LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Savene 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 500 mg deksrasoksaani (589 mg deksrasoksaanvesinikkloriidina).
Pärast lahustamist 25 ml Savene lahustiga sisaldab iga ml 20 mg deksrasoksaani.

Teadaolevate mõjudega abiained:
Lahusti pudel:
Kaalium 98 mg/500 ml ehk 5,0 mmol/l
Naatrium 1,61 g/500 ml ehk 140 mmol/l

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti.

Pulbriga viaal:
Valge või tuhmvalge lüofilisaat.

Lahusti pudel:
Selge isotooniline lahus (295 mOsml/l, pH u 7,4).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Savene on näidustatud täiskasvanutele antratsükliini ekstravasatsiooni raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Savene't tuleb manustada arsti järelevalve all, kellel on vähivastaste meditsiinitoodete kasutamise kogemus.

Annustamine
Manustada tuleb üks kord päevas kolmel järjestikusel päeval.
Soovitatav annus on:

Esimene päev: 1000 mg/m^2
Teine päev: 1000 mg/m^2
Kolmas päev: 500 mg/m^2

Esimest infusiooni tuleb alustada niipea kui võimalik esimese kuue tunni jooksul pärast ekstravasatsiooni tekkimist. Teine ja kolmas ravipäev peavad algama samal kellaajal (+/- 3 tundi) kui esimene päev.

Patsientidel kehapindalaga üle 2 m^2 ei tohi ühekordne annus ületada 2000 mg.

Neerukahjustused
Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 40 ml/min) patsientidel tuleb Savene annust vähendada 50% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustused
Deksrasoksaani ei ole uuritud maksafunktsiooni häirega patsientidel, mistõttu ei soovitata selle kasutamist nendel patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakad
Eakatel ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust hinnatud ja deksrasoksaani kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

Lapsed
Savene ohutust ja efektiivsust lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud ja selle kohta puuduvad andmed.

Manustamisviis
Intravenoosseks kasutamiseks pärast kasutamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Näidustatud annus tuleb manustada 1–2 tundi kestva intravenoosse infusiooni teel suurde veeni jäsemel või muus piirkonnas, kus ei esine ekstravasatsiooni. Jahutavad protseduurid (nt jääkotid) peavad olema sellest piirkonnast eemaldatud vähemalt 15 minutit enne Savene manustamist, et tagada piisav verevarustus.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Samaaegne vaktsineerimine kollapalaviku vaktsiiniga (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pidev jälgimine
Paikne uuring tuleb teha regulaarselt pärast ravi kuni ekstravasatsiooni lahenemiseni.

Kui esineb ekstravasatsiooni kahtlus, mis on tekkinud muude sama veenitee kaudu manustatud ravimite (nt vinkristiini, mitomütsiini ja vinorelbiini), mitte antratsükliinide manustamise tagajärjel, ei ole Savene efektiivne nendest ravimitest tingitud toimete korral.

Kuna Savene't manustatakse patsientidele, kes saavad tsütotoksilist antratsükliini lisandub selle tsütotoksiline potentsiaal (eriti mis põhjustab pöörduvat hematoloogilist toksilisust, mis on enim väljendunud päevadel 11...12) seetõttu muu manustatud kemoteraapia omale. Seetõttu on vajalik regulaarne hematoloogiline jälgimine.

Maksa- ja neerufunktsiooni jälgimine
Kuna tekkida võivad maksafunktsiooni häired (maksaensüümide aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse suurenemine) (eriti pärast 1000 mg/m^2 ületavate deksrasoksaani annuste manustamist), soovitatakse teadaoleva maksafunktsiooni häirega patsientidele enne iga deksrasoksaani manustamist teha rutiinsed maksafunktsiooni testid (vt lõik 4.2).

Kuna neerufunktsiooni häirete korral võib aeglustuda deksrasoksaani eritumine, tuleb neerufunktsiooni häirega patsiente jälgida hematoloogilise toksilisuse nähtude suhtes (annustamise soovitusi mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 40 ml/min) vt lõik 4.2).

Anafülaktiline reaktsioon
Deksrasoksaani ja antratsükliinidega ravitud patsientidel on täheldatud anafülaktilist reaktsiooni, kaasa arvatud angioödeem, nahareaktsioonid, bronhospasm, hingamispuudulikkus, hüpotensioon ja

teadvusekaotus (vt lõik 4.8). Enne manustamist tuleb hoolikalt hinnata allergia varasemat esinemist deksrasoksaani suhtes (vt lõik 4.3).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel
Kuna deksrasoksaanil on mutageenne toime ja seda kasutatakse koos antratsükliinidega, millel on teadaolevalt tsütotoksilised, mutageensed ja embrüotoksilised omadused, tuleb seksuaalselt aktiivsetel meestel ja rasestumisvõimelistel naistel soovitada vältida lapse eostamist / rasestumist ja mõlemad peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi. Naised peavad rasestumisest teavitama otsekohe arsti (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Kaaliumi ja naatriumi sisaldus
Savene lahusti sisaldab 98 mg kaaliumit 500 ml pudeli kohta. Sellega tuleb arvestada neerude alatalitlusega patsientide ja kontrollitud kaaliumi dieediga patsientide puhul. Hüperkaleemia riskiga patsientidel hoolega jälgida plasma kaaliumisisaldust.
Savene lahusti sisaldab 1,61 g naatriumi ühes 500 ml pudeli kohta, mis on võrdne 81%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud:
Kollapalaviku vaktsiin: Surmaga lõppeva generaliseerunud reaktsiooni risk (vt lõik 4.3).

