

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Savene 20 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg dexrazoxánu (589 mg dexrazoxániumchloridu). Každý mililiter obsahuje 20 mg dexrazoxánu po rekonštitúcii v 25 ml rozpúšťadla Savene.

Pomocné látky so známym účinkom:

Fľaška s rozpúšťadlom:

Draslík 98 mg/500 ml alebo 5,0 mmol/l

Sodík 1,61 g/500 ml alebo 140 mmol/l

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát

Liekovka s práškom:

Biely až šedobiely prášok.

Fľaška s rozpúšťadlom:

Číry izotonický roztok (295 mOsm/l, pH približne 7,4).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Savene je indikovaný u dospelých na liečbu antracyklínovej extravazácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Savene sa musí podávať pod dohľadom lekára skúseného v používaní protinádorových liekov.

Dávkovanie

Liečba sa podáva raz denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní. Odporúčaná dávka je:

Prvý deň: 1 000 mg/m²

Druhý deň: 1 000 mg/m²

Tretí deň: 500 mg/m²

Prvá infúzia sa má nasadiť tak skoro ako je to možné, počas prvých 6 hodín po nehode.

Liečba na druhý a tretí deň sa má začať v rovnakom čase (+/- 3 hodiny) ako v prvý deň.

U pacientov s povrchom tela väčším ako 2 m² nesmie jednorazová dávka prekročiť 2 000 mg.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov so stredne závažným až závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu <40 ml/min.) je potrebné znížiť dávku Savene o 50 % (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Dexrazoxán sa neštudoval u pacientov s poškodenou funkciou pečene a jeho použitie u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť dexrazoxánu u starších pacientov nebola hodnotená a jeho použitie sa u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Savene u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené a k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariedení.

Pokyny na rekonštitúciu a nariedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Indikovaná dávka sa má podať ako intravenózna infúzia trvajúca 1–2 hodiny do veľkej žily na končatine alebo v inej oblasti, ktorá nie je postihnutá extravazáciou. Ochladzovacie postupy, ako prikladanie balíčkov ľadu, treba ukončiť z oblasti najmenej 15 minút pred podávaním Savene, aby sa umožnilo dostatočné prúdenie krvi.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- U žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Súbežná vakcinácia vakcínou proti žltej zimnici (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kontinuálne monitorovanie

Po ošetrení sú nutné pravidelné lokálne vyšetrenia až do zotavenia.

Ak je podozrenie na extravazáciu iných vezikancií než antracyklínov podaných cez rovnaký intravenózný vstup, napr. vincristín, mitomycín a vinorelbín, Savene nemusí byť účinný voči reakciám vyvolaným týmito látkami.

Keďže Savene sa podáva pacientom podstupujúcim cytotoxickú liečbu antracyklínmi, jeho cytotoxický potenciál (vedúci najmä k reverzibilnej hematologickej toxicite s najväčšou krízou na 11-12. deň) je preto aditívny k ďalšiemu chemoterapeutiku. Preto je nutné pravidelné hematologické sledovanie.

Monitorovanie funkcie pečene a obličiek

Keďže môže dôjsť (najmä po dávkach vyšších ako 1 000 mg/m² dexrazoxánu) k dysfunkcii pečene (zvýšené transaminázy a bilirubín), odporúča sa pred každým podaním dexrazoxánu vykonať u pacientov so zistenými poruchami pečene rutinné funkčné testy pečene (pozri časť 4.2).

Keďže dysfunkcia obličiek môže znížiť rýchlosť eliminácie dexrazoxánu, je potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek sledovať prípadné prejavy hematologickej toxicity (pozri časť 4.2, odporúčania týkajúce sa dávkovania u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <40 ml/min.)).

Anafylaktická reakcia

U pacientov liečených dexrazoxánom a antracyklínmi sa pozorovala anafylaktická reakcia vrátane angioedému, kožných reakcií, bronchospazmu, respiračnej tiesne, hypotenzie a straty vedomia (pozri časť 4.8). Pred podaním sa má dôkladne zväziť predošlý záznam o alergii na dexrazoxán (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Keďže dexrazoxán vykazuje mutagénnu aktivitu a používa sa s antracyklínmi, o ktorých je známe, že majú cytotoxické, mutagénne a embryotoxické vlastnosti, odporúča sa, aby sexuálne aktívni muži

a ženy vo fertilnom veku nespodili dieťa/neotehotneli a je nutné, aby používali počas liečby a do 6 mesiacov po ukončení liečby účinný spôsob antikoncepcie. Ak ženy otehotnejú, musia ihneď informovať svojho lekára (pozri časť 4.3 a 4.6).

