VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Savene 20 mg/ml stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg dexrazoxan (589 mg. dexrazoxan hýdróklóríð).
Eftir blöndun með 25 ml af Savene leysi inniheldur hver ml 20 mg af dexrazoxani.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Glas með leysi:
Kalíum 98 mg/500 ml eða 5,0 mmol/l
Natríum 1,61 g/500 ml eða 140 mmol/l

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hettuglas með dufti:
Hvítt til beinhvítt frostþurrkað innrennslislyf.

Glas með leysi:
Tær jafnþrýstinn lausn (295 mOsml/l, pH u.þ.b. 7,4).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Savene er notað hjá fullorðnum til meðferðar á utanæðaleka antrasýklínlyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa skal Savene undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af krabbameinslyfjameðferð.

Skammtar:
Gefa skal Savene einu sinni á dag í 3 daga í röð. Ráðlagður skammtur er:

1. dagur: 1.000 mg/m^2
2. dagur: 1.000 mg/m^2
3. dagur: 500 mg/m^2

Hefja skal fyrstu innrennslisgjöf eins fljótt og auðið er og innan sex klukkustunda frá atvikinu. Meðferð annan dag og þriðja dag skal hefjast á sama tíma (+/- 3 tímar) og fyrsta dag.

Hjá sjúklingum með líkamsflatarmál meira en 2 m^2 skal hver stakur skammtur ekki vera meiri en 2.000 mg.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <40 ml/mín. ætti að minnka skammt Savene um 50% (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Dexrazoxan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og ekki er mælt með notkun þess hjá slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Aldraðir:
Engar rannsóknir liggja fyrir um öryggi og verkun hjá öldruðum og er notkun dexrazoxan ekki ráðlögð hjá þeim.

Börn:
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Savene hjá börnum yngri en 18 ára og engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf þess. Ráðlagðan skammt skal gefa sem innrennsli í bláæð á 1-2 klst. í stóra æð á útlim eða á öðru svæði en því sem sýkt er af utanæðaleka. Fjarlægja skal kælingu, s.s. íspoka frá svæðinu a.m.k. 15 mínútum áður en gjöf Savene hefst til að tryggja nægjanlegt blóðflæði.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Samtímis bólusetning með bóluefni gegn mýgulusótt (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Stöðugt eftirlit
Skoða skal svæðið reglulega eftir meðferð þar til ástandið hefur hjaðnað.

Ef grunur leikur á utanæðaleka blöðrumyndandi lyfja annarra en antrasýklínlyfja um sama innrennsli, t.d. vínkristín, mítómýsín og vínórelbín, þá verkar Savene ekki á móti áhrifum af völdum þeirra.

Þar sem sjúklingum sem eru í krabbameinslyfjameðferð með antrasýklínlyfjum (sem valda tímabundnum eituráhrifum á blóðmyndandi vef og nær hámarki eftir 11 og 12 daga) er gefið Savene, bætist frumudrepandi verkun þess við aðra krabbameinsmeðferð sem gefin er. Þess vegna ætti að fylgjast reglulega með blóði sjúklingsins.

Eftirlit með lifrar- og nýrnastarfsemi
Þar sem skert lifrarstarfsemi (auknir transamínasar og gallrauði) getur komið fyrir (einkum eftir stærri skammta af dexrazoxan en 1.000 mg/m^2) er mælt með því að gerðar séu hefðbundnar mælingar á lifrarprófum fyrir hverja lyfjagjöf með dexrazoxan hjá sjúklingum sem vitað er að eru með lifrarkvilla (sjá kafla 4.2).

Þar sem skert nýrnastarfsemi getur dregið úr útskilnaði dexrazoxan, ætti að fylgjast með merkjum um eiturverkun í blóði hjá sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi (sjá ráðleggingar um skammtastærðir hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <40 ml/mín.) í kafla 4.2).

Bráðaofnæmi
Bráðaofnæmi, þ.m.t. ofsabjúgur, húðviðbrögð, berkjukrampi, andnauð, lágþrýstingur og meðvitundarleysi, hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með dexrazoxani og antrasýklínlyfjum (sjá kafla 4.8). Skoða skal vandlega sögu um ofnæmi fyrir dexrazoxani áður en það er gefið (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna
Þar sem dexrazoxan hefur stökkbreytandi áhrif og er notað samhliða antrasýklínlyfjum sem vitað er að hafa frumudrepandi og stökkbreytandi áhrif og eituráhrif á fósturvísa skal ráðleggja bæði kynferðislega virkum körlum og konum á barneignaraldri að forðast að geta börn/verða þungaðar og nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef konur verða þungaðar verða þær að láta lækninn vita tafarlaust (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Kalíum og natríum innihald
Savene leysirinn inniheldur 98 mg af kalíum í hverju 500 ml glasi. Þetta verður sérstaklega að aðgæta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum á kalíumsnauðu fæði. Fylgjast verður vel með kalíumþéttni í blóði hjá sjúklingum sem eru í hættu að fá blóðkalíumhækkun.
Savene leysirinn inniheldur einnig 1,61 g af natríum í hverju 500 ml glasi sem jafngildir 81% af ráðlögðum hámarksdagskammti natríums fyrir fullorðinn einstakling sem er 2 g samkvæmt ráðleggingum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má gefa samtímis:
Bóluefni gegn mýgulusótt: Hætta á banvænum sjúkdómi af völdum bóluefnisins (sjá kafla 4.3).