Samaaegne manustamine ei ole soovitatav:
- Muud nõrgestatud elusvaktsiinid: süsteemse, võimalikult surmaga lõppeva reaktsiooni risk. See risk on suurenenud isikutel, kellel juba esineb põhihaigusest või samaaegsest kemoteraapiast tingitud immunosupressioon. Inaktiveeritud vaktsiini kasutamine, kus see on olemas (poliomüeliit).
- Dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ei tohi kasutada patsientidel, kellele manustatakse deksrasoksaani antratsükliinist tingitud ekstravasatsiooni raviks (vt lõik 5.3).
- Fenütoiin: tsütotoksilised ravimid võivad vähendada fenütoiini imendumist, mille tagajärjel suureneb krampide esinemissagedus. Deksrasoksaani ei soovitata kasutada koos fenütoiiniga.

Samaaegset kasutamist tuleb hoolikalt kaaluda:
Tsüklosporiin, takroliimus: Liigne immunosupressioon koos lümfoproliferatiivse haiguse riskiga.

Kõigile tsütotoksilistele ravimitele iseloomulikud koostoimed:
- Tromboosiohu suurenemise tõttu kasutatakse pahaloomuliste kasvajatega patsientidel sageli antikoagulantravi. Antikoagulantravi saavad patsiendid vajavad sagedasemat jälgimist, sest tsütotoksilistel ravimitel võib olla koostoimeid suukaudsete antikoagulantidega.
- Deksrasoksaan võib suurendada toksilisust, mis on tingitud kemoteraapia tsüklist, mille käigus ekstravasatsioon tekkis, vajades hematoloogiliste näitajate hoolikat jälgimist (vt lõik 4.4).

Deksrasoksaanile spetsiifiline koostoime:
Kui uuriti viit põhilist tsütokroom P450 isoensüümi: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4, ei inhibeerinud deksrasoksaan ühtegi neist.

Doksorubitsiini (50 kuni 60 mg/m^2) või epirubitsiini (60 kuni 100 mg/m^2) samaaegne manustamine ei mõjutanud oluliselt deksrasoksaani farmakokineetikat. Uuringud näitasid, et deksrasoksaan ei mõjutanud doksorubitsiini farmakokineetikat. Uuringutest nähtub vähe tõendeid epirubitsiini kliirens võimaliku suurenemise kohta deksrasoksaani eelmanustamisel, seda esines epirubitsiini suurte annuste (120...135 mg/m^2) korral. Nendes uuringutes manustati deksrasoksaani enne antratsükliini.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel
Kuna deksrasoksaanil on mutageenne toime ja seda kasutatakse koos antratsükliinidega, millel on teadaolevalt tsütotoksilised, mutageensed ja embrüotoksilised omadused, tuleb seksuaalselt aktiivsetel

meestel ja rasestumisvõimelistel naistel soovitada vältida lapse eostamist / rasestumist ja mõlemad peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi. Naised peavad rasestumisest teavitama otsekohe arsti (vt lõik 4.3).

Rasedus
Deksrasoksaani kasutamise kohta raseduse ajal ei ole andmeid. Raseduse ajal kasutatuna võib deksrasoksaanil olla kahjulik toime lootele. Loomuuringud on näidanud, et esineb reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Deksrasoksaani ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine
Ei ole teada, kas deksrasoksaan eritub rinnapiima. Tõsiste kõrvaltoimete tekkevõimaluse tõttu deksrasoksaaniga kokku puutunud imetatavatel lastel on Savene-ravi ajal imetamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus
Uuringutest loomadega on vähe andmeid fertiilsuse kohta, kuid pärast korduvat manustamist täheldati rottidel ja küülikutel testikulaarseid muutusi (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõned patsiendid, kes osalesid Savene uuringutes TT01 ja TT02 (vt lõik 4.8) on teatanud pearinglusest, unisusest ja minestusest. Deksrasoksaan omab vähest toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Publitseeritud andmed enam kui 1000 patsiendi kohta on näidanud ühesuguseid annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus/oksendamine, luuüdi supressioon (neutropeenia, trombotsütopeenia), punktsioonikoha reaktsioonid, kõhulahtisus, stomatiit ja suurenenud maksatransaminaas (ALAT/ASAT). Kõik kõrvaltoimed on olnud kiiresti pöörduvad.