Obsah draslíka a sodíka

Rozpúšťadlo Savene obsahuje 98 mg draslíka v jednej 500 ml fľaši. Je potrebné to vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov s diétou na kontrolu obsahu draslíka. Hladina draslíka v plazme sa musí dôsledne monitorovať u pacientov s rizikom hyperkaliémie. Rozpúšťadlo Savene obsahuje aj 1,61 g sodíka v jednej 500 ml fľaši, čo zodpovedá 81 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu podľa odporúčania WHO.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie je kontraindikované:

Vakcína proti žltej zimnici. Riziko fatálneho generalizovaného ochorenia po vakcinácii (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča:

- Iné živé oslabené vakcíny: riziko systémového možného fatálneho ochorenia. Toto riziko je zvýšené u jedincov s imunitou potlačenou ich základným ochorením alebo súbežnou chemoterapiou. Použiť inaktivovanú vakcínu, ak existuje (poliomyelitis)
- Dimetylsulfoxid (DMSO) sa nemá používať u pacientov, ktorým sa podáva dexrazoxán na liečbu antracyklínovej extravazácie (pozri časť 5.3)
- Fenytoín: cytotoxické látky môžu znižovať vstrebávanie fenytoínu, a tým viesť k zhoršeniu kŕčovitých záchvatov. Dexrazoxán sa neodporúča v kombinácii s fenytoínom.

Súbežné podávanie, ktoré sa musí starostlivo zvážiť:

Cyklosporín, takrolimus: Nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferatívneho ochorenia.

Interakcie časté u všetkých cytotoxických liečiv:

- Vzhľadom na zvýšené trombotické riziko u pacientov s malígnymi ochoreniami je častá liečba antikoagulanciami. Pacientov liečených antikoagulanciami je potrebné častejšie monitorovať, pretože cytotoxické látky môžu interagovať s perorálnymi antikoagulanciami.
- Dexrazoxán môže byť aditívny k toxicite vyvolanej chemoterapeutickým cyklom, počas ktorého došlo k nehode, čo si vyžaduje pozorné sledovanie hematologických parametrov (pozri časť 4.4)

Interakcie špecifické pre dexrazoxán:

Pri testovaní na piatich hlavných izoenzýmoch cytochrómu P450 CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 dexrazoxán neinhiboval žiadny z nich.

Súčasné podávanie doxorubicínu (50 až 60 mg/m²) alebo epirubicínu (60 až 100 mg/m²) významne neovplyvnilo farmakokinetiku dexrazoxánu. V štúdiách dexrazoxán neovplyvnil farmakokinetiku doxorubicínu. Štúdie poskytujú limitované dôkazy o tom, že v prípade podania dexrazoxánu pred epirubicínom môže byť klírens epirubicínu zvýšený. Táto interakcia sa vyskytla pri vysokých dávkach epirubicínu (120-135 mg/m²). V týchto štúdiách bol dexrazoxán podávaný pred podaním antracyklínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Keďže dexrazoxán vykazuje mutagénnu aktivitu a používa sa s antracyklínmi, o ktorých je známe, že majú cytotoxické, mutagénne a embryotoxické vlastnosti, odporúča sa, aby sexuálne aktívni muži a ženy vo fertilnom veku nespodili dieťa/neotehotneli a je nutné, aby používali počas liečby a do 6 mesiacov po ukončení liečby účinný spôsob antikoncepcie. Ak ženy otehotnejú, musia ihneď informovať svojho lekára (pozri časť 4.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití dexrazoxánu u gravidných žien. Dexrazoxán môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva tehotným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Dexrazoxán sa nesmie podať tehotným ženám, kým to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Laktácia

Nie je známe, či sa dexrazoxán vylučuje do mlieka u ľudí. Vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí vystavených dexrazoxánu je dojčenie počas liečby liekom Savene kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Zo štúdií na zvieratách je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov o vplyve na fertilitu, no pozorovali sa zmeny semenníkov potkanov a králikov po opakovanom podávaní (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V štúdií Savene TT01 a TT02 (pozri časť 4.8) sa hlásili u niekoľkých zaradených pacientov závraty, ospalosť a synkopa. Dexrazoxán má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Niekoľko publikovaných štúdií zahrňujúcich vyše 1 000 pacientov preukázalo uniformný model nežiaducich reakcií závislých od dávky. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú: nevoľnosť/vracanie, útlm kostnej drene (neutropénia, trombocytopenia), reakcie v mieste podania injekcie, hnačka, stomatitída a zvýšenie hepatálnych transamináz (ALT/AST). Všetky nežiaduce reakcie boli rýchlo reverzibilné.

Nasledujúce informácie sa zakladajú na dvoch klinických štúdiách TT01 a TT02, v ktorých bol Savene podávaný pacientom s extravazáciou s prebiehajúcimi cyklami chemoterapie.

Nežiaduce reakcie boli typické pre štandardné chemoterapeutiká, ako aj pre dexrazoxán: nevoľnosť/vracanie u približne tretiny pacientov, neutropénia a trombocytopenia približne u polovice pacientov, zriedkavejší bol vzostup koncentrácie pečeneých enzýmov (ALT/AST). Nežiaduce reakcie pozorované v oboch klinických štúdiách sú uvedené nižšie.

Incidencia nežiaducich reakcií (MedDRA) v štúdiách TT01 a TT02 (n=80 pacientov)

(Upozornenie: počty pri poruchách krvi a lymfatického systému sú uvedené v samostatnej tabuľke laboratórnych vyšetrení.)

