LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Savene 20 mg/ml kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg deksratsoksaania (589 mg deksratsoksaanihydrokloridia).
Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos, jossa on 25 ml Savene-liuotinta, sisältää 20 mg deksratsoksaania millilitraa kohti.

Apuaineet, joilla tiedetään olevan tunnettu vaikutus:
Liuotinpullo:
Kalium 98 mg/500 ml tai 5,0 mmol/l
Natrium 1,61 g/500 ml tai 140 mmol/l

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Kuiva-ainepullo:
Lyofilisaatti, jonka väri vaihtelee valkoisesta kellertävään.

Liuotinpullo:
Kirkas isotoninen liuos (295 mOsml/l, pH noin 7,4).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Savene on indisoitu aikuisille antrasykliinien ekstravasaation hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Savene on annettava syövän hoitoon tarkoitettujen lääkeaineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus
Hoito annetaan kerran päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä.
Suositeltu annos on:

Päivä 1: 1 000 mg/m^2
Päivä 2: 1 000 mg/m^2
Päivä 3: 500 mg/m^2

Ensimmäinen infuusio aloitetaan mahdollisimman pian, viimeistään 6 tunnin kuluessa tapaturmasta.
Päivinä 2 ja 3 annettava hoito aloitetaan samaan kellonaikaan (± 3 tuntia) kuin päivänä 1.

Yksittäisen annoksen ei tule ylittää 2 000 mg potilailla, joiden kehon pinta-ala on yli 2 m^2.

Munuaisten vajaatoiminta
Savene-annosta on pienennettävä 50 % potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 40 ml/min) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Deksratsoksaanin käyttöä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tutkittu, eikä sen käyttöä tällaisille potilaille suositella (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät
Turvallisuutta ja tehoa iäkkäiden hoidossa ei ole arvioitu, eikä deksratsoksaanin käyttöä näille potilaille suositella.

Pediatriset potilaat
Savenen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa
Annetaan laskimoon sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen.
Ohjeet lääkevalmisteen sekoittamisesta ja laimentamisesta, ks. kohta 6.6.
Indisoitu annos tulee antaa 1–2 tuntia kestävänä infuusiona suureen laskimoon, joka sijaitsee muussa raajassa tai muulla alueella kuin ekstravasaatio. Viilentävät välineet, kuten jääpakkaukset, tulee poistaa alueelta vähintään 15 minuuttia ennen Savenen antamista riittävän verenkierron varmistamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä mitään ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- Imettäminen (ks. kohta 4.6).
- Keltakuumerokotteen antaminen samaan aikaan (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jatkuva seuranta
Alue on tutkittava säännöllisesti hoidon jälkeen sen paranemiseen asti.

Jos epäillään muiden rakkuloita nostattavien yhdisteiden kuin antrasykliinien, esimerkiksi vinkristiinin, mitomysiinin tai vinorelbiinin, ekstravasaatiota saman laskimotien kautta, Savene ei vaikuta näiden yhdisteiden aiheuttamaan reaktioon.

Koska Savenea annetaan potilaille, jotka saavat sytotoksista hoitoa antrasykliineillä, sen potentiaalinen sytotoksisuus (erityisesti palautuva hematologinen toksisuus, jonka nadiiri on päivinä 11–12) lisää muun kemoterapian sytotoksisuutta. Tästä syystä säännöllinen hematologinen seuranta on tarpeen.

Maksan ja munuaisten toiminnan seuranta
Koska maksan toimintahäiriöitä (transaminaasin ja bilirubiinin lisääntymistä) voi esiintyä (erityisesti silloin, kun deksratsoksaaniannos on yli 1 000 mg/m^2), on suositeltavaa tehdä tavanomaiset maksan toimintatestit aina ennen kuin deksratsoksaania annetaan potilaille, joilla on todettu maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.2).

Koska munuaisten toimintahäiriö voi hidastaa deksratsoksaanin eliminaatiota, potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, seurataan mahdollisen hematologisen toksisuuden varalta (ks. kohdasta 4.2 annostussuositukset potilaille, joilla kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 40 ml/min)).

Anafylaktiset reaktiot
Anafylaktista reaktiota, angioedeema, ihoreaktiot, bronkospasmi, hengitysvaikeudet, hypotensio ja tajunnanmenetys mukaan lukien, on havaittu deksratsoksaania ja antrasykliinejä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Aiemmin esiintynyt deksratsoksaaniallergia on huomioitava tarkoin ennen valmisteen antamista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten ja naisten ehkäisy
Koska deksratsoksaaniin liittyy mutageenista aktiivisuutta ja sitä käytetään antrasykliinien kanssa, joilla tiedetään olevan sytotoksisia, mutageenisia ja sikiötoksisia ominaisuuksia, seksuaalisesti aktiivisten miesten ei pidä siittää lasta ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemista. Molempien sukupuolten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten on välittömästi kerrottava lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi (ks. kohta 4.3 ja 4.6).