Järgnevad andmed baseeruvad kahel kliinilisel uuringul, TT01 ja TT02, kus Savene't manustati ekstravasatsiooniga patsientidele, kes said juba ravi kemoterapeutikumidega.

Kõrvaltoimed on sellised, mida täheldatakse tüüpiliselt standardse kemoteraapia ja ka deksrasoksaani puhul: Iiveldus/oksendamine tekkis umbes ühel kolmandikul patsientidest, neutropeenia ja trombotsütopeenia umbes pooltel patsientidel, harvem esines maksaensüümide (ALAT/ASAT) aktiivsuse suurenemist.
Järgnevalt on loetletud kahes uuringus täheldatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete esinemissagedus (MedDRA) uuringutes TT01 ja TT02 (n=80 patsienti). (Pöörake tähelepanu sellele, et vere ja lümfisüsteemi häirete arv on toodud eraldi laboratoorsete analüüside tabelis)
Kirjeldatud kõrvaltoimed on loetletud vastavalt järgnevale sagedusskaalale:

Väga sage (≥1/10)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)
Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)
Väga harv (<1/10 000)

Organsüsteemi klassid (SOC)	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Operatsioonijärgne infektsioon
	Sage	Infektsioon
		Neutropeeniline infektsioon
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid
	Teadmata	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Söögiisu vähenemine
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
		Tundlikkuse kaotus
		Minestus
		Treemor
Vaskulaarsed häired	Sage	Flebiit
		Pindmine tromboflebiit
		Jäseme veenitromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Hingeldus
		Kopsupõletik
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Oksendamine
		Kõhulahtisus
		Stomatiit
		Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Alopeetsia
		Sügelus
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasevalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Tupeverejooks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekoha valu
	Sage	Palavik
		Veenipõletik süstekohas
		Süstekoha punetus
		Väsimus
		Süstekoha induratsioon
		Süstekoha turse
		Perifeersed tursed
		Somnolentsus
Uuringud	Sage	Kehakaalu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Haavakomplikatsioon

Laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus uuringutes TT01 ja TT02 (n=80 patsienti)

Laboratoorne analüüs	Patsientide arv, kellele analüüs tehti	CTC raskusaste 3-4	
		N	%
Hemoglobiin	80	2	2,5%
Valgevereliblede arv (WBC)	80	36	45,0%
Neutrofiilid	78	36	46,2%
Trombotsüüdid	80	17	21,3%
Naatrium (hüpo)	79	5	6,3%
Kaalium (hüpo)	79	2	2,5%
Kaalium (hüper)	79	0	0,0%
Alkaalne fosfataas	77	0	0,0%
Bilirubiin	77	1	1,3%

Laboratoorne analüüs	Patsientide arv, kellele analüüs tehti	CTC raskusaste 3-4	
		N	%
ASAT	57	2	3,5%
ALAT	71	3	3,9%
Kreatiniin	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Üldkaltsium (hüpo)	28	2	7,1%

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähtudeks ja sümptomiteks on tõenäoliselt leukopeenia, trombotsütopeenia, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, nahareaktsioonid ja alopeetsia. Ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastase ravi toksilise toime vastased ained, ATC-kood: V03AF02

Kirjanduses on kirjeldatud deksrasoksaani kahte farmakodünaamilist omadust:
1. Antratsükliini kardiotoksilisuse vältimine ja
2. Antineoplastiline toime

Toimemehhanism
Deksrasoksaanil on kaks põhilist toimemehhanismi:
1. Raua kelaatimine, eriti selle avatud tsükliga metaboliidi kaudu, mis vähendab rauast sõltuvatest vabadest radikaalidest tingitud oksüdatiivset stressi, mis põhjustab antratsükliini kardiotoksilisust.
2. Topoisomeraas II inhibeerimine.

Ei ole teada, mil määral osaleb kumbki mehhanism ravimi kudede hävinemist ennetavas toimes pärast antratsükliini ekstravasatsiooni.

Kelaativ toime on arvatavasti seotud ka raua ja tsingi suurenenud eritumisega uriini kaudu ning seerumi kaltsiumisisalduse vähenemisega, mida on kirjeldatud üksikutes uuringutes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Savene (deksrasoksaani) kliiniline programm sisaldas kahte avatud, ühe grupiga mitmekeskuselist uuringut.

Mõlema uuringu üldine eesmärk oli hinnata veenisiseselt manustatud Savene efektiivsust antratsükliini ekstravasatsioonist tingitud koekahjustuse vältimisel ning hoida seeläbi ära rutiinselt kasutatav kahjustatud koe kirurgiline ekstsisioon.

Seisundi harukordsuse tõttu sai võrdluseks kasutada ainult ajaloolisi andmeid (kirurgilise ekstsisiooni sagedus 35...50%, ühes riigis 100% biopsiaga kinnitatud juhtudel).