Hlásené nežiaduce reakcie sú zoradené podľa nasledujúcich frekvencií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

| Triedy orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|-----------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Infekcie a nákazy | Veľmi časté | Pooperačná infekcia |
| | Časté | Infekcia |
| | | Neutropenická infekcia |
| Poruchy imunitného systému | Neznáme | Anafylaktické reakcie |
| | Neznáme | Precitlivenosť |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Časté | Zníženie chuti do jedla |
| Poruchy nervového systému | Časté | Závraty |
| | | Strata zmyslového vnímania |
| | | Synkopa |
| | | Tras |

| Triedy orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|--|-------------------|-------------------------------------|
| Poruchy ciev | Časté | Flebitída |
| | | Povrchová tromboflebitída |
| | | Venózna trombóza končatín |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Časté | Dyspnoe |
| | | Pneumónia |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Nevoľnosť |
| | Časté | Vracanie |
| | | Hnačka |
| | | Stomatitída |
| | | Sucho v ústach |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | Alopécia |
| | | Pruritus |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Časté | Myalgia |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Časté | Vaginálne krvácanie |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Bolesť v mieste podania injekcie |
| | Časté | Pyrexia |
| | | Flebitída v mieste podania injekcie |
| | | Erytém v mieste podania injekcie |
| | | Únava |
| | | Indurácia v mieste podania injekcie |
| | | Opuch v mieste podania injekcie |
| | | Periférny edém |
| Ospalosť | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | Zníženie telesnej hmotnosti |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Časté | Komplikácie pri hojení rán |

Incidencia laboratórných abnormalít v štúdiách TT01 a TT02 (n=80 pacientov)

| Laboratórny test | Počet pacientov so zmenenými hodnotami | CTC stupeň 3-4 | |
|-------------------------|---|-----------------------|----------|
| | | N | % |
| Hemoglobín | 80 | 2 | 2,5 % |
| Biele krvinky | 80 | 36 | 45,0 % |
| Neutrofilý | 78 | 36 | 46,2 % |
| Krvné doštičky | 80 | 17 | 21,3 % |
| Sodík (Hypo) | 79 | 5 | 6,3 % |
| Draslík (Hypo) | 79 | 2 | 2,5 % |
| Draslík (Hyper) | 79 | 0 | 0,0 % |
| Alkalická fosfatáza | 77 | 0 | 0,0 % |
| Bilirubín | 77 | 1 | 1,3 % |
| AST | 57 | 2 | 3,5 % |
| ALT | 71 | 3 | 3,9 % |
| Kreatinín | 76 | 2 | 2,6 % |
| LDH | 78 | 0 | 0,0 % |
| Vápnik celkový (Hypo) | 28 | 2 | 7,1 % |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K prejavom a symptómom predávkovania patrí leukopénia, trombocytopénia, nevoľnosť, vracanie, hnačka, kožné reakcie a alopecia. Liečba musí byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na zníženie toxicity protinádorovej liečby, ATC kód: V03AF02

V literatúre sú popísané dve farmakodynamické vlastnosti dexrazoxánu:

1. prevencia antracyklínovej kardiotoxicity a
2. antineoplastický účinok.

Mechanizmus účinku

Dexrazoxán má dva hlavné mechanizmy účinku:

1. Chelácia železa prostredníctvom metabolitu s otvoreným kruhom, čím znižuje oxidatívny stres vyvolaný voľnými radikálmi železa spojený s antracyklínom indukovanou kardiotoxicitou.
2. Inhibícia topoizomerázy II.

Nie je známe, v akom rozsahu každý z týchto mechanizmov prispieva k ochrannému účinku proti poškodeniu tkaniva v dôsledku antracyklínovej extravazácie.

Schopnosť chelácie pravdepodobne vyvoláva tiež zvýšené vylučovanie železa a zinku v moči a znižuje koncentráciu vápnika v sére, tak ako je to popísané v niekoľkých štúdiách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický program týkajúci sa Savene (dexrazoxánu) zahŕňal dve otvorené, multicentrické štúdie s jedným ramenom. Hlavným cieľom týchto štúdií bolo zistiť účinnosť Savene podávaného intravenózne pri prevencii poškodenia tkaniva v dôsledku náhodnej extravazácie antracyklínu, a tým ochrániť pacienta pred rutinne používaným chirurgickým odstránením postihnutého tkaniva.

Z dôvodu zriedkavého výskytu týchto stavov sú na porovnanie k dispozícii len údaje z minulosti (chirurgický zákrok u 35-50 % prípadov v jednej krajine zo 100 % biopsiou potvrdených prípadov).

V oboch štúdiách bol dávkovací režim rovnaký. Liečba so Savene sa musela začať do 6 hodín po extravazácii a zopakovať po 24 a 48 hodinách. Prvá a druhá dávka bola 1 000 mg/m² a tretia dávka bola 500 mg/m².

Podmienkou zaradenia do časti tejto štúdie na účinnosť bolo potvrdenie antracyklínovej extravazácie fluorescenčnou mikroskopiou jednej alebo viacerých biopsií.