Samtímis notkun sem ekki er mælt með:
- Önnur lifandi veikluð bóluefni: hætta á útbreiddum, mögulega banvænum sjúkdómi. Hættan er meiri hjá sjúklingum sem fyrir eru með bælt ónæmiskerfi vegna undirliggjandi sjúkdóms eða vegna samhliða krabbameinslyfjameðferðar. Nota skal deytt bóluefni þegar það er fyrir hendi (mænuveiki)
- Dímetýlsúlfoxíð (DMSO) ætti ekki að nota á sjúklinga sem fá gefið dexrazoxan til meðferðar við utanæðaleka antrasýklínlyfja (sjá kafla. 5.3)
- Fenýtóín: frumudrepandi efni geta dregið úr frásogi fenýtóíns sem leiðir til versnunar krampa. Ekki er mælt með dexrazoxan samhliða gjöf fenýtóíns.

Samtímis notkun sem meta skal vandlega:
Ciclosporín, takrólímus: Ótæpileg ónæmisbæling ásamt hættu á eitilfrumnafjölgunarsjúkdómi.

Milliverkanir sameiginlegar öllum frumudrepandi lyfjum:
- Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma, er notkun blóðþynningarlyfja algeng. Fylgjast skal oftar með sjúklingum sem fá blóðþynningarlyf þar sem frumudrepandi efni geta haft milliverkanir við blóðþynningarlyf til inntöku.
- Dexrazoxan getur aukið eiturverkun af völdum krabbameinslyfjameðferðar í þeirri meðferðarlotu sem atvikið átti sér stað og krefst því góðs eftirlits með breytum í blóði (sjá kafla 4.4).

Sérstök milliverkun dexrazoxan:
Við prófun í fimm algengum sýtókróm P450 ísóensímum: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4, verkaði dexrazoxan ekki hamlandi á neitt þeirra.

Samhliða gjöf doxórúbisíns (50 til 60 mg/m^2) eða epirúbisíns (60 til 100 mg/m^2) hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf dexrazoxans. Í rannsóknum hafði dexrazoxane ekki áhrif á lyfjahvörf doxórúbísíns. Takmörkuð rannsóknagögn liggja fyrir sem benda til að úthreinsun epirúbisíns kunni að vera aukin þegar dexrazoxane er gefið á undan, Þetta átti sér stað við háa skammta af epirúbisíni (120-135 mg/m^2). Hafa skal í huga að í þessum rannsóknum var dexrazoxane gefið á undan antrasýklínlyfi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna
Þar sem dexrazoxan hefur stökkbreytandi áhrif og er notað samhliða antrasýklínlyfjum sem vitað er að hafa frumudrepandi og stökkbreytandi áhrif og eituráhrif á fósturvísa skal ráðleggja bæði kynferðislega virkum körlum og konum á barneignaraldri að forðast að geta börn/verða þungaðar og nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ef konur verða þungaðar verða þær að láta lækninn vita tafarlaust (sjá kafla 4.3).

Meðganga
Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dexrazoxans á meðgöngu. Dexrazoxan getur valdið fósturskaða þegar það er gefið konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Konum á meðgöngu skal ekki gefa dexrazoxan nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort dexrazoxan skiljist út í brjóstamjólk. Vegna mögulegra alvarlegra aukaverkana hjá börnum á brjósti sem útsett eru fyrir dexrazoxan við brjóstagjöf mega konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Savene stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi
Takmörkuð gögn um frjósemi liggja fyrir úr dýrarannsóknum en breytingar á eistum komu í ljós hjá rottum og kanínum í kjölfar endurtekinna skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Svimi, syfja og yfirlið hafa komið fram hjá nokkurn sjúklingum sem þátt tóku í Savene rannsóknunum TT01 og TT02 (sjá kafla 4.8). Dexrazoxan hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Fjöldi birtra tilkynninga sem taka til fleiri en 1.000 sjúklinga hafa sýnt fram á einsleitt mynstur skammtaháðra aukaverkana. Algengustu aukaverkanir eru ógleði/uppköst, beinmergsbæling (daufkyrningarfæð, blóðflagnafæð), aukaverkanir á stungustað, niðurgangur, munnbólga og áhrif á lifrarstarfsemi (hækkun transamínasa (ALT/AST). Allar aukaverkanir gengu fljótt til baka.

Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á tveimur klínískum rannsóknum, TT01 og TT02, á Savene sem gefið var sjúklingum með utanæðaleka sem voru þegar í krabbameinslyfjameðferð.