Mõlemas uuringus kasutati sama annustamisskeemi. Ravi Savene'ga tuli alustada 6 tunni jooksul pärast ekstravasatsiooni tekkimist ning seda korrati 24 ja 48 tunni möödudes. Esimese ja teise annuse suurus oli 1000 mg/m^2 ja kolmas annus oli 500 mg/m^2.

Uuringu efektiivsuse hindamise ossa lülitamise eeltingimus oli, et antratsükliini ekstravasatsioon on tõestatud ühe või enama biopsiapreparaadi fluorestsentsmikroskoopia uuringul.

Uuringu eesmärkidel ei kaasatud efektiivsuse hindamisse patsiente tsentraalse veeni kanüüliga (CVAD), kellel esines ekstravasatsioon.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud CTC >1 (sagedasemad kõrvaltoimete kriteeriumid). raskusastme neutropeenia ja trombotsütopeeniaga patsiente.

Uuringusse **TT01** lülitati 23 patsienti, kes said ravi Savene'ga. 18 patsienti uuriti efektiivsuse ja ohutuse suhtes ning ülejäänud viit patsienti uuriti ainult toksilisuse suhtes. Ükski neist patsientidest ei vajanud kirurgilist sekkumist.

Uuringusse **TT02** lülitati 57 patsienti, kellele manustati Savene esimene annus. 36 patsienti hinnati efektiivsus suhtes Ainult üks patsient 36-st vajas kirurgilist sekkumist.

Mõlemas uuringus olid kõik patsiendid saanud antratsükliini. Üldiselt oli kõige sagedamini manustatud antratsükliin epirubitsiin (56% patsientidest).

Mõlemas uuringus hoidis deksrasoksaanravi ära nekroosi tekke, võimaldas enamusel patsientidel (70,4%) jätkata vähiravi plaanipäraselt ning vähendas tüsistuste teket (täheldati vaid üksikuid ja kergeid pikaajalisi tüsistusi).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Savene't tuleb manustada ainult intravenoosselt.

Jaotumine
Kirjanduse andmed näitavad, et pärast veenisisest manustamist on deksrasoksaani kineetikale seerumis iseloomulik avatud kahefaasiline mudel, mis ei sõltu raviskeemist ega annusest. Jaotusruumala on 0,13...1,3 l/kg (keskmine 0,49 l/kg). Jaotusruumala ei sõltu annusest. AUC väärtused olid proportsionaalsed annusega. Kudedesse jaotumine on kiire, muutumatul kujul ja hüdrolüüsitud ravimi sisaldus on suurim maksas ja neerudes. Valkudega on seondunud umbes 2% deksrasoksaanist.

Biotransformatsioon
Deksrasoksaan hüdrolüüsitakse rakusiseselt kõigepealt kaheks ühe avatud tsükliga metaboliidiks (B ja C) ning seejärel kahe avatud tsükliga vormiks (ADR-925), mis on struktuurilt sarnane EDTA-ga ning tugev rauda ja kahevalentseid katioone (nt kaltsiumiioone) kelaativ aine.

Eritumine
Deksrasoksaani eliminatsiooni kineetika on kahefaasiline. Esialgne eliminatsiooni poolväärtusaeg (alfa) on 0,18...1 h (keskmine 0,34 h) ja terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,9...9,1 h (keskmine 2,8 h). 34–60% deksrasoksaanist eritub muutumatul kujul uriiniga. Süsteemne kliirens ei sõltu annusest. Metaboliitide farmakokineetika on saadud ühest viie patsiendi osalusega uuringust. Ühe avatud tsükliga metaboliidi B ja metaboliidi C keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt 0,9...3,9 h (n=5) ja 0,5...0,8 h (n=3). Kahe avatud tsükliga metaboliidi ADR-925 eliminatsiooni poolväärtusaega ei ole kirjanduses toodud. On kirjeldatud, et ADR-925 sisaldus suureneb kolm korda 15 min jooksul pärast 1500 mg/m^2 infusiooni, püsib 4 tundi suhteliselt konstantsel tasemel ning väheneb seejärel umbes poole võrra 24 tunni möödudes.

Deksrasoksaani *in vitro* uuringutes inimese mikrosoomidega on ilmnenud deksrasoksaani suur stabiilsus, mis näitab, et põhimetabolism tsütokroom P450 kaudu on ebatõenäoline.

Puuduvad piisavad andmed lõplike järelduste tegemiseks sisemiste farmakokineetiliste tegurite kohta, nagu vanus, sugu, rass ja kehakaal. Inter- ja intraindividuaalset farmakokineetilist varieeruvust ei ole süstemaatiliselt uuritud. Väikesel arvul patsientidel oli variatsiooni koefitsiendina (CV %)

kalkuleeritud interindividuaalne varieeruvus ligikaudu 30% põhiliste farmakokineetiliste näitajate osas.