Kalium- ja natriumpitoisuus
Savene-liuotin sisältää 98 mg kaliumia 500 ml:n pulloa kohden. Tämä on huomioitava potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai potilailla, joiden ruokavaliossa on kaliumrajoitus. Plasman kaliumpitoisuutta on tarkkailtava huolellisesti, jos potilaalla on hyperkalemian riski. Savene-liuotin sisältää myös 1,61 g natriumia per 500 ml:n pullo, joka vastaa 81 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:
Keltakuumerokote: rokotteesta johtuvan fataalin yleistyneen sairauden riski (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavissa tapauksissa:
- Muut eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet: systeemisen, mahdollisesti fataalin sairauden riski. Riski on suurentunut potilailla, joiden taustalla oleva sairaus tai samanaikainen kemoterapia aiheuttaa jo immunosuppressiota. Käytä inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältävää rokotetta, jos sellainen on olemassa (poliomyeliitti).
- Dimetyylisulfoksidia (DMSO) ei tule käyttää potilailla, joille annetaan dekstratsoksaania antrasyklisen ekstravasaation hoitoon (ks. kohta 5.3).
- Fenytoiini: sytotoksisten aineiden käyttö voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ja johtaa konvulsioiden pahenemiseen. Deksratsoksaanin käyttöä yhdessä fenytoiinin kanssa ei suositella.

Samanaikaista käyttöä tulee harkita huolellisesti seuraavissa tapauksissa:
Siklosporiini, takrolimuusi: eksessiivinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferatiivisen sairauden riski.

Kaikille sytotokseille ominaiset yhteisvaikutukset:
- Syöpäpotilailla käytetään usein antikoagulanttihoitoa suurentuneen tromboosiriskin takia. Sytotoksisilla aineilla voi olla yhteisvaikutuksia oraalisten antikoagulanttien kanssa ja siksi antikoagulanttihoitoa saavia potilaita on seurattava muita useammin.
- Deksratsoksaani voi lisätä kyseisen tapaturman aikaisen kemoterapiajakson toksisuutta, ja sen käyttö edellyttää hematologisten parametrien huolellista tarkkailua (ks. kohta 4.4).

Deksratsoksaanille ominaiset yhteisvaikutukset:
Kun valmisteen käyttöä testattiin sytokromi P450:n viiden tärkeimmän isoentsyymin, CYP1A:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n ja CYP3A4:n, kanssa, deksratsoksaani ei estänyt niistä mitään.

Doksorubisiinin (50–60 mg/m^2) tai epirubisiinin (60–100 mg/m^2) samanaikaisella antamisella ei ollut merkittävää vaikutusta deksratsoksaanin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksissa deksratsoksaanilla ei ollut vaikutusta doksorubisiinin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksista saadun rajallisen näytön mukaan epirubisiinin puhdistuma voi kasvaa, jos sitä ennen annetaan deksratsoksaania. Tätä ilmeni epirubisiinin suurilla annoksilla (120–135 mg/m^2). On huomattava, että näissä tutkimuksissa deksratsoksaania annettiin ennen antrasykliinien antamista.

4.6 Fertiliteetti, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy
Koska deksratsoksaaniin liittyy mutageenista aktiivisuutta ja sitä käytetään antrasykliinien kanssa, joilla tiedetään olevan sytotoksisia, mutageenisia ja sikiötoksisia ominaisuuksia, seksuaalisesti aktiivisten miesten ei pidä siittää lasta ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on vältettävä raskaaksi tulemista. Molempien sukupuolten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Naisten on välittömästi kerrottava lääkärilleen, jos he tulevat raskaaksi (ks. kohta 4.3).

Raskaus
Ei ole olemassa tietoja deksratsoksaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Deksratsoksaani voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Deksratsoksaania ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys
Ei tiedetä, erittyykö deksratsoksaani äidinmaitoon. Koska deksratsoksaanille altistuneille imeväisille voi tulla vaikeita haittavaikutuksia, imetys on vasta-aiheista Savene-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys
Eläinkokeista saadut hedelmällisyyttä koskevat tiedot ovat rajallisia, mutta toistuvan annon jälkeen rotilla ja kaneilla havaittiin kiveksiin liittyviä muutoksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Huimausta, unettomuutta ja tajuttomuutta on raportoitu muutamilla Savene-tutkimuksiin TT01 ja TT02 osallistuneilla potilailla. (ks. kohta 4.8). Deksratsoksaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Julkaistuissa raporteissa, jotka ovat koskeneet yli 1 000 potilasta, on osoitettu, että annoksesta riippuvat haittavaikutukset noudattavat samaa kaavaa. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi/oksentelu, luuydinsuppressio (neutropenia, trombosytopenia), injektiokohdan reaktiot, ripuli, stomatiitti ja transaminaasien määrän suureneminen (ALT/AST) . Kaikki haittavaikutukset ovat olleet nopeasti palautuvia.

Seuraavat tiedot perustuvat kahteen kliiniseen tutkimukseen, TT01:een ja TT02:een, joissa Savenea annettiin ekstravasaatiopotilaille, jotka saivat jo kemoterapia-aineita.

Haittavaikutukset olivat samat kuin tavanomaisen kemoterapian ja deksratsoksaanin tyypilliset haittavaikutukset: pahoinvointi/oksentelu noin kolmasosalla potilaista, neutropenia ja trombosytopenia noin puolella potilaista ja suurentuneet maksan entsyymitasot (ALT/AST) harvemmissa tapauksissa. Kahdessa tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla.