Aukaverkanirnar voru þær sömu og sjást yfirleitt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð og einnig við notkun dexrazoxans: Ógleði/uppköst hjá um þriðjungi sjúklinga, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð hjá um helmingi sjúklinga, í færri tilfellum hækkun lifrarensíma (ALT/AST). Aukaverkanir sem fram komu í rannsóknunum tveimur eru á listanum hér að neðan.

Tíðni aukaverkana (MedDRA) í rannsóknunum TT01 og TT02 (n=80 sjúklingar)
(Athugið að tölur fyrir Blóð og eitlar er að finna í sérstakri töflu um athuganir á rannsóknarstofu)
Aukaverkanir sem fram komu eru taldar upp skv. eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (≥ 1/10)
Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)
Sjaldgæfar (≥1/1.000 to <1/100)
Mjög sjaldgæfar(≥1/10.000 to <1/1.000)
Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000)

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.	Mjög algengar	Sýking eftir skurðaðgerð
	Algengar	Sýking
		Sýking vegna daufkyrningafæðar
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmi
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Algengar	Sundl
		Minnkað skyn
		Yfirlið
		Skjálfti
Æðar	Algengar	Bláæðabólga
		Yfirborðsbláæða-segabólga
		Bláæða-segamyndun í útlim
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði
		Lungnabólga
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Algengar	Uppköst
		Niðurgangur
		Munnbólga
		Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Algengar	Hármissir
		Kláði
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Vöðvaverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Blæðingar frá leggöngum
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið	Mjög algengar	Verkur á stungustað
	Algengar	Sótthiti
		Bláæðabólga á stungustað
		Roði á stungustað
		Þreyta
		Herslismyndun á stungustað
		Bólga á stungustað
		Bjúgur á útlimum
		Svefnhöfgi
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Þyngdartap
Áverkar og eitranir	Algengar	Vandamál í sári

Tíðni frávika á rannsóknaniðurstöðum í TT01 og TT02 (n=80 sjúklingar)

Ranns. Próf	Fjöldi sjúklinga eftir upphaf rannsóknar	3.-4. stigs eiturverkun (CTC grade)	
		N	%
Hemóglóbín	80	2	2,5%
Grunnfjöldi hvítra blóðkorna (WBC)	80	36	45,0%
Kyrningar	78	36	46,2%
Blóðflögur	80	17	21,3%
Natríum (lækkun)	79	5	6,3%
Kalíum (lækkun)	79	2	2,5%
Kalíum (hækkun)	79	0	0,0%
Alkalískur-fosfatasi	77	0	0,0%
Gallrauði	77	1	1,3%
Aspartat-transamínasi (AST)	57	2	3,5%
Alanín-amínótransferasi (ALT)	71	3	3,9%

Ranns. Próf	Fjöldi sjúklinga eftir upphaf rannsóknar	3.-4. stigs eiturverkun (CTC grade)	
		N	%
Kreatínín	76	2	2,6%
Laktat-dehýdrógenasi	78	0	0,0%
Kalsíum heildar (lækkun)	28	2	7,1%

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni um ofskömmtun eru líklega hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, ógleði, uppköst, niðurgangur, viðbrögð í húð og hármissir. Meðferð ætti að miðast við einkennin.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Afeitrandi efni fyrir æxlishemjandi lyf, ATC flokkur: V03AF02

Í útgefnum rannsóknargögnum er tvenns konar lyfhrifum dexrazoxans lýst:
1. Forvarnir gegn eiturverkun antrasýklínlyfja á hjarta og
2. Æxlishemjandi verkun

Verkunarháttur
Dexrazoxan hefur tvennskonar verkunarhátt:
1. Klóbinding járns einkum í gegnum umbrotsefni þess með opinn hring dregur þannig úr hinu járnháða oxunarálagi sem veldur eiturverkun antrasýklínlyfja á hjarta.
2. Hemur tópóísómerasa II.

Ekki er vitað að hve miklu leyti hvor verkunarhátturinn veitir forvörn gegn vöðvaskemmdum eftir utanæðaleka antrasýklínlyfja.

Klóbindingin veldur líklega einnig auknum útskilnaði járns og sinks með þvagi og lægri kalsíumþéttni í blóði eins og lýst er í nokkrum rannsóknum.

Verkun og öryggi
Í klínískri rannsóknarprófun fyrir Savene (dexrazoxan) voru gerðar tvær opnar fjölsetra einarma rannsóknir.
Megintilgangur hverrar rannsóknar var að kanna virkni Savene gefið í bláæð til að koma í veg fyrir vefjaskemmdir eftir utanæðaleka antrasýklínlyfja af slysni og þannig koma í veg fyrir að sjúklingur þurfi að fara í hefðbundið brottnám skaðaða vefsins.

Vegna þess hve ástandið er sjaldgæft var aðeins hægt að nota söguleg samanburðargögn (sem sýndu 35-50% tíðni skurðaðgerða, 100% í einu landi í tilfellum sem voru staðfest með sýnatöku).