Neerukahjustus
Võrreldes tervete uuritavatega (kreatiniini kliirens (CLCR) > 80 ml/min) oli mõõduka (CLCR 30 kuni 50 ml/min) kuni raske (CLCR < 30 ml/min) neerukahjustusega uuritavatel ekspositsioon kaks korda suurem. Mudelanalüüs näitas, et samaväärse ekspositsiooni ($AUC_{0\text{-}inf}$) võib saavutada uuritavatel, kellel CLCR on väiksem kui 40 ml/min võrreldes kontrolluuritavatega (CLCR > 80 ml/min), kui vähendada annust 50% võrra (vt lõik 4.2).

Ekstravasatsioonidega patsientide farmakokineetika
Kliiniline uuring TT04 viidi läbi 6 naispatsiendiga, keda raviti antratsükliini ekstravasatsioonide tõttu. Uuringu eesmärk oli vaadelda deksrasoksaani 3-päevase annustamisrežiimi farmakokineetikat ja ravimi efektiivsust antratsükliini ekstravasatsiooniga patsientidel. Süsteemne kliirens oli 1. (9,9 l/h ±3,1) ja 2. päeval (11,1 l/h ±4,5) sarnane ning ei erinenud teaduskirjanduses toodud väärtustest. 1. päeval oli deksrasoksaani tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala 30,5 l ±11,1 ja 2. päeval 35,8 l ±19,7. Terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli päevade 1...3 lõikes ühesugune (2,1-2,2 h). Keskmised $AUC_{0\text{-}24}$ väärtused 1. ja 2. päeval olid omavahel võrreldavad ning 3. päeva $AUC_{0\text{-}last}$ väärtus oli ligikaudu pool esimese kahe päeva omast, mis viitab, et deksrasoksaani farmakokineetika sõltub annusest. Üldised vahemikud ja $AUC_{0\text{-}24}$ keskmise väärtused päevade lõikes olid väga sarnased; ei leidu tõendeid, mis viitaksid deksrasoksaani olulisele kuhjumisele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud deksrasoksaaniga on näidanud, et esmased sihtorganid on koed, kus toimub rakkude kiire jagunemine: luuüdi, lümfoidkude, munandid ja seedetrakt. Seega esineb müelosupressiooni sageli. Toimed olid enam väljendunud pikaajalise kui lühiajalise manustamise puhul. Toksilisus doksorubitsiiniga kombineerimisel oli aditiivne ega olnud sünergistlik.
On tõestatud, et deksrasoksaanil on mutageenne toime. Deksrasoksaani kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud, kuid rasoksaani (deksrasoksaani ja levrasoksaani ratseemiline segu) pikaajalisel manustamisel on tõestust leidnud seos pahaloomuliste kasvajate tekkega hiirtel (lümfisüsteemi kasvajad) ja rottidel (emakakartsinoomid). Mõlemad toimed võivad tekkida selle rühma ravimite kasutamisel.

Uuringutest loomadega on vähe andmeid fertiilsuse kohta, kuid pärast korduvat manustamist täheldati rottidel ja küülikutel testikulaarseid muutusi.

Sarnane ühend rasoksaan oli embrüotoksiline hiirtel, rottidel ja küülikutel ning teratogeenne rottidel ja hiirtel.

Kui eksperimentaalse daunorubitsiini ekstravasatsiooniga hiiri raviti deksrasoksaaniga, millega samaaegselt manustati paikset DMSO-ravi daunorubitsiini poolt kahjustatud nahapiirkondadele, tekkisid 67% hiirtest väikesed nahahaavandid, samal ajal kui deksrasoksaanravi üksinda hoidis teises hiirte grupis täielikult ära daunorubitsiinist tingitud nahanekroosi tekke. Seega ei tohi dimetüülsulfoksiidi (DMSO) kasutada antratsükliini ekstravasatsiooni vältimiseks patsientidel, kellele on manustatud deksrasoksaani.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<u>Pulbriga viaal</u>
Puudub

Lahusti pudel
Naatriumkloriid
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Naatriumatsetaattrihüdraat
Naatriumglükonaat
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pulber ja lahusti:
3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist:
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C.
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.
Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ning võib säilitada kuni 4 tundi temperatuuril 2...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida viaale ja pudeleid välispakendis, valguse eest kaitstult.
Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Savene pulber:
Merevaiguvärvi, 36 ml, I tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist korgi ja äralükatava kaitsekorgiga.

Savene lahusti:
500 ml lahust pudelites, mis on valmistatud I tüüpi (Ph.Eur) klaasist.

Pakendi suurused:
Savene on saadaval esmaabikomplektis, mis sisaldab 10 viaali Savene pulbriga ja 3 pudelit Savene lahustit koos 3 riputusvahendiga.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks käsitlemiseks

Enne infusiooni tuleb Savene pulber lahustada 25 ml Savene lahustiga kontsentratsioonini 20 mg deksrasoksaani 1 ml kohta.
Kontsentraat on kergelt kollakas.