Zo študijných dôvodov do vyhodnotenia účinnosti neboli zaradení pacienti s extravazáciou spôsobenou centrálnym venóznym katétrom (CVAD).

Pacienti s neutrópeniou a trombocytopéniou > CTC 1. stupňa (Common Toxicity Criteria) neboli zaradení do týchto klinických štúdií.

Do štúdie **TT01** bolo zaradených 23 pacientov, ktorí boli liečení liekom Savene. Účinnosť a bezpečnosť bola vyhodnotená u 18 pacientov, u zvyšných 5 pacientov bola vyhodnotená len cytotoxicita. U žiadneho pacienta nebol potrebný chirurgický zákrok.

Do štúdie **TT02** bolo zaradených 57 pacientov, ktorým bola podaná prvá dávka lieku Savene. Účinnosť bola vyhodnotená u 36 pacientov. Iba u jedného z 36 pacientov bol potrebný chirurgický zákrok.

V oboch štúdiách bol pacientom podávaný antracyklín. Najčastejšie podávaným antracyklínom bol epirubicín (56 % pacientov).

V oboch štúdiách liečba dexrazoxánom u väčšiny pacientov zabránila tvorbe nekrózy, u väčšiny pacientov umožnila pokračovanie v liečbe nádorového ochorenia podľa rozvrhu (70,4%) znížil sa výskyt komplikácií (bol pozorovaný len nízky počet strednodobých komplikácií).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Savene sa musí podávať len intravenózne.

Distribúcia

Údaje z literatúry naznačujú, že kinetika dexrazoxánu v sére po intravenóznom podaní sa správa podľa otvoreného dvojkompartimentového modelu nezávislého od rozvrhu a dávky. Zjavné distribučné objemy sú 0,13–1,3 l/kg (medián 0,49 l/kg). Distribučný objem nezávisí od dávky. Plochy pod krivkou (AUC) sú úmerné k dávke. Distribúcia v tkanivách je rýchla, s najvyššími hladinami nezmenenej materskej zlúčeniny a hydrolyzovaného produktu objavujúcich sa v pečeni a obličkách. Približne 2 % dexrazoxánu sa viažu na proteíny.

Biotransformácia

Dexrazoxán podlieha intracelulárnej hydrolyze, pri ktorej najprv vzniknú dva intermediáty s jedným otvoreným kruhom (B a C) a následne forma s dvomi otvorenými kruhmi (ADR-925), ktorá má štruktúru podobnú EDTA a je silným chelátorom železa a dvojmocných kationov, ako sú napr. kationy vápnika.

Eliminácia

Dexrazoxán vykazuje dvojfázovú kinetiku eliminácie. Počiatočný polčas eliminácie (alfa) je 0,18–1 h (medián 0,34 h) a terminálny polčas eliminácie je 1,9–9,1 h (medián 2,8 h). Celkovo sa močom vylúči 34 %–60 % nezmeneného dexrazoxánu. Systémový klírens nezávisí od dávky. Farmakokinetika metabolitov je odvodená z jednoduchej štúdie s piatimi pacientmi. Priemerný polčas eliminácie metabolitu B s jedným otvoreným kruhom je 0,9–3,9 h (n=5) a metabolitu C je 0,5–0,8 h (n=3). Polčas eliminácie metabolitu s dvoma otvorenými kruhmi ADR-925 nie sa v literatúre zatiaľ nenachádza. ADR-925 sa v priebehu 15 minút po infúzii 1500 mg/m² zvýši trojnásobne a zostáva relatívne konštantný na koncentračnom platô po dobu 4 hodín a následne sa jeho hladina zníži po 24 hodinách približne na polovicu.

In vitro štúdie dexrazoxánu na ľudských mikrozómoch ukázali vysokú stabilitu dexrazoxánu, čo naznačuje, že hlavný metabolizmus dexrazoxánu sprostredkovaný cytochrómom P450 je nepravdepodobný.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby urobili definitívne závery na intrinsic farmakokinetické faktory ako je vek, pohlavie, rasa a hmotnosť. Inter- a intraindividuálne farmakokinetické variability neboli systematicky študované. Na základe údajov získaných od obmedzeného počtu pacientov bol urobený odhad, že interindividuálna variabilita vypočítaná ako koeficient variácie (CV %) predstavuje približne 30 % hlavných farmakokinetických parametrov.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu (CLCR) >80 ml/min.) bola u pacientov so stredne závažným (CLCR 30 až 50 ml/min.) až závažným (CLCR <30 ml/min.)

poškodením obličiek expozícia dvojnásobne vyššia. Na základe modelu sa predpokladá, že ekvivalentná expozícia (AUC_{0-inf}) by sa mohla dosiahnuť, ak by sa u pacientov s hodnotou CLCR menšou ako 40 ml/min. znížila dávka o 50 % oproti kontrolným jedincom (CLCR >80 ml/min.) (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika u pacientov s extravazáciou