Haittavaikutusten (MedDRA) ilmaantuvuus TT01- ja TT02-tutkimuksessa. (n=80 potilasta)
(Huom: veren ja imunestejärjestelmän häiriöt on kuvattu erillisessä laboratoriotutkimustaulukossa.)
Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinryhmittäin ja yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä:

Hyvin yleinen (≥1/10)
Yleinen (≥1/100 – <1/10)
Melko harvinainen (≥1/1,000 – <1/100)
Harvinainen (≥1/10,000 – <1/1 000)
Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Elinjärjestelmäluokat	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Postoperatiivinen infektio
	Yleinen	Infektio
		Neutropeninen infektio
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot
	Tuntematon	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Yleinen	Huimaus
		Aistihäiriöt
		Pyörtyminen
		Vapina
Verisuonisto	Yleinen	Flebiitti
		Pinnallinen tromboflebiitti
		Raajan laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
		Keuhkokuume
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu
		Ripuli
		Stomatiitti
		Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Alopesia
		Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Verenvuoto emättimestä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektiokohdassa
	Yleinen	Kuume
		Flebiitti injektiokohdassa
		Punoitus injektiokohdassa
		Väsymys
		Injektiokohdan kovettuminen
		Turvotus injektiokohdassa
		Perifeerinen turvotus
		Unettomuus
Tutkimukset	Yleinen	Painon lasku
Vammat ja myrkytykset. Kirurgiset ja lääketieteelliset olosuhteet	Yleinen	Haavakomplikaatiot

Abnormaliteettien ilmaantuvuus TT01- ja TT02-tutkimuksen laboratoriotesteissä (n=80 potilasta)

Laboratoriotesti	Potilaiden lukumäärä alkuarvon jälkeen	CTC-luokka 3–4	
		N	%
Hemoglobiini	80	2	2,5 %
Leukosyytit	80	36	45,0 %
Neutrofiilit	78	36	46,2 %
Verihiutaleet	80	17	21,3 %
Natrium (hypo)	79	5	6,3 %
Kalium (hypo)	79	2	2,5 %
Kalium (hyper)	79	0	0,0 %
Alkalinen fosfataasi	77	0	0,0 %
Bilirubiini	77	1	1,3 %
AST	57	2	3,5 %
ALT	71	3	3,9 %
Kreatiniini	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Kokonaiskalsium (hypo)	28	2	7,1 %

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen todennäköisiä merkkejä ja oireita ovat leukopenia, trombosytopenia, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihoreaktiot ja alopesia. Hoidon tulee olla oireiden mukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastisia aineita detoksifioivat aineet, ATC-koodi: V03AF02

Deksratsoksaanin kahta farmakodynaamista ominaisuutta on kuvattu kirjallisuudessa:
1. antrasykliinien kardiotoksisuuden ehkäiseminen, ja
2. antineoplastinen vaikutus

Vaikutusmekanismi
Deksratsoksaanilla on kaksi pääasiallista vaikutusmekanismia:
1. Raudan kelatoituminen erityisesti sen avorenkaisen metaboliitin vaikutuksesta vähentäen antrasykliinien kardiotoksisuutta aiheuttavaa raudasta riippuvaista oksidatiivista stressiä.
2. Topoisomeraasi II:n estäminen.

Ei tiedetä, missä laajuudessa kumpikin mekanismi ehkäisee kudosten tuhoutumista antrasykliinien ekstravasaation jälkeen.

Kelatoiva ominaisuus on todennäköisesti syynä myös raudan ja sinkin lisääntyneeseen erittymiseen virtsaan ja seerumin kalsiumpitoisuuden alentumiseen, joita on raportoitu muutamissa tutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus
Savenen (deksratsoksaani) kliininen tutkimusohjelma koostui kahdesta avoimesta yhden ryhmän monikeskustutkimuksesta.

Kummankin tutkimuksen yleisenä tarkoituksena oli selvittää laskimoon annettavan Savenen tehoa antrasykliinien tapaturmaisesta ekstravasaatiosta johtuvan kudostuhon ehkäisemisessä ja siten tuhoutuneen kudoksen tavanomaisen kirurgisen poiston välttämisessä.

Tilan harvinaisuuden vuoksi vertailussa voitiin käyttää vain historiallisia tietoja (joissa kirurgisen toimenpiteen osuus oli 35–50 %, yhdessä maassa 100 % biopsian avulla varmistetuissa tapauksissa).

Kummassakin tutkimuksessa annostus oli sama. Savene-hoito oli aloitettava 6 tunnin kuluessa tapahtumasta, ja se toistettiin 24 ja 48 tunnin kuluttua. Ensimmäinen ja toinen annos olivat 1 000 mg/m^2 ja kolmas annos 500 mg/m^2.

Edellytys ottamiselle mukaan tutkimuksen osaan, jossa arvioitiin hoidon tehoa, oli se, että antrasykliinin ekstravasaatio varmistettiin tutkimalla yksi tai useampi biopsianäyte fluoresenssimikroskoopin avulla.

Tutkimuksellisista syistä tehon arviointiin ei otettu mukaan potilaita, joiden ekstravasaation yhteydessä oli käytetty sentraalista laskimoyhteyttä.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden neutropenian ja trombosytopenian CTC-luokka (yleinen toksisuuskriteeri) oli > 1.