Kontsentraat tuleb seejärel täiendavalt lahjendada ülejäänud Savene lahustis.

Ettevaatlik peab olema manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel ning järgida tuleb tsütotoksiliste ravimite nõuetekohase käsitsemise protseduure. Rasedad naised ei tohi preparaati käsitseda. Soovitatav on kasutada kindaid ja kaitseriietust, et vältida kokkupuudet nahaga. Deksrasoksaaniga kokkupuute järgselt on teatatud nahareaktsioonidest. Pulbri või lahuse kokkupuutel naha või limaskestaga tuleb kohe pesta rohke veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/350/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. juuli 2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. juuli 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOMPLEKTIKARP (1 KOMPLEKT SISALDAB 10 PULBRIVIAALI JA 3 LAHUSTIGA PUDELIT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Savene 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
deksrasoksaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 500 mg deksrasoksaani (589 mg deksrasoksaanvesinikkloriid).
Pärast lahustamist 25 ml Savene lahustiga sisaldab 1 ml kontsentraati 20 mg deksrasoksaani.

3. ABIAINED

Savene pulbri abiained:
Puuduvad

Savene lahusti abiained:
Naatriumkloriid
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriidheksahüdraat
Naatriumatsetaattrihüdraat
Naatriumglükonaat
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
10 viaali 500 mg deksrasoksaaniga
3 pudelit 500 ml lahustiga ja 3 riputusvahendit

Esmaabikomplekt antratsükliini ekstravasatsiooni raviks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Kontsentraati ja lahjendatud lahust võib hoida 4 tundi temperatuuril 2...8°C.
Hoida viaale ja pudeleid välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Sisaldab tsütotoksilisi aineid.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/350/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN: >

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PULBRIVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Savene 20 mg/ml pulber kontsentraadina
deksrasoksaani
Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 mg deksrasoksaani

6. MUU

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

LAHUSTI PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Savene lahusti

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

Naatriumkloriid,
kaaliumkloriid,
magneesiumkloriidheksahüdraat,
naatriumatsetaattrihüdraat,
naatriumglükonaat,
naatriumhüdroksiid,
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

500 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne pärast kontsentraadi lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab pärast kontsentraadi lahjendamist tsütotoksikuid.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.
Kasutada 4 tunni jooksul pärast lahjendamist, kui hoitud temperatuuril 2–8 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/06/350/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Savene 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi pulber ja lahusti
Deksrasoksaan

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:
1. Mis ravim on Savene ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Savene kasutamist
3. Kuidas Savene't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5 Kuidas Savene't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Savene ja milleks seda kasutatakse

Savene sisaldab toimeainet deksrasoksaani, mis toimib vastumürgina vähivastastele ravimitele, mida nimetatakse antratsükliinideks.

Enamikke vähiravimeid manustatakse veenisiseselt. Mõnikord juhtub nii, et ravimit manustatakse kogemata veeni ümbritsevasse koesse või lekib ümbritsevasse koesse veenist. Seda nimetatakse ekstravasatsiooniks. See on tõsine tüsistus, kuna võib põhjustada tõsist koekahjustust.

Savenet kasutatakse täiskasvanutel antratsükliinidest tingitud ekstravasatsiooni raviks. See võib vähendada antratsükliinide ekstravasatsioonist põhjustatud kudede kahjustuse ulatust.

2. Mida on vaja teada enne Savene kasutamist

Ärge kasutage Savene't:
- Kui te olete deksrasoksaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- Kui te planeerite rasedust ja ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- Kui te toidate last rinnaga
- Kui teile manustatakse kollapalaviku vaktsiini

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Savene kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Savene't tohib manustada ainult juhul, kui ekstravasatsioon on tekkinud seoses antratsükliini sisaldava keemiaraviga.
- Ravi ajal Savene'ga jälgitakse regulaarselt ekstravasatsiooni piirkonda ning teile tehakse vereanalüüse, et kontrollida teie vererakkude arvu.
- Kui teil esinevad maksa häired, jälgib arst ravi ajal teie maksatalitlust.
- Kui teil esinevad neerude häired, jälgib arst teid veremuutuste tekke suhtes.

Lapsed ja noorukid
Savene't ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele.

Muud ravimid ja Savene
Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate või kavatsete kasutada mõnda järgmistest ravimitest:
- vaktsiinid: te ei tohi Savene't kasutada, kui te hakkate saama kollapalaviku vaktsiini, samuti ei ole soovitatav kasutada Savenet, kui te hakkate saama elusaid viiruse osakesi sisaldavat vaktsiini;
- toode nimega DMSO (kreem, mida kasutatakse teatud nahahaiguste raviks);
- fenütoiin, mida kasutatakse krambihoogude raviks (Savene võib vähendada selle ravimi efektiivsust);
- antikoagulandid (verevedeldajad) (vajalikuks võib osutuda teie vere sagedasem jälgimine);
- tsüklosporiin või takroliimus (mõlemad ravimid nõrgestavad organismi immuunsüsteemi ja neid kasutatakse organisiirdamise järgselt organi äratõuke takistamiseks);
- müelosupressiivsed ravimid (vähendavad punaste, valgete ja hüübimise eest vastutavate vererakkude hulka).