Klinické skúšanie TT04 bolo vykonané u 6 pacientiek podstupujúcich liečbu antracyklínovej extravazácie. Cieľom bolo preskúmať farmakokinetiku podávania dexrazoxánu v 3-dennom režime dávkovania a účinnosť dexrazoxánu u pacientiek s antracyklínovou extravazáciou. Hodnoty systémového klírensu v 1. dni (9,9 l/hod. \pm 3,1) a v 2. dni (11,1 l/hod. \pm 4,5) boli navzájom podobné a neodlišovali sa od hodnôt publikovaných v literatúre. Objem distribúcie dexrazoxánu počas rovnovážneho stavu bol v 1. dni $30,5 \text{ l} \pm 11,1$ a v 2. dni $35,8 \text{ l} \pm 19,7$. Polčas terminálnej eliminácie bol v priebehu 1. až 3. dňa konzistentný (2,1 – 2,2 hod.). Stredné hodnoty AUC_{0-24} v 1. a 2. dni boli navzájom porovnateľné, pričom v 3. dni bola hodnota AUC_{0-last} približne polovičná v porovnaní s prvými dvoma dňami, čo naznačuje, že farmakokinetické vlastnosti dexrazoxánu sú závislé od dávky. Celkové rozsahy a stredná hodnota AUC_{0-24} medzi jednotlivými dňami boli veľmi podobné. Nezdá sa, že by dochádzalo k významnej akumulácii dexrazoxánu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní dexrazoxánu preukázali, že primárnymi cieľovými orgánmi sú tkanivá s rýchlym bunkovým delením: kostná dreň, lymfoidné tkanivo, semenníky a tráviaci trakt. Preto sa často vyskytuje myelosupresia. Zreteľné účinky boli väčšie pri dlhodobom podávaní než pri akútnom podaní. Toxicita v kombinácii s doxorubicínom bola aditívna a nie synergická. Dexrazoxán má mutagénne účinky. Karcinogénny potenciál dexrazoxánu sa neštudoval, avšak hlásilo sa, že dlhodobé podávanie razoxánu (racemickej zmesi dexrazoxánu a levrazoxánu) sa spájalo s rozvojom zhubných nádorov u myší (lymfoidné neoplázie) a u potkanov (karcinómy maternice). Oba tieto účinky sa dajú očakávať pri tejto skupine zlúčenín.

Zo štúdií na zvieratách je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov o vplyve na fertilitu, no pozorovali sa zmeny semenníkov potkanov a králikov po opakovanom podávaní.

Príbuzné liečivo razoxán sa ukázalo byť embryotoxické u myší, potkanov a králikov a teratogénne u myší a potkanov.

Keď sa myši s experimentálnou extravazáciou daunorubicínu liečili systémovo podaným dexrazoxánom v kombinácii s topickou liečbou DMSO na daunorubicínom postihnutú kožu, v 67 % sa vytvorili malé kožné rany, zatiaľ čo terapia samotným dexrazoxánom u inej skupine myší úplne zabránila tvorbe daunorubicínom vyvolanej kožnej nekrózy. Z tohto dôvodu sa DMSO nesmie používať u pacientov, ktorým bol v rámci liečby antracyklínovej extravazácie podaný dexrazoxán.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Liekovka s práškom
žiadne

Fľaška s rozpúšťadlom:
chlorid sodný
chlorid draselný
chlorid horečnatý, hexahydrát
octan sodný, trihydrát
glukonát sodný
hydroxid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok a rozpúšťadlo:

3 roky.

Po rekonštitúcii a nariedení:

Bola dokázaná chemická a fyzikálna stabilita po nariedení počas 4 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 - 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa produkt musí použiť okamžite.

Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas a podmienky uschovania pred použitím zodpovedá používateľ a uschovanie nemá presiahnuť 4 hodiny pri 2 až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Injekčné liekovky a fľašky uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávaní po rekonštitúcii a zriedení lieku pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok Savene:

Sklenená injekčná liekovka typu I jantárového sfarbenia s gumenou zátkou vyrobenou z chlórbutylu a s vyklápacím viečkom.

Rozpúšťadlo Savene :

500 ml roztoku vo fľaške vyrobenej zo skla typu I (Ph. Eur.).

Veľkosti balenia:

Savene sa dodáva ako pohotovostné balenie obsahujúce 10 injekčných liekoviek s práškom Savene a 3 fľašky s 500 ml rozpúšťadla Savene, dodávané s 3 závesnými štítkami na fľašky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred infúziou sa prášok Savene musí rozpustiť v 25 ml rozpúšťadla Savene, čím sa získa roztok s koncentráciou 20 mg dexrazoxánu na ml. Koncentrát je svetložltý. Koncentrát sa potom musí ďalej zriediť zostávajúcim rozpúšťadlom Savene.