TT01-tutkimukseen osallistui 23 potilasta, jotka saivat Savene-hoitoa. Tehoa ja turvallisuutta voitiin arvioida 18 potilaan kohdalla, ja viiden muun potilaan kohdalla voitiin arvioida vain toksisuutta. Yhdenkään potilaan tila ei edellyttänyt kirurgisia toimenpiteitä.

TT02-tutkimukseen osallistui 57 potilasta, jotka saivat ensimmäisen Savene-annoksen. Tehoa voitiin arvioida 36 potilaan kohdalla. Vain yksi 36 potilaasta tarvitsi leikkaushoitoa.

Kummassakin tutkimuksessa kaikki potilaat olivat saaneet antrasykliiniä. Yleisesti ottaen useimmin käytetty antrasykliini oli epirubisiini (jota oli saanut 56 % potilaista).

Kummassakin tutkimuksessa deksratsoksaanihoito esti nekroosin kehittymisen, salli syöpähoidon jatkamisen aiemman aikataulun mukaisesti useimpien potilaiden kohdalla (70,4 %) ja vähensi jälkiseurauksia (vain muutama lievä pitkäaikainen jälkiseuraus todettiin).

5.2 Farmakokinetiikka

Savenea saa antaa vain laskimoon.

Jakautuminen
Bibliografiset tiedot osoittavat, että laskimoon antamisen jälkeen deksratsoksaanin kinetiikka seerumissa noudattaa avointa kaksitilamallia, joka ei ole riippuvainen aikataulusta tai annoksesta. Näennäinen jakautumistilavuus on 0,13–1,3 l/kg (mediaani 0,49 l/kg). Jakautumistilavuus ei riipu annoksesta. AUC-arvot olivat annoksesta riippuvaisia. Kudoksiin jakautuminen on nopeaa; muuttumattoman yhdisteen ja sen hydrolysoituneen tuotteen pitoisuus on suurin maksassa ja munuaisissa. Noin 2 % deksratsoksaanista sitoutuu proteiineihin.

Biotransformaatio
Intrasellulaarisen hydrolyysin vaikutuksesta deksratsoksaani muuttuu ensin kahdeksi yksirenkaiseksi avoimeksi intermediaatiksi (B ja C) ja sen jälkeen kaksirenkaiseen avoimeen muotoon (ADR-925), jonka rakenne on EDTA:n kaltainen ja joka kelatoi tehokkaasti rautaa ja divalentteja kationeja, kuten kalsiumioneja.

Eliminaatio
Deksratsoksaanin eliminaation kinetiikka on kaksivaiheinen. Eliminaation alkuvaiheen (alfa) puoliintumisaika on 0,18–1 h (mediaani 0,34 h) ja eliminaation loppuvaiheen puoliintumisaika 1,9–9,1 h (mediaani 2,8 h). Muuttumattomasta deksratsoksaanista poistuu virtsan mukana 34 % – 60 %.

Systeeminen puhdistuma on annoksesta riippumaton. Metaboliittien farmakokinetiikkaa on selvitetty yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui viisi potilasta. Yksirenkaisen avoimen metaboliitin B ja metaboliitin C keskimääräiset eliminaation puoliintumisajat ovat 0,9–3,9 h (n=5) ja 0,5–0,8 h (n=3) vastaavassa järjestyksessä. Kaksirenkaisen avoimen metaboliitin ADR-925 eliminaation puoliintumisaikaa ei kerrota kirjallisuudessa. ADR-925:n on raportoitu lisääntyneen kolminkertaiseksi 15 minuutin kuluessa infuusiosta, jonka pitoisuus on ollut 1 500 mg/m^2, pysyneen suhteellisen vakaana 4 tuntia ja pienentyneen sitten noin puoleen 24 tunnin kuluttua.

Deksratsoksaanilla ihmisen mikrosomeissa tehdyt in-vitro-tutkimukset ovat osoittaneet deksratsoksaanin säilyvän erittäin vakaana, mikä viittaa siihen, että merkittävä metabolia sytokromi P450:n kautta on epätodennäköistä.

Saatavilla olevat tiedot eivät riitä lopullisten johtopäätösten tekemiseen sisäisten farmakokineettisten tekijöiden, kuten iän, sukupuolen, rodun ja painon osalta. Potilaiden välisiä ja potilaskohtaisia farmakokineettisiä muuttujia ei ole tutkittu systemaattisesti. Rajallisen potilasmäärän perusteella potilaiden välisen variaation, joka laskettiin variaatiokertoimena (CV %), arvioitiin olevan noin 30 % tärkeimpien farmakokineettisten parametrien osalta.

Munuaisten vajaatoiminta
Terveisiin henkilöihin (kreatiniinipuhdistuma (CLcr) yli 80 ml/min) verrattuna altistus oli kaksi kertaa suurempi henkilöillä, joilla oli kohtalainen (CLcr 30–50 ml/min) tai vaikea (CLcr alle 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Mallintamisen mukaan vastaava altistus voidaan saavuttaa, jos annostusta pienennetään 50 % henkilöillä, joiden CLcr on alle 40 ml/min verrattuna vertailuhenkilöihin (CLcr yli 80 ml/min) (ks. kohta 4.2).