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
Savene't ei tohi kasutada raseduse ajal.
Savene-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.
Kui olete seksuaalselt aktiivne mees või naine, soovitatakse teil kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja kuus kuud pärast ravi (vt lõik 2 Ärge kasutage Savene't).
Savene mõjust viljakusele on vähe andmeid; kui teil on mure, rääkige sellest arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Mõned Savene'ga ravitud patsiendid on teavitanud pearinglusest, väsimusest ja ootamatust nõrkusehoost. Ravil on piiratud toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele.

Savene sisaldab kaaliumit ja naatriumit.
Savene lahusti sisaldab 98 mg kaaliumit 500 ml pudeli kohta, mis võib olla ohtlik inimestele, kellel on piiratud kaaliumi tarbimist või kel esinevad neerude häired. Juhul kui teie vere kaaliumitase võib tõusta, jälgib arst teid kaaliumitaseme suhtes.
Savene lahusti sisaldab 1,61 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 500 ml pudeli kohta. See on võrdne 81% -ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Savene't kasutada

Savene't antakse teile arsti järelevalve all, kellel on vähivastase ravi kogemus.

Soovitatav annus
Annus sõltub pikkusest, kehakaalust ja neerufunktsioonist. Arst arvutab teie kehapindala ruutmeetrites (m^2), et määrata kindlaks teile vajalik annus. Soovitatav annus täiskasvanule (normaalse neerufunktsiooniga) on:

Esimene päev: 1000 mg/m^2
Teine päev: 1000 mg/m^2
Kolmas päev: 500 mg/m^2

Teie arst võib teie annust vähendada, kui teil esineb neerude häireid.

Savene't manustatakse veeniinfusiooni teel. Infusioon kestab 1...2 tundi.

Manustamise sagedus
Te saate infusiooni üks kord päevas kolmel järjestikusel päeval. Esimese infusiooni saate te niipea kui võimalik ning esimese kuue tunni jooksul pärast antratsükliinist tingitud ekstravasatsiooni tekkimist.

Savene infusioon tuleb teostada igal ravipäeval samal ajal.
Savene't ei kasutata uuesti teie järgmisel antratsükliinitsüklil, v.a kui ekstravasatsioon esineb uuesti.

Kui te saate Savene't rohkem kui ette nähtud
Kui te saate Savene't rohkem kui ette nähtud, jälgitakse teid põhjalikult, pöörates erilist tähelepanu teie vererakkudele, võimalikele seedetrakti sümptomitele, nahareaktsioonidele ja juuste väljalangemisele.

Savene'i kokkupuutumisel nahaga tuleb mõjutatud nahapiirkonda kohe rohke veega loputada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked ning vajada kohest meditsiinilist tähelepanu.
Savene-ravi ajal on patsientidel registreeritud järgmist rasket kõrvaltoimet (sagedus teadmata):
- Allergilised reaktsioonid, mille sümptomiteks võivad olla sügelus (*pruritus*), lööve, näo/kõri turse, kähisev hingamine, õhupuudus või raskendatud hingamine, muutused teadvuse tasemes, vererõhu langus, järsk nõrkusehoog.

Kui teil esineb mõni ülal nimetatud sümptomitest, pöörduge otsekohe arsti poole.

Teised võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st
- Iiveldus
- Süstekoha reaktsioonid (valu süstekohas, punetav, tursunud, valulik või kõvastunud nahk)
- Vere valgeliblede ja vereliistakute arvu vähenemine.
- Infektsioon (operatsioonijärgsed või muud infektsioonid)

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Väsimus, unisus, pearinglus, järsk nõrkusehoog
- Mõne aistingu langus (nägemise, lõhna, kuulmise, puutetundlikkuse, maitse)
- Palavik
- Põletik veresoones, millesse manustatakse ravimit (veenipõletik)
- Nahaaluse veresoone põletik, sageli väikese trom biga
- Tromb veenis, tavaliselt käes või jalas
- Suu limaskesta põletik
- Suukuivus
- Juuste väljalangemine
- Sügelus (*pruritus*)
- Kehakaalu langus, isutus
- Lihasvalu, värisemine (tahtele allumatud liigutused lihastes)
- Tupeveritsus
- Raskendatud hingamine
- Pneumoonia (kopsuinfektsioon)
- Käte või jalgade turse (ödeem)
- Haava tüsistused
- Maksafunktsiooni muutused (neid võib näha analüüside tulemustes)

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Savene't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pulbriviaali sildil ja lahustipudeli sildil pärast „Kõlblik kuni:". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida pulbriviaalid ja lahustipudelid välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Savene sisaldab
- Toimeaine on deksrasoksaan. Üks viaal sisaldab 500 mg deksrasoksaani 589 mg deksrasoksaanvesinikkloriidina.
- Teine (teised) koostisosa(d) on lahusti, mis sisaldab naatriumkloriidi, kaaliumkloriidi, magneesiumkloriidheksahüdraati, naatriumatsetaattrihüdraati, naatriumglükonaati, naatriumhüdroksiidi ja süstevett.