Pri rekonštitúcii a riedení je potrebná opatrnosť a osvojenie bežných postupov správneho zaobchádzania s cytotoxickými liekmi. S prípravkom nemajú manipulovať tehotné ženy. Na zabránenie kontaktu s pokožkou sa odporúča použitie rukavíc a ďalšieho ochranného odevu. Reakcie pokožky boli hlásené po kontakte s dexrazoxánom. V prípade kontaktu s pokožkou alebo sliznicami, postihnuté miesto okamžite a dôkladne opláchnite vodou.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/350/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. júla 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Podmienky podania periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a všetkých neskorších aktualizáciách a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABICA (SÚPRAVA 10 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK A 3 FĽAŠIEK S ROZPÚŠŤADLOM)

1. NÁZOV LIEKU

Savene 20 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát dexrazoxán

2. LIEČIVO

Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg dexrazoxánu (589 mg dexrazoxániumchloridu).
Po rozpustení v 25 ml rozpúšťadla Savene jeden mililiter koncentráту obsahuje 20 mg dexrazoxánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky v prášku Savene:

žiadne

Pomocné látky v rozpúšťadle Savene:

chlorid sodný
chlorid draselný
chlorid horečnatý, hexahydrát
octan sodný, trihydrát
glukonát sodný
hydroxid sodný
voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát
10 injekčných liekoviek s 500 mg dexrazoxánu
3 fľašky s 500 ml rozpúšťadla a 3 závesné štítky na fľašky

Pohotovostná súprava na liečbu antracyklínovej extravazácie.

5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a nariadení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Savene sa musí podávať pod dohľadom lekára skúseného v používaní cytotoxických látok.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Koncentrát a nariedený roztok sa môže po dobu 4 hodín uchovávať pri teplote 2-8 °C.

Injekčné liekovky a fľašky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Obsahuje cytostatiká.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/350/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

< PC: {číslo} [kód produktu]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]>

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(Y) PODANIA

Savene 20 mg/ml prášok na koncentrát
dexrazoxán
Na intravenózne použitie po rozpustení a nariedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

500 mg dexrazoxánu

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FEAŠKA S ROZPÚŠŤADLOM

1. NÁZOV LIEKU

Rozpúšťadlo pre Savene

2. LIEČIVÁ

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

chlorid sodný,
chlorid draselný,
chlorid horečnatý, hexahydrát,
octan sodný, trihydrát,
glukonát sodný,
hydroxid sodný,
voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Rozpúšťadlo 500 ml

5. SPÔSOB A CESTA(Y) PODANIA

Na intravenózne použitie po rozpustení koncentráту.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Po rozpustení koncentráту obsahuje cytotoxické látky.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po rozpustení uchovávajúce pri teplote 2–8 °C a použite do 4 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/06/350/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

< Neaplikovateľné.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

< Neaplikovateľné.>

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Savene 20 mg/ml prášok a rozpúšťadlo na infúzny koncentrát dexrazoxán

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Savene a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Savene
3. Ako používať Savene
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Savene
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Savene a na čo sa používa

Savene obsahuje liečivo dexrazoxán, ktoré pôsobí ako antidotum (protiliek) protinádorových liekov nazývaných antracyklíny.

Väčšina protinádorových liekov sa podáva intravenózne (do žily). Niekedy dôjde k nehode a liek sa podá infúziou mimo žilu a do okolitého tkaniva alebo presakuje zo žily do okolitého tkaniva. Táto príhoda sa nazýva extravazácia. Je to závažná komplikácia, pretože môže spôsobiť ťažké poškodenie tkaniva.

Savene sa používa na liečbu extravazácie antracyklínov u dospelých. Môže znížiť rozsah poškodenia tkaniva spôsobeného extravazáciou antracyklínu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Savene

Nepoužívajte Savene,

- ak ste alergický na dexrazoxán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak plánujete otehotnieť a nepoužívate primeranú antikoncepciu
- ak dojčíte
- ak ste boli očkovaní vakcínou proti žltej zimnici.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Savene, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- Savene sa môže podať len v prípade, ak máte extravazáciu spôsobenú chemoterapiou obsahujúcou antracyklíny.
- Počas liečby liekom Savene bude pravidelne kontrolovaná oblasť, kde došlo k extravázii a bude vám pravidelne odoberaná krv na kontrolu krvného obrazu.
- Ak trpíte problémami s pečeňou, bude vám lekár počas liečby kontrolovať funkciu pečene.
- Ak trpíte problémami s obličkami, bude vám lekár kontrolovať príznaky zmien vášho krvného obrazu.

Deti a dospievajúci

Savene sa nesmie podávať deťom mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Savene

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře.

Najmä ak užívate alebo budete užívať niektoré z nasledujúcich liekov:

- vakcíny — nesmiete sa dať zaočkovať vakcínou proti žltej horúčke a počas používania prípravku Savene sa neodporúča očkovanie vakcínami, ktoré obsahujú živé vírusové častice,
- liek nazývaný DMSO (krém na liečenie niektorých kožných ochorení),
- fenytoín, liek proti záchvatom (Savene môže znížiť účinnosť tohto lieku),
- antikoagulanciá (lieky na zriedenie krvi) (môže byť potrebné častejšie sledovať vašu krv),
- cyklosporín alebo takrolimus (obidve liečivá znižujú funkciu imunitného systému a používajú sa na prevenciu odmietnutia orgánu po jeho transplantácii),
- myelosupresívne lieky (znižujú tvorbu červených, bielych krviniek a krvných doštičiek).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Savene nesmiete používať, ak ste tehotná.

Ak sa liečite so Savene, nemôžete dojčiť.