Skammtaáætlunin var sú sama í báðum rannsóknunum. Meðferð með Savene varð að hefja innan 6 klukkustunda frá atvikinu og endurtaka eftir 24 til 48 klukkustundir. Fyrsti og annar skammtur voru 1.000 mg/m^2 og þriðji skammturinn 500 mg/m^2.

Skilyrði um þátttöku í hluta rannsóknarinnar um virkni lyfsins var að antrasýklín utanæðalekinn væri staðfestur með flúrskímusmásjá í einu eða fleiri vefjasýnum.

Vegna rannsóknarhagsmuna voru sjúklingar með utanæðaleka vegna miðlægs æðaleggs eða ígrædds lyfjabrunns ekki teknir með í mati á virkni lyfsins.

Sjúklingar með daufkyrningafæð og blóðflagnafæð > 1. stig tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum.

Rannsókn **TT01** náði til 23 sjúklinga sem fengu meðferð með Savene. Hjá átján var hægt að meta virkni og öryggi og hjá fimm til viðbótar var aðeins hægt að meta eiturverkun. Enginn sjúklinganna þurfti skurðaðgerð.

Rannsókn **TT02** náði til 57 sjúklingar sem fengu fyrsta Savene skammtinn. Hjá 36 sjúklingum var hægt að meta virkni. Aðeins einn þessara 36 sjúklinga þarfnaðist skurðaðgerðar.

Í báðum rannsóknunum fengu allir sjúklingarnir antrasýklínlyf. Í heildina var epirúbisín algengasta antrasýklínlyfið sem gefið var (56% sjúklinga).

Í báðum rannsóknunum kom meðferð með dexrazoxani í veg fyrir drep, hægt var að halda krabbameinslyfjameðferðinni áfram samkvæmt áætlun hjá flestum sjúklingum (70,4 %), og hún dró úr tíðni afleiðinga (aðeins fáar og vægar langvarandi afleiðingar komu fram).

5.2 Lyfjahvörf

Savene má aðeins gefa í bláæð.

Dreifing
Birt gögn sýna að lyfjahvarfafræði dexrazoxan í blóðvökva eftir gjöf í bláæð fylgir tvískiptu ferli óháð meðferðaráætlun og skammtastærð. Dreifingarrúmmál er 0,13-1,3 l/kg (miðgildi 0,49 l/kg). Dreifingarrúmmál er óháð skammtastærð. Flatarmál undir ferli (AUC) var í réttu hlutfalli við skammtastærð. Lyfið dreifist fljótt í vefjum og mesti styrkur óbreytts móðurefnasambands og vatnsrofins lyfs kemur fram í lifur og nýrum. Um 2% dexrazoxan er próteinbundið.

Umbrot
Dexrazoxan er vatnsrofið í frumum og breytist fyrst í tvö eins hrings millistig (B og C) og síðan í tveggja hringa opið snið (ADR-925) sem hefur svipaða uppbyggingu og etýlendíamíntetraedikssýra (EDTA) og er sterkt klóbindiefni járns og tvígildra katjóna svo sem kalsíumsjóna.

Brotthvarf
Brotthvarf dexrazoxans er í tveimur fösum. Helmingunartímar brotthvarfs í upphafi (alfa) er 0,18-1 klst. (miðgildi 0,34 klst.) og lokahelmingunartími er 1,9-9,1 klst. (miðgildi 2,8 klst.). Heildarlosun óbreytts dexrazoxans með þvagi er 34%-60%. Heildarúthreinsun er óháð skammtastærð. Lyfjahvörf umbrotsefnanna eru byggð á einni rannsókn á fimm sjúklingum. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hjá eins hrings opna umbrotsefninu B og C umbrotsefninu er 0,9-3,9 klst. (n=5) og 0,5-0,8 klst. (n=3) hjá hvoru um sig. Í gögnum er ekki gefinn upp helmingunartími losunar hjá tveggja hringa opna niðurbrotsefninu ADR-925. Tilkynnt hefur verið um að ADR-925 þrefaldist innan 15 mín. eftir innrennsli með 1500 mg/m^2 og haldist tiltölulega stöðugt í hámarkinu í 4 klukkustundir og minnki síðan um helming eftir sólarhring.
In vitro rannsóknir með dexrazoxani í míkrósómum í mönnum hafa sýnt fram á mikinn stöðugleika dexrazoxans sem bendir til þess að umtalsvert niðurbrot í gegnum sýtókróm P450 er ólíklegt.

Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að draga endanlegar ályktanir varðandi innri þætti lyfhrifa svo sem aldurs, kyns, kynþáttar og þyngdar. Breytileiki lyfhrifa hjá einstaklingum og á milli einstaklinga hefur ekki verið rannsakaður markvisst. Á grundvelli takmarkaðs fjölda sjúklinga var breytileiki á milli einstaklinga reiknaður sem frávikssstuðull (coefficient variation, CV %) metinn u.þ.b. 30% fyrir helstu breytur lyfhrifa.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá þátttakendum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 50 ml/mín.) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) var útsetning tvöfalt hærri en hjá

þátttakendum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun >80 ml/mín.). Niðurstöður úr lyfjahvarfalíkani sýna að líklegt er að að jafngild útsetning (AUC_{0-inf}) náist ef sjúklingar með kreatínínúthreinsun undir 40 ml/mín. fái 50% lægri skammt en samanburðarhópurinn (kreatínínúthreinsun >80 ml/mín.) (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með utanæðaleka
Klíníska rannsóknin TT04 var gerð á 6 kvenkyns sjúklingum sem fengu meðferð vegna utanæðaleka antrasýklínlyfja. Tilgangurinn var að kanna lyfjahvörf þriggja daga skammtaáætlunar dexrazoxans og áhrif þess vegna utanæðaleka antrasýklinlyfja hjá sjúklingum. Heildarúthreinsun var svipuð á degi 1 (9,9 l/klst. ± 3,1) og degi 2 (11,1 l/klst. ± 4,5) og var í samræmi við það sem greint hefur verið frá í heimildum. Dreifingarrúmmál dexrazoxans í jafnvægi var 30,5 l ± 11,1 á degi 1 og 35,8 l ± 19,7 á degi 2. Lokahelmingunartími brotthvarfs var sambærilegur alla þrjá dagana (2,1 – 2,2 klst.). Meðalgildi AUC_{0-24} á degi 1 og 2 voru sambærileg, og AUC_{0-last} á degi 3 var um það bil helmingur af gildum tveggja fyrri daganna sem bendir til þess að lyfjahvörf dexrazoxans séu skammtaháð. Heildarbil og meðaltal AUC_{0-24} milli daga var mjög svipað; ekkert bendir til að nein marktæk uppsöfnun dexrazoxans eigi sér stað.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á eituráhrifum dexrazoxans við endurtekna skammta hafa sýnt að marklíffæri þar sem frumuskipting er ör eru í mestri hættu: beinmergur, eitlar, eistu og meltingarvegur. Mergfrumueyðing er því algeng. Sjáanleg virkni var meiri við langvarandi lyfjagjöf en lyfjagjöf í bráðatilfellum. Við samtímis notkun með doxorubisíni lögðust eituráhrifin saman en voru ekki samverkandi.
Sýnt hefur verið fram á að dexrazoxan hefur stökkbreytandi virkni. Krabbameinsvaldandi áhrif dexrazoxan hafa ekki verið rannsökuð, hins vegar hefur verið tilkynnt um að razoxan (handhverf blanda dexrazoxans og levrazoxans) tengist myndun meinvarpa í músum (eitlaæxli) og rottum (krabbamein í legi) eftir langvarandi lyfjagjöf. Gert er ráð fyrir báðum þessum áhrifum við notkun þessarar tegundar efnasambanda.

Takmarkaðar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir úr dýrarannsóknum en breytingar á eistum komu fram hjá rottum og kanínum eftir endurtekna skammta.

Sýnt hefur verið fram á að razoxan, sem er í sama lyfjaflokki, hefur eituráhrif á fóstur hjá músum, rottum og kanínum og er vansköpunarmyndandi hjá músum og rottum.

Þegar tilraunamýs með utanæðaleka daunorubisíns fengu meðferð með dexrazoxani ásamt yfirborðsmeðferð með dímetýlsúlfoxíði (DMSO) á svæði húðarinnar með áverka eftir daunorubisín, fengu 67% músa lítil sár á húð, en hjá öðrum hópi músa kom meðferð með dexrazoxan einu sér algjörlega í veg fyrir drep í húð af völdum daunorubisíns. Því ætti ekki að nota dímetýlsúlfoxíð (DMSO) hjá sjúklingum sem gefið er dexrazoxan til meðhöndlunar á utanæðaleka antrasýklíns.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

<u>Hettuglas með stofni</u>
engin

<u>Glas með leysi</u>
Natríumklóríð
Kalíumklóríð
Magnesíumklóríð hexahýdrat
Natríumasetat þríhýdrat
Natríumglúkónat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samrýmanleika.

6.3 Geymsluþol

Stofn og leysir:
3 ár.

Eftir blöndun og þynningu:
Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki meðan á notkun stendur hefur verið staðfestur í 4 klukkustundir við geymslu við 2-8 °C.
Með tilliti til örverufræði ætti að nota lyfið strax.
Ef lyfið er ekki notað strax er geymsluþol meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengra en 4 klukkustundir við 2-8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægra hitastig en 25 °C.
Geymið hettuglösin og glösin í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

Um geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu er vísað til kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Savene stofn:
Gult 36 ml hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa úr klóróbútýli og loki sem er flett af.