Kuidas Savene välja näeb ja esmaabikomplekti sisu
Savene komplekt koosneb Savene kontsentraadipulbrist (valge või valkjas pulber) ja Savene lahustist. Üks esmaabikomplekt sisaldab 10 viaali Savene pulbrit ja 3 pudelit Savene lahustit 3 riputusvahendiga.

Deksrasoksaani kontsentratsioon pärast 25 ml Savene lahustiga lahustamist on 20 mg/ml. Kontsentraat on kergelt kollakas.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised, kuidas kasutada Savene 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit ja lahustit

Tähtis on enne Savene valmistamist läbi lugeda kogu kasutusjuhendi sisu.

1. RAVIMVORM

Savene on saadaval:
1. Savene pulber kontsentraadina
2. Savene lahusti

Enne manustamist tuleb kontsentraadi valmistamiseks Savene pulber lahustada 25 ml Savene lahustis, kontsentraati tuleb omakorda lahjendada ülejäänud Savene lahustis.

2. OHUTU KÄSITSEMISE SOOVITUS

Savene on vähivastane ravim, mille kasutamisel tuleb järgida vähivastaste ravimite õige käsitsemise ja hävitamise protseduure, nimelt:
- Personalile tuleb õpetada ravimi lahustamist
- Rasedad töötajad ei tohi seda ravimit käsitseda
- Personal, kes käsitseb seda ravimit lahustamise ajal, peab kandma kaitseriietust, sealhulgas maski, prille ja kindaid
- Ravimi juhuslikul kokkupuutel nahaga või silma sattumisel tuleb otsekohe loputada rohke veega

3. ETTEVALMISTUS RAVIMI VEENISISESEKS MANUSTAMISEKS

3.1 Savene pulbri lahustamine kontsentraadi valmistamiseks

3.1.1 Tõmmake nõelaga varustatud süstlasse aseptiliselt Savene lahusti pudelist 25 ml.

3.1.2 Süstige kogu süstla sisu Savene pulbrit sisaldavasse viaali.

3.1.3 Eemaldage süstal ja nõel ning pöörake viaali mitu korda üles-alla, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge loksutage.

3.1.4 Laske kontsentraadiga viaalil 5 minutit toatemperatuuril seista ja kontrollige, kas lahus on ühtlane ja selge. Kontsentraat on kergelt kollakas.
Kontsentraadi 1 ml sisaldab 20 mg deksrasoksaani ja seda tuleb kasutada täiendavaks lahjendamiseks. See ei sisalda antibakteriaalset säilitusainet.

3.1.5 Hoidke ja säilitage avatud lahusti pudelit antiseptilistes tingimustes, sest lahjendit on vaja kontsentraadi lahjendamiseks.

3.2 Kontsentraadi lahjendamine

3.2.1 Patsiendi jaoks vajaliku annuse saamiseks võib vaja olla kuni nelja Savene kontsentraadiga viaali. Tõmmake aseptiliselt süstlasse patsiendi jaoks vajalikule annusele (mg-des) vastav kogus, mille 1 ml sisaldab 20 mg deksrasoksaani, vajalikust arvust viaalidest. Kasutage gradueeritud süstalt, mis on varustatud nõelaga.

3.2.2 Süstige vajalik kogus tagasi avatud Savene lahusti pudelisse (vt punkt 3.1.5). Lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

3.2.3 Lahuse segamiseks loksutage õrnalt infusioonikotti.

3.2.4 Savene’t manustatakse aseptiliselt 1...2 tundi kestva infusiooni teel toatemperatuuril ja normaalse valguse tingimustes.

3.2.5 Nagu kõiki parenteraalselt manustatavaid preparaate, tuleb ka Savene kontsentraati ja infusioonilahust enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes. Sademega lahus tuleb minema visata.

4. SÄILITAMINE

4.1 Enne lahustamist ja lahjendamist:

- Hoida temperatuuril kuni 25ºC.
- Hoida pulbriviaalid ja lahusti pudelid välispakendis, valguse eest kaitstult.

4.2 Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

- Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast lahustamist ja edasist lahjendamist lahustis on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.
- Kui ravimit ei kasutata kohe, võib seda säilitada kuni 4 tundi temperatuuril 2...8 °C (külmikus).

5. HÄVITAMINE

Kõik ettevalmistamise, manustamise või puhastamise käigus kasutatud esemed (sealhulgas kindad) ning vedeljäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.