Ak ste sexuálne aktívny, odporúča sa, aby ste používali počas liečby a 6 mesiacov po jej skončení účinný spôsob antikoncepcie na zabránenie počatia, či ste muž alebo žena.

(pozri časť 2 „Nepoužívajte Savene“).

O účinku Savene na plodnosť sú k dispozícii len obmedzené informácie – ak máte nejaké otázky, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U malého počtu pacientov liečených prípravkom Savene boli zaznamenané závraty, únava a náhle omdlievanie. Liečba liekom Savene môže mať len obmedzený vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Savene obsahuje draslík a sodík.

Rozpúšťadlo lieku Savene obsahuje 98 mg draslíka v jednej 500 ml fľaši, ktorý môže byť škodlivý pre pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka alebo pacientov, ktorí majú problémy s obličkami. Ak je u vás riziko zvýšenia hladín draslíka v krvi, váš lekár to bude sledovať.

Rozpúšťadlo lieku Savene tiež obsahuje 1,61 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednej 500 ml fľaši. To zodpovedá 81 % maximálneho odporúčaného denného príjmu sodíka pre dospelú osobu.

3. Ako používať Savene

Savene sa musí podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v protinádorovej liečbe.

Odporúčaná dávka

Dávka závisí od vašej výšky, hmotnosti a funkcie obličiek. Lekár vypočíta váš povrch tela v štvorcových metroch (m²), aby stanovil dávku, ktorá sa vám podá. Odporúčaná dávka pre dospelých (s normálnou funkciou obličiek) je:

1. deň: 1 000 mg/m²
2. deň: 1 000 mg/m²
3. deň: 500 mg/m²

Ak máte problémy s obličkami, lekár vám môže znížiť dávku.

Savene vám podajú infúziou do niektorej žily. Infúzia bude trvať 1-2 hodiny.

Frekvencia podávania

Infúziu budete dostávať raz denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní. Prvá infúzia sa podá čo najskôr a v priebehu prvých 6 hodín po extravazácii antracyklínového lieku. Infúziu lieku Savene vám podajú každý deň liečby v rovnakom čase.

Savene vám nebude znova podaný pri budúcom cykle liečby antracyklínom s výnimkou situácie, že by znovu došlo k extravazácii.

Ak použijete viac Savene, ako máte

Ak dostanete viac lieku Savene ako ste mali dostať, budú vás veľmi dôkladne sledovať so zvláštnym zameraním na krvný obraz, možné príznaky zo strany tráviaceho traktu, výskyt kožných reakcií a stratu vlasov.

Ak sa Savene dostane do kontaktu s pokožkou, zasiahnuté miesto sa má okamžite dôkladne umyť vodou.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť vážne a vyžadujú okamžitú lekársku pomoc.

Nasledujúce vážne vedľajšie účinky boli hlásené u pacientov počas liečby Savene (frekvencia nie je známa):

- alergické reakcie, príznaky zahŕňajúce svrbenie, vyrážku, opuch tváre alebo hrdla, sipot, dýchavičnosť alebo dýchacie problémy, zmeny vedomia, hypotenziu a náhle omdlievanie.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 pacienta z 10

- nevoľnosť
- reakcia v mieste vpichu (bolesť, sčervenanie, opuch alebo bolestivosť kože, stvrdnutie kože)
- zníženie počtu bielych krviniek a krvných doštičiek
- infekcia (povýkonová alebo iná)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 pacienta z 10

- zvracanie
- hnačka
- pocit únavy či ospalosti, závrat alebo náhle omdlievanie
- oslabenie niektorých zmyslov (zrak, čuch, sluch, hmat, chuť)
- horúčka
- zápal ciev v mieste podania liečby (flebitída)
- zápal ciev tesne pod kožou, často s malou krvnou zrazeninou
- krvná zrazenina v žile, väčšinou na ruke alebo nohe
- zápal v ústach
- sucho v ústach
- vypadávanie vlasov
- svrbenie (pruritus)
- strata hmotnosti, strata chuti do jedla
- bolesť svalov, tras (nekontrolovaný pohyb svalov)
- krvácanie z pošvy
- dýchacie problémy

- pneumónia (zápal pľúc)
- opuch rúk alebo nôh (edém)
- ranové komplikácie
- zmeny funkcie pečene (toto je možné vidieť vo výsledkoch testov)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Savene

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na krabici a obaloch liekovky s koncentrátom a liekovky s rozpúšťadlom po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 25 °C.

Liekovky s práškom a fľašky s rozpúšťadlom Savene uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Savene obsahuje

- Liečivo je dexrazoxán. Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mg dexrazoxánu vo forme 589 mg dexrazoxániumchloridu
- Ďalšie zložky sú: rozpúšťadlo, ktoré obsahuje chlorid sodný, chlorid draselný, hexahydrát chloridu horečnatého, trihydrát octanu sodného, glukonát sodný, hydroxid sodný a vodu na injekciu.