Savene leysir:
500 ml lausn í glösum, gerð I (Ph.Eur.) gler

Pakkningastærðir:
Savene er fáanlegt í bráðapakkningu sem inniheldur 10 hettuglös með Savene stofni og 3 glös með 500 ml af Savene leysi ásamt 3 upphengikrókum fyrir glösin.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir innrennsli skal blanda Savene stofninn með 25 ml af Savene leysi til að fá styrkinn 20 mg af dexrazoxani á hvern ml. Þykknið er lítillega gulleitt. Þykknið á síðan að leysa upp frekar með því sem eftir er af Savene leysinum.

Gæta skal varúðar við blöndun og þynningu lausnarinnar og nota skal hefðbundnar aðferðir við rétta meðferð frumudrepandi lyfja. Þungað starfsfólk ætti ekki að meðhöndla blönduna. Mælt er með notkun hanska og annars hlífðarfatnaðs til að koma í veg fyrir snertingu við húð. Greint hefur verið frá húðviðbrögðum í kjölfar snertingar við dexrazoxan. Ef stofninn eða lausnin komast í snertingu við húð eða slímhimnu skal skola svæðið tafarlaust og vandlega.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

Dublin 4, Dublin
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/350/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 28. júlí 2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 18. júlí 2011

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ SETTI (SETTIÐ INNIHELDUR 10 HETTUGLÖS OG 3 GLÖS AF LEYSI)

1. HEITI LYFSINS

Savene 20 mg/ml stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
(dexrazoxan)

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 500 mg dexrazoxan (589 mg dexrazoxan hýdróklóríð).
Eftir blöndun með 25 ml af Savene leysi, inniheldur 1 ml af þykkni 20 mg dexrazoxan.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni Savene stofn:
Engin

Hjálparefni Savene leysir:
Natríumklóríð
Kalíumklóríð
Magnesíumklóríð hexahýdrat
Natríumasetat þríhýdrat
Natríumglúkónat
Natríumhýdroxíð
Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
10 hettuglös með 500 mg dexrazoxan
3 glös með 500 ml leysi og 3 upphengikrókum fyrir glös

Bráðapakkning til meðferðar á utanæðaleka antrasýklínlyfja

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skal gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun frumudrepandi lyfja.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægra hitastig en 25 °C.
Þykkni og þynnta lausn má geyma við 2 til 8 °C í 4 klukkustundir.
Geymið hettuglös og glös í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Inniheldur frumudrepandi efni.
Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/350/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC: {númer} [Framleiðslukóði]
SN: {númer} [Raðnúmer]
NN: {númer} [Bótanúmer í hverju landi fyrir sig eða annað númer sem auðkennir lyfið]>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS MEÐ STOFNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Savene stofn, 20 mg/ml fyrir innrennslisþykkni
dexrazoxan
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 mg dexrazoxan

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

GLAS MEÐ LEYSI

1. HEITI LYFSINS

Leysir fyrir Savene

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð,
Kalíumklóríð,
Magnesíumklóríð hexahýdrat,
Natríumasetat þríhýdrat,
Natríumglúkónat,
Natríumhýdroxíð,
Vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

500 ml af leysi

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu á þykkni.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur frumudrepandi efni eftir þynningu á þykkni.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægra hitastig en 25 °C.
Geymið í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.
Notið innan 4 klst. eftir þynningu þegar geymt er við 2-8 °C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/350/001

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á ekki við.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<Á ekki við.>

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Savene 20 mg/ml stofn og leysir fyrir innrennslisþykkni, lausn
Dexrazoxan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Savene og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Savene
3. Hvernig nota á Savene
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5 Hvernig geyma á Savene
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Savene og við hverju það er notað

Savene inniheldur virka efnið dexrazoxan sem virkar eins og mótefni við krabbameinslyfjum sem kallast antrasýklín.

Flest krabbameinslyf eru gefin í bláæð. Stundum verður slys og lyfið er gefið utan æðar og í aðliggjandi vef eða lekur úr æð í vefi umhverfis. Það er kallað utanæðaleki. Það er alvarlegt þar sem það getur valdið miklum vefjaskaða.

Savene er notað við meðferð við utanæðaleka antrasýklínlyfja hjá fullorðnum. Það getur dregið úr vefjaskemmdum sem verða vegna antrasýklín utanæðaleka.

2. Áður en byrjað er að nota Savene

Ekki má nota Savene:
- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir dexrazoxani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (sjá lista í 6. kafla)
- Ef þú hefur í hyggju að verða barnshafandi og notar ekki öruggar getnaðarvarnir
- Ef þú ert með barn á brjósti
- Ef þér er gefið bóluefni gegn mýgulusótt

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Savene er notað.
- Savene má aðeins gefa þér ef þú hefur fengið utanæðaleka í sambandi við lyfjameðferð sem inniheldur antrasýklínlyf
- Meðan á meðferð með Savene stendur verður svæðið þar sem utanæðaleka varð vart skoðað reglulega og blóðprufur verða teknar reglulega til að athuga blóðfrumur.
- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm mun læknirinn fylgjast með lifrarstarfseminni á meðan á meðferðinni stendur
- Ef þú ert með nýrnasjúkdóm mun læknirinn fylgjast með merkjum um breytingar í blóðfrumum.