Farmakokinetiikka potilailla, joilla on ekstravasaatiota
Kliininen tutkimus TT04 tehtiin kuudella naispotilaalla, jotka saivat parhaillaan hoitoa antrasykliinien ekstravasaatioon. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia deksratsoksaanin kolmen päivän annostusohjelman farmakokinetiikkaa ja tehoa potilailla antrasykliinien ekstravasaatiossa. Systemaattiset puhdistumat olivat samanlaiset 1. päivän (9,9 l/h ± 3,1) ja 2. päivän (11,1 l/h ± 4,5) välillä, ja ne eivät eronneet kirjallisuudessa raportoiduista puhdistumista. Deksratsoksaanin vakaan tilan tilavuus oli 1. päivänä 30,5 l ± 11,1 ja 2. päivänä 35,8 l ± 19,7. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika oli yhdenmukainen 1.–3. päivän ajan (2,1–2,2 h). 1. ja 2. päivän keskimääräiset $AUC_{0\text{-}24}$-arvot olivat keskenään verrattavissa, ja 3. päivän $AUC_{0\text{-}last}$-arvo oli noin puolet kahden ensimmäisen päivän arvosta, mikä osoittaa, että deksratsoksaanin farmakokinetiikka on riippuvainen annoksesta. $AUC_{0\text{-}24}$-arvojen kokonaisvaihteluväli ja keskiarvo olivat hyvin samanlaisia, eikä deksratsoksaani näytä kertyvän merkittävästi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Deksratsoksaanin toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa todettiin, että primaarisia kohde-elimiä olivat kudokset, joissa solujen jakautuminen on nopeaa: luuydin, imukudos, kivekset ja ruoansulatuskanava. Myelosuppressio on täten yleistä. Selvät vaikutukset olivat kroonisessa annostelussa akuutteja suurempia. Doksorubisiinin kanssa annettaessa toksisuus oli additiivista, ei synergististä.
Deksratsoksaanilla on todettu mutageenisia vaikutuksia. Deksratsoksaanin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, mutta ratsoksaaniin (deksratsoksaanin ja levratsoksaanin raseemiseen seokseen) on raportoitu liittyvän maligniteettien kehittymistä hiirillä (lymfoidiset neoplasmat) ja rotilla (kohdun karsinoomat) pitkäaikaisessa käytössä. Kumpikin näistä vaikutuksista on odotettavissa tämän luokan yhdisteeltä.

Eläinkokeista saadut hedelmällisyyttä koskevat tiedot ovat rajallisia, mutta toistuvan annon jälkeen rotilla ja kaneilla havaittiin kiveksiin liittyviä muutoksia.

Ratsoksaanin on osoitettu olevan embryotoksista hiirillä, rotilla ja kaneilla ja teratogeenista rotilla ja hiirillä.

Kun hiiriä, joilla oli eksperimentaalinen daunorubisiinin ekstravasaatio, hoidettiin systeemisellä deksratsoksaanilla, johon yhdistettiin topikaalinen DMSO-hoito kyseisellä ihoalueella, 67 %:lle hiiristä kehittyi pieniä ihohaavoja, kun taas pelkkä deksratsoksaanihoito esti kokonaan daunorubisiinista johtuvan ihonekroosin toisessa hiiriryhmässä. Dimetyylisulfoksidia (DMSO) ei tästä syystä tule käyttää potilaille, joille annetaan deksratsoksaania antrasykliinien ekstravasaation hoitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-ainepullo
ei mitään

Liuotinpullo
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumglukonaatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Kuiva-aine ja liuotin:
3 vuotta.

Sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen:
Käyttöön otetun valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 4 tuntia, kun valmistetta säilytetään 2–8 °C:ssa.
Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi.
Mikäli käyttöön valmistettua liuosta ei käytetä välittömästi, käyttäjä vastaa sen säilytysajasta ja -olosuhteista ennen käyttöä. Liuosta saa säilyttää enintään 4 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Pidä injektiopullot ja liuotinpullot ulkopakkauksessa niiden suojaamiseksi valolta.

Säilytys lääkevalmisteen valmistuksen ja laimennuksen jälkeen, ks kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Savene-kuiva-aine: ruskea, 36 ml:n tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klorobutyylikumista valmistettu tulppa ja flipp-off-korkki.

Savene-liuotin:
500 ml liuos tyypin I lasista valmistetuissa pulloissa.

Pakkauskoot:
Savene on saatavana ensiapupakkauksessa, jossa on 10 injektiopulloa Savene-kuiva-ainetta, sekä 3 pulloa, joissa on Savene-liuotinta ja joiden mukana toimitetaan kolme infuusiopullon ripustinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen infuusiota Savene-kuiva-aine on sekoitettava 25 ml:aan Savene-liuotinta, jolloin deksratsoksaanin pitoisuus on 20 mg millilitraa kohti. Konsentraatti on kellertävää. Konsentraatti tulee laimentaa edelleen jäljellä olevaan Savene-liuottimeen.

