBEREDELSE TIL INTRAVENØS ADMINISTRATION**

#### **3.1 Rekonstitution af Savene-pulver til fremstilling af koncentrat**

- 3.1.1 Anvend en sprøjte, der er forsynet med en nål, og træk aseptisk 25 ml op af flasken med solvens til Savene.
- 3.1.2 Injicer hele indholdet i sprøjten ned i hætteglasset med Savene-pulver.
- 3.1.3 Fjern sprøjten og nålen og bland ved at vende glasset flere gange manuelt, indtil pulveret er helt opløst. Må ikke rystes.
- 3.1.4 Lad hætteglasset med koncentratet stå i 5 minutter ved stuetemperatur, og kontrollér, at opløsningen er homogen og klar. Koncentratet er let gult. Koncentratet indeholder 20 mg dexrazoxan pr. ml og skal straks fortyndes yderligere. Det indeholder ikke konserveringsmiddel.
- 3.1.5 Opbevar den åbnede flaske med solvens under aseptiske forhold, da den skal bruges til fortynding af koncentratet.

#### **3.2 Fortynding af koncentratet**

- 3.2.1 Der kan være behov for op til fire hætteglas med Savene-koncentrat for at opnå den nødvendige dosis til patienten. Den dosis, patienten skal have, udtrykt i mg, trækkes aseptisk op fra det relevante antal hætteglas med koncentrat, som indeholder 20 mg dexrazoxan pr. ml. Anvend en graderet sprøjte forsynet med en nål.
- 3.2.2 Injicer det nødvendige volumen i den åbnede flaske med solvens til Savene (se punkt 3.1.5). Opløsningen må ikke blandes med andre lægemidler.
- 3.2.3 Bland opløsningen ved at ryste infusionsflasken forsigtigt.
- 3.2.4 Savene skal indgives aseptisk som en 1-2 timers infusion ved stuetemperatur og normale lysforhold.

3.2.5 Som ved alle parentale produkter skal Savene koncentrat og infusionsvæske kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsninger, som indeholder udfældning, skal kasseres.

#### **4. OPBEVARING**

##### **4.1 Før rekonstitution og fortynding**

- Opbevares ved temperaturer under 25° C.
- Opbevar hætteglassene med pulver og flaskerne med solvens i den udvendige pakning for at beskytte indholdet mod lys.

##### **4.2 Efter rekonstitution og fortynding**

- Kemisk og fysisk stabilitet under brug efter rekonstitution og efterfølgende fortynding i solvenset er påvist i 4 timer ved opbevaring ved 2 til 8° C
- For at undgå potentiel forurening af lægemidlet med mikrober skal produktet anvendes straks.
- Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, skal det opbevares ved en temperatur på 2 til 8° C (på køl) og højst i 4 timer.

#### **5. BORTSKAFFELSE**

Alt materiale til forberedelse, administration og rengøring, herunder handsker, samt flydende affald, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.