Börn og unglingar
Börnum undir 18 ára aldri skal ekki gefa Savene.

Notkun annarra lyfja samhliða Savene
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú tekur eða munt nota eitthvert af eftirtöldum lyfjum:
- Bóluefni: Þú mátt ekki nota Savene ef þú ætlar að fá bólusetningu við mýgulusótt og ekki er mælt með að þú notir Savene ef þú ætlar að fá bólusetningu með lifandi veikluðum bóluefnum.
- Lyf sem kallast DMSO (sem er smyrsl við húðsjúkdómum).
- Fenýtóín (meðferð við flogum) (Savene gæti dregið úr áhrifum þessa lyfs).
- Blóðþynningarlyf (hugsanlega þarf að fylgjast oftar með blóðgildum þínum).
- Ciclosporín eða takrólímus (báðar meðferðir bæla ónæmiskerfi líkamans og eru notaðar til að koma í veg fyrir líffærahöfnun eftir ígræðslu líffæra).
- Mergfrumueyðandi lyf (minnka framleiðslu rauðra-, hvítra- eða storkublóðfrumna).

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.
Ekki skal gefa þunguðum konum Savene.
Ekki má gefa barni brjóst meðan á meðferð með Savene stendur.
Bæði körlum og konum sem stunda kynlíf er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í sex mánuði eftir að meðferð lýkur til að koma í veg fyrir þungun (sjá kafla 2, „Ekki má nota Savene“).
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Savene á frjósemi – ef það veldur áhyggjum skaltu ræða við lækninn.

Akstur og notkun véla
Svimi, þreyta og skyndilegt yfirlið hafa komið fram hjá nokkrum sjúklingum sem fengu Savene meðferð. Meðferðin er talin hafa takmörkuð áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Savene inniheldur kalíum og natríum
Savene leysirinn inniheldur 98 mg af kalíum í hverju 500 ml glasi sem getur verið skaðlegt fólki sem er á kalíumsnauðu fæði eða er með nýrnasjúkdóma. Ef þú ert í áhættu fyrir há kalíumgildi í blóði mun læknirinn fylgjast með því.
Savene leysirinn inniheldur einnig 1,61 g af natríum (megininnihaldsefni matar-/borðsalts) í hverju 500 ml glasi. Þetta samsvarar 81% af ráðlögðum hámarksdagskammti natríums fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Savene

Þér verður gefið Savene undir stjórn læknis sem hefur reynslu af gjöf krabbameinslyfja.

Ráðlagður skammtur
Skammturinn fer eftir hæð þinni, þyngd og nýrnastarfsemi. Læknirinn reiknar líkamsflatarmál þitt í fermetrum (m^2) til að ákveða skammtinn sem þú átt að fá. Ráðlagður skammtur fullorðinna (með eðlilega nýrnastarfsemi) er:

1. dagur: 1.000 mg/m^2
2. dagur: 1.000 mg/m^2
3. dagur: 500 mg/m^2

Læknirinn kann að minnka skammtinn ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
Þér verður gefið Savene með innrennsli í bláæð. Innrennslið mun taka 1-2 klukkustundir.

Tíðni lyfjagjafa
Þér verður gefið innrennsli einu sinni á dag, 3 daga í röð. Þér verður gefið fyrsta innrennslið eins fljótt og auðið er og innan sex klukkustunda eftir utanæðaleka antrasýklínlyfs. Savene innrennslið verður gefið á sama tíma alla daga meðferðarinnar.
Savene verður ekki notað aftur þegar næsta antrasýklínlyfjagjöf fer fram, nema ef utanæðaleki á sér stað á ný.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er notaður
Ef þú færð stærri skammt af Savene en vera skyldi munt þú njóta eftirlits þar sem sérstaklega er fylgst með blóðfrumum, hugsanlegum einkennum í meltingarfærum, einkennum í húð og hármissi.

Ef Savene kemst í snertingu við húð skal án tafar skola húðina vandlega með vatni.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar læknishjálpar.
Greint hefur verið frá eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum hjá sjúklingum í meðferð með Savene (tíðni ekki þekkt):
- Ofnæmisviðbrögð, einkenni sem gætu verið kláði, útbrot, bólga í andliti/hálsi, hvæsandi öndun, mæði eða erfiðleikar við öndun, breytingar á meðvitund, lágþrýstingur, skyndilegt yfirlið.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð einhver ofangreindra einkenna.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Ógleði
- Viðbrögð á stungustaðnum (verkur á stungustað, roði, bólga eða verkur í húð á staðnum eða hersli í húð á stungustað)
- Fækkun hvítra blóðkorna og blóðflagna
- Sýking (eftir aðgerð eða aðrar sýkingar)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Uppköst
- Niðurgangur
- Þreytutilfinning, syfjutilfinning, svimatilfinning, skyndilegt yfirlið
- Skerðing á starfsemi einhvers skynfæris (sjón, lykt, heyrn, snerting, bragð)
- Hiti
- Bólga í æðinni þar sem meðferðin er gefin (bláæðabólga)
- Bólga í æð rétt undir húðinni oft með litlum blóðtappa
- Blóðtappi í bláæð, yfirleitt í hand- eða fótlegg
- Bólga í munni
- Munnþurrkur
- Hármissir
- Kláði
- Þyngdartap, minni matarlyst
- Vöðvaverkur, skjálfti (ósjálfráð vöðvahreyfing)
- Blæðing frá leggöngum
- Erfiðleikar við öndun
- Lungnabólga (lungnasýking)
- Bólga í hand- eða fótleggjum (bjúgur)