Liuosta sekoitettaessa ja laimennettaessa on noudatettava varovaisuutta ja sytotoksisten lääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä koskevia menetelmiä. Raskaana oleva henkilökunta ei saa käsitellä valmistetta. Käsineiden ja muun suojavaatetuksen käyttö on suositeltavaa ihokontaktin ehkäisemiseksi. Ihoreaktioita on raportoitu deksratsoksaanikontaktin jälkeen. Jos kuiva-ainetta tai liuosta joutuu iholle tai limakalvoille, pese ne välittömästi ja huolellisesti vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/350/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28. heinäkuuta 2006
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 18. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄÄKEPAKKAUS (1 PAKKAUS, JOSSA ON 10 KUIVA-AINEPULLOA JA 3 LIUOTINPULLOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Savene 20 mg/ml kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

deksratsoksaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 500 mg deksratsoksaania (589 mg deksratsoksaanihydrokloridia).
25 ml:aan Savene-liuotinta sekoittamisen jälkeen 1 ml konsentraattia sisältää 20 mg deksratsoksaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet, Savene-kuiva-aine:
Ei ole
Apuaineet, Savene-liuotin:
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumglukonaatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.
10 injektiopulloa, joissa on 500 mg deksratsoksaania
3 pulloa, joissa on 500 ml liuotinta ja joiden mukana toimitetaan kolme infuusiopullon ripustinta

Ensiapupakkaus antrasykliinien ekstravasaatioon

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Annettava sytotoksisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Konsentraattia ja laimennettua liuosta voidaan säilyttää 2–8 °C:ssa 4 tuntia.
Pidä injektiopullot ja liuotinpullot ulkopakkauksessa niiden suojaamiseksi valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Sisältää sytotoksisia aineita.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/350/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<PC: {numero} [tuotekoodi]
SN: {numero} [sarjanumero]
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]>

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KUIVA-AINEPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Savene 20 mg/ml kuiva-aine
välikonsentraattia varten

deksratsoksaani

Laskimoon käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 mg dekstratsoksaania

6. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LIUOTINPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Savene-liuotin

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi,
Kaliumkloridi,
Magnesiumkloridiheksahydraatti,
Natriumasetaattitrihydraatti,
Natriumglukonaatti,
Natriumhydroksidi,
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

500 ml liuotin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon konsentraatilla laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää sytotoksisia aineita konsentraatin kanssa laimentamisen jälkeen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.
Käytettävä 4 tunnin kuluessa laimentamisen jälkeen. Säilytettävä 2–8 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/350/001

13. ERÄNUMERO

Erä:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<Ei oleellinen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

<Ei oleellinen.>

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Savene 20 mg/ml kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
deksratsoksaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan
1. Mitä Savene on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Savenea
3. Miten Savenea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5 Savenen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Savene on ja mihin sitä käytetään

Savene sisältää vaikuttavana aineena deksratsoksaania, joka toimii vastalääkkeenä antrasykliineiksi kutsutuille syöpälääkkeille.

Useimmat syöpälääkkeet annetaan laskimoon. Joskus lääkevalmistetta pääsee vahingossa laskimon ulkopuolelle ja ympäröivään kudokseen tai vuotaa laskimosta ympäröivään kudokseen. Tätä tapahtumaa kutsutaan nimellä ekstravasaatio. Se on vakava komplikaatio, koska se voi aiheuttaa vaikeita kudosvaurioita.

Savenea käytetään antrasykliinien ekstravasaation hoitoon aikuisille. Se voi vähentää antrasykliinien ekstravasaation aiheuttamien kudosvaurioiden määrää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Savenea

Älä käytä Savenea
- jos olet allerginen deksratsoksaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos suunnittelet raskautta etkä käytä riittäviä ehkäisymenetelmiä
- jos imetät
- jos saat keltakuumerokotteen.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Savenea:
- Sinulle tulee antaa Savenea vain, jos antrasykliinejä sisältävän kemoterapian aikana tapahtuu ekstravasaatio.
- Savene-hoidon aikana aluetta, jossa ekstravasaatio ilmeni, tutkitaan säännöllisesti jasinulle tehdään säännöllisesti verikokeita veriarvojen tutkimista varten.
- Jos sinulla on maksahäiriöitä, lääkärisi tarkkailee maksasi toimintaa hoidon aikana.
- Jos sinulla on munuaishäiriöitä, lääkärisi seuraa veriarvojesi mahdollisia muutoksia.

Lapset ja nuoret
Savenea ei tule antaa alle 18-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Savene
Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos parhaillaan käytät tai saatat käyttää jotain seuraavista lääkkeistä:
- Rokotteet: älä käytä Savenea, jos saat keltakuumerokotteen. Savenen käyttö ei ole suositeltavaa myöskään, jos saat eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen.
- Dimetyylisulfoksidia (DMSO) (eräiden ihosairauksien hoitoon käytettävä voide).
- Fenytoiinia (kouristusten estolääke) (Savene voi heikentää tämän lääkkeen tehoa).
- Antikoagulantteja (verenohennuslääkkeet) (veriarvoja saatetaan joutua seuraamaan tiheämmin).
- Siklosporiinia tai takrolimuusia (molemmat hoidot heikentävät kehon immuunijärjestelmää ja niitä käytetään hylkimisreaktion estämiseen elinsiirron jälkeen).
- Myelosuppressiivisia lääkeaineita (vähentävät punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrää).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Sinulle ei saa antaa Savene-valmistetta, jos olet raskaana.
Et saa imettää Savene-hoidon aikana.
Jos olet seksuaalisesti aktiivinen, sinua kehotetaan käyttämään tehokasta ehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen riippumatta siitä, oletko mies vai nainen (ks. kohta 2 ”Älä käytä Savenea”).
Savene-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen on vain rajallista tietoa. Jos tämä aiheuttaa huolta, keskustele lääkärisi kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Huimausta, väsymystä ja äkillistä pyörtymistä on raportoitu muutamalla Savenella hoidetulla potilaalla. Hoidolla arvioidaan olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Savene sisältää kaliumia ja natriumia
Savene-liuotin sisältää 98 mg kaliumia kussakin 500 ml:n pullossa. Se voi olla haitallista vähäkaliumista ruokavaliota noudattaville tai munuaishäiriöistäkärsiville henkilöille. Jos on vaarana, että veren kaliumpitoisuutesi ovat korkeita, lääkäri seuraa veriarvoja.
Savene-liuotin sisältää myös 1,61 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 500 ml:n pullo. Tämä vastaa 81 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Savenea käytetään