Ako vyzerá Savene a obsah pohotovostnej súpravy

Súprava Savene pozostáva z prášku Savene na koncentrát (biely až šedobiely prášok) a rozpúšťadla Savene. Jedna pohotovostná súprava obsahuje 10 injekčných liekoviek prášku Savene a 3 fľašky rozpúšťadla Savene dodávané s 3 závesnými štítkami na fľašky.

Koncentrácia dexrazoxánu po rekonštitúcii a nariedení s 25 ml rozpúšťadla Savene je 20 mg/ml.

Koncentrát je svetložltý.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v mesiac RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Návod na prípravu a použitie Savene 20 mg/ml prášku a rozpúšťadla na infúzny koncentrát

Je dôležité, aby ste si najprv prečítali celý obsah tohto návodu pre prípravou lieku Savene

1. ZLOŽENIE

Savene sa dodáva ako:

1. prášok Savene na koncentrát
2. rozpúšťadlo pre Savene.

Savene prášok sa musí pred podaním rekonštituovať (rozpustiť) v 25 ml rozpúšťadla, aby sa získal koncentrát, ktorý sa musí pred podaním ďalej nariediť v zostávajúcom množstve rozpúšťadla Savene.

2. ODPORÚČANIA PRE BEZPEČNÚ MANIPULÁCIU

Savene je protinádorová látka, preto je nutné dodržiavať zvyčajné postupy správneho zaobchádzania liviácie s protinádorovými liekmi, najmä:

- Zamestnanci majú byť zaškolení v rekonštitúcii tohto lieku
- Gravidné pracovníčky musia byť vylúčené z práce s týmto liekom.
- Pracovníci, ktorí manipulujú s týmto liekom počas rekonštitúcie, musia nosiť ochranný odev vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- V prípade náhodného kontaktu s pokožkou alebo očami je potrebné postihnuté miesto okamžite ošetriť dôkladným opláchnutím väčším množstvom vody.

3. PRÍPRAVA NA INTRAVENÓZNE PODANIE

3.1 Rekonštitúcia prášku Savene pre prípravu koncentrátu

- 3.1.1 Pomocou injekčnej striekačky s ihlou nasajte asepticky 25 ml rozpúšťadla z fľašky s rozpúšťadlom Savene.
- 3.1.2 Celý obsah injekčnej striekačky injikujte do injekčnej liekovky obsahujúcej prášok Savene.
- 3.1.3 Odložte injekčnú striekačku s ihlou a liekovku premiešajte ručne opakovaným obrácaním, kým sa prášok úplne nerozpustí. Nepretrepávajte.
- 3.1.4 Nechajte injekčnú liekovku s koncentrátom stáť 5 minút pri izbovej teplote a skontrolujte, či je roztok homogénny a číry. Koncentrát je svetložltej farby. Koncentrát obsahuje 20 mg dexrazoxánu v jednom mililitri a má sa okamžite použiť na ďalšie nariedenie. Neobsahuje žiadny antibakteriálny konzervačný prostriedok.
- 3.1.5. Otvorenú fľašku s rozpúšťadlom udržiajte a uchovávajte v aseptických podmienkach, pretože je aj naďalej potrebná pre nariedenie koncentrátu.

3.2 Riedenie koncentrátu

- 3.2.1 Na získanie požadovanej dávky pre pacienta môžu byť potrebné až štyri injekčné liekovky obsahujúce koncentrát Savene. Na základe požadovanej dávky pre pacienta vyjadrenej v mg odoberte aseptickým spôsobom príslušný objem obsahujúci 20 mg dexrazoxánu v jednom ml z príslušného počtu injekčných liekoviek s koncentrátom. Použite injekčnú striekačku so stupnicou a nasadenou ihlou.
- 3.2.2 Injikujte požadované množstvo roztoku späť do otvorenej fľašky s rozpúšťadlom Savene (pozri bod 3.1.5). Roztok sa nesmie miešať s inými liekmi.
- 3.2.3 Premiešajte roztok jemným pretrepávaním infúznej fľaše.
- 3.2.4 Savene podajte asepticky ako infúziu trvajúcu 1–2 hodiny pri izbovej teplote a za normálnych svetelných podmienok.

3.2.5 Rovnako ako u všetkých parenterálnych liekov, aj koncentrát a infúzny roztok Savene musia pred podaním prejsť vizuálnou kontrolou na výskyt čiaščiek a zmeny zafarbenia. Roztoky obsahujúce zrazeninu musia byť zlikvidované.

4. UCHOVÁVANIE

4.1 Pred rekonštitúciou a nariedením:

- Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.
- Liekovky s práškom a fľašky s rozpúšťadlom Savene uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

4.2 Po rekonštitúcii a nariedení:

- Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a nariedení v rozpúšťadle bola dokázaná počas 4 hodín pri uchovávaní pri teplote 2 – 8 °C.
- Liek sa musí použiť ihneď, aby sa predišlo možnej kontaminácii lieku mikróbmi.
- Ak sa liek nepoužije okamžite, má sa uchovávať pri teplote 2 až 8 °C (v chladničke) a nie dlhšie ako 4 hodiny.

5. LIKVIDÁCIA

Všetky predmety použité pri príprave, podávaní alebo čistení, vrátane rukavíc ako aj tekutý odpad musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.