Savene annetaan sinulle syöpähoitoihin erikoistuneen, kokeneen lääkärin valvonnassa.

Suositeltu annos
Annos riippuu pituudestasi, painostasi ja munuaistesi toiminnasta. Lääkärisi laskee kehosi pinta-alan neliömetreinä (m^2) ja päättää, millaisen annoksen tarvitset. Suositeltu aikuisen annos (munuaisten toiminnan ollessa normaali) on:

päivä 1: 1 000 mg/m^2
päivä 2: 1 000 mg/m^2
päivä 3: 500 mg/m^2

Lääkärisi voi pienentää annostasi, jos sinulla on munuaisongelmia.

Savene annetaan infuusiona yhteen laskimoistasi. Infuusio kestää 1–2 tuntia.

Antotiheys
Sinulle annetaan infuusio kerran päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä. Ensimmäinen infuusio annetaan mahdollisimman pian ja kuuden tunnin kuluessa antrasykliinivalmisteen ekstravasaatiosta. Savene-infuusio annetaan samaan aikaan kaikkina hoitopäivinä. Savenea ei käytetä uudelleen seuraavan antrasykliinijakson aikana, jollei ekstravasaatiota tapahdu uudelleen.

Jos epäilet että sinulle on annettu enemmän Savenea kuin sinulle pitäisi
Jos sinulle on annettu tai epäilet että sinulle on annettu liikaa Savenea, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi. Sinua seurataan erityisesti verenkuvamuutosten, maha-suolikanavan oireiden, ihoreaktioiden ja hiusten lähdön varalta.

Jos Savenea joutuu iholle, ihokohta on välittömästi huuhdeltava huolellisesti vedellä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia välitöntä lääkärin hoitoa.
Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on esiintynyt potilailla Savene-hoidon aikana (esiintyvyys tuntematon):
- allergiset reaktiot, joiden oireina voivat olla kutina, ihottuma, kasvojen/nielun turpoaminen, hengityksen vinkuminen, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, tajunnan tason muutokset, matala verenpaine, äkillinen pyörtyminen.

Jos saat jotain edellä mainituista oireista, hakeudu välittömästi hoitoon.

Muut mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla:

Hyvin yleiset: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä
- pahoinvointi
- pistoskohdan reaktiot (kipu pistoskohdassa; ihon punoitus, turvotus tai kipu pistoskohdassa; ihon kovettuminen pistoskohdassa)
- veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen
- infektio (toimenpiteen jälkeen tai muut infektiot).

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä
- oksentelu
- ripuli
- väsymyksen tunne, uneliaisuuden tunne, huimauksen tunne, äkillinen pyörtyminen
- aistituntemusten väheneminen (näkö, haju, kuulo, tunto, maku)
- kuume
- tulehdus verisuonessa, johon lääke annetaan (laskimotulehdus)
- heti ihon alla olevan verisuonen tulehdus, usein myös pieni verihyytymä
- verihyytymä laskimossa, yleensä käsivarressa tai jalassa
- suutulehdus
- suun kuivuminen
- hiustenlähtö
- kutina
- painonlasku, ruokahaluttomuus
- lihaskipu, vapina (hallitsemattomat lihasliikkeet)
- emätinverenvuoto
- hengitysvaikeudet
- keuhkokuume

- käsivarsien tai jalkojen turpoaminen
- haavakomplikaatiot
- maksan toiminnan muutokset (nämä voivat näkyä maksakokeiden tuloksissa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Savenen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja kuiva-aine- ja liuotinpullojen etiketeissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP / Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 ºC:ssa.
Pidä kuiva-aine- ja liuotinpullot ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Savene sisältää
- Vaikuttava aine on deksratsoksaani. Kukin injektiopullo sisältää 589 mg deksratsoksaanihydrokloridia, mikä vastaa 500 mg deksratsoksaania.
- Muut aineet ovat:Liuotin, joka sisältää natriumkloridia, kaliumkloridia, magnesiumkloridiheksahydraattia, natriumasetaattitrihydraattia, natriumglukonaattia, natriumhydroksidia ja injektionesteisiin käytettävää vettä.

Savenen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Savene-pakkaus koostuu Savene-kuiva-aineesta välikonsentraattia varten (valkoinen tai kellertävä kuiva-aine) ja Savene-liuottimesta. Yksi ensiapupakkaus sisältää 10 injektiopulloa Savene-kuiva-ainetta ja 3 pulloa Savene-liuotinta sekä kolme infuusiopullon ripustinta.

Deksratsoksaanin pitoisuus 25 ml:aan Savene-liuotinta sekoittamisen jälkeen on 20 mg/ml. Konsentraatti on kellertävää.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta http://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.

Käyttöönvalmistusohjeet, Savene 20 mg/ml kuiva-aine ja liuotin välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

---

On tärkeää, että luet koko tämän ohjeen ennen Savenen käyttöönvalmistusta.

1. FORMULAATIO

Savene toimitetaan seuraavassa muodossa:
1. Savene-kuiva-aine välikonsentraatiksi
2. Savene-liuotin

Savene-kuiva-aine on sekoitettava 25 ml:aan Savene-liuotinta, josta saatava konsentraatti on laimennettava edelleen jäljellä olevaan Savene-liuottimeen ennen valmisteen antamista.

2. TURVALLISTA KÄSITTELYÄ KOSKEVA SUOSITUS

Savene on syöpälääke, ja sen käytön yhteydessä tulee noudattaa normaaleja syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia menetelmiä:
- Henkilökunta tulee kouluttaa lääkevalmisteen käyttövalmiiksi sekoittamista varten.
- Raskaana olevien naisten ei tule käsitellä tätä lääkevalmistetta.
- Käyttövalmiiksi sekoittamisen aikana lääkevalmistetta käsittelevän henkilökunnan tulee käyttää suojavaatetusta, mukaan lukien kasvosuojain, suojalasit ja suojakäsineet.
- Jos ainetta joutuu vahingossa iholle tai silmiin, kyseinen alue on huuhdeltava välittömästi ja huolellisesti runsaalla vedellä.

3. KÄYTTÖÖNVALMISTUS LASKIMOON ANTAMISTA VARTEN

3.1 Savene-kuiva-aineen sekoittaminen konsentraatiksi

3.1.1 Vedä aseptisesti 25 ml Savene-liuotinta pullosta neulalla varustettuun ruiskuun.
3.1.2 Injisoi ruiskun koko sisältö Savene-kuiva-ainetta sisältävään injektiopulloon.
3.1.3 Poista ruisku ja neula ja sekoita käsin kääntelemällä pulloa toistuvasti ylösalaisin, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Älä ravista.
3.1.4 Anna konsentraattia sisältävän injektiopullon seistä 5 minuuttia huoneenlämmössä ja tarkista, onko liuos tasaista ja kirkasta. Konsentraatti on kellertävää.
Konsentraatti sisältää 20 mg deksratsoksaania millilitraa kohti, ja se tulee käyttää välittömästi edelleen laimentamiseen. Se ei sisällä antibakteerista säilytysainetta.
3.1.5 Säilytä avattua liuotinpulloa aseptisissa olosuhteissa, sillä sitä tarvitaan konsentraatin laimentamiseen.

3.2 Konsentraatin laimentaminen

3.2.1 Potilaan tarvitsemaa annosta varten voidaan tarvita jopa neljä Savene-konsentraattia sisältävää injektiopulloa. Vedä ruiskuun aseptisesti potilaan tarvitsemaa, milligrammoina ilmaistua annosta vastaava määrä, joka sisältää 20 mg deksratsoksaania millilitraa kohti, tarvittavasta määrästä konsentraattia sisältäviä injektiopulloja. Käytä mitta-asteikolla varustettua ruiskua, jossa on neula.
3.2.2 Injisoi tarvittava määrä takaisin avattuun Savene-liuotinpulloon (ks. kohta 3.1.5). Liuosta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.
3.2.3 Sekoita liuos ravistelemalla infuusiopulloa kevyesti.
3.2.4 Savene tulee antaa aseptisesti 1–2 tunnin infuusiona, huoneenlämpöisenä ja normaaleissa valaistusolosuhteissa.

3.2.5 Kuten kaikkien muidenkin parenteraalisten valmisteiden kohdalla, ennen antamista on tarkistettava silmämääräisesti, ettei Savene-konsentraatissa ja infuusioliuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuos, jossa on sakkaa, on hävitettävä.

4. SÄILYTYS

4.1 Ennen käyttövalmiiksi sekoitusta ja laimennusta:

- Säilytä alle 25 °C:ssa.
- Pidä kuiva-aine- ja liuotinpullot ulkopakkauksessa niiden suojaamiseksi valolta.

4.2 Käyttövalmiiksi sekoittamisen ja laimennuksen jälkeen:

- Käyttövalmiiksi sekoitetun ja liuottimella laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 tunnin ajan, kun sitä on säilytetty 2–8 °C:ssa.
- Valmiste tulee käyttää välittömästi mahdollisen mikrobikontaminaation välttämiseksi.
- Mikäli lääkettä ei käytetä välittömästi, sitä on säilytettävä 2–8 °C:ssa (jääkaapissa) enintään 4 tuntia.

5. HÄVITTÄMINEN

Kaikki käyttöönvalmistuksessa, antamisessa tai puhdistuksessa käytetyt tarvikkeet, kuten käsineet, ja nestemäinen jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.