- Fylgikvillar sára
- Breytingar á lifrarstarfsemi (geta komið fram á niðurstöðum prófa)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Savene

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkningu, merkimiða stofnhettuglassins og merkimiða leysisflösku á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægra hitastig en 25 °C.
Geymið stofnhettuglösin og leysisflöskurnar í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Savene inniheldur
- Virka innihaldsefnið er dexrazoxan. Hvert hettuglas inniheldur 500 mg dexrazoxan sem 589 mg dexrazoxan hýdróklóríð.
- Önnur innihaldsefni eru: Leysirinn sem inniheldur natríumklóríð, kalíumklóríð, magnesíumklóríð hexahýdrat, natríumasetat þríhýdrat, natríumglúkónat, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Savene og pakkningastærðir bráðapakkninga
Savene settið samanstendur af Savene innrennslisstofni fyrir þykkni (hvítt til beinhvítt) og Savene leysi. Ein bráðapakkning inniheldur 10 hettuglös af Savene stofni og 3 glös með Savene leysi ásamt 3 upphengikrókum fyrir glös.

Styrkur dexrazoxans þegar því hefur verið blandað með 25 ml af Savene leysi er 20 mg/ml. Blandað þykkni er lítillega gulleitt.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

Leiðbeiningar um notkun með Savene 20 mg/ml stofni og leysi fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Það er mikilvægt að þú lesir allar leiðbeiningarnar áður en Savene er blandað.

1. SAMSETNING

Savene er afhent sem:
1. Savene stofn fyrir þykkni
2. Leysir fyrir Savene

Savene stofn verður að blanda með 25 ml af Savene leysi til að fá þykkni sem verður að þynna frekar með þeim Savene leysi sem eftir er áður en það er gefið.

2. TILMÆLI UM ÖRUGGA MEÐFERÐ

Savene er krabbameinslyf og nota skal hefðbundnar aðferðir við rétta meðferð og förgun krabbameinslyfja, en þær eru:
- Starfsfólk ætti að vera þjálfað í blöndun lyfsins
- Þungað starfsfólk ætti ekki að vinna með þetta lyf
  Starfsfólk sem meðhöndlar lyfið við blöndun þess skal nota hlífðarfatnað, þar með talið grímu, hlífðargleraugu og -hanska.
- Ef lyfið kemst óvart í snertingu við húð eða augu skal bregðast tafarlaust við og skola vandlega með miklu vatni

3. UNDIRBÚNINGUR FYRIR LYFJAGJÖF Í ÆÐ

3.1 Blöndun Savene stofns til að búa til þykkni

3.1.1 Notið sprautu með nál við smitgát til að taka 25 ml úr glasi með Savene leysi.
3.1.2 Sprautið öllu innihaldi sprautunnar í hettuglasið með Savene stofninum.
3.1.3 Fjarlægið sprautuna og nálina og blandið með því að snúa hettuglasinu við mörgum sinnum þar til stofninn er alveg uppleystur. Má ekki hrista.
3.1.4 Látið hettuglasið með þykkninu standa í 5 mínútur eftir blöndun við stofuhita og athugið hvort lausnin er einsleit og tær. Þykknið er lítillega gulleit.
Þykknið inniheldur 20 mg dexrazoxan og skal notað tafarlaust til frekari blöndunar. Það inniheldur engin bakteríueyðandi rotvarnarefni.
3.1.5 Geymið opna leysisflösku við smitgát þar sem þörf er á henni til að þynna þykknið frekar.

3.2 Þynning innrennslisþykknisins

3.2.1 Það getur þurft allt að fjögur hettuglös með Savene þykkni til að fá nauðsynlegan skammt fyrir sjúklinginn. Allt eftir hvað sjúklingurinn þarf stóran skammt, skal taka með smitgát samsvarandi magn af blandaðri lausn með 20 mg dexrazoxan á hvern ml úr þeim fjölda hettuglasa sem þarf sem innihalda þykkni. Notið kvarðaða sprautu með nál.
3.2.2 Sprautið nauðsynlegu magni blandaðrar lausnar aftur í opna flösku með Savene leysi (sjá 3.1.5). Ekki má blanda lausninni við nein önnur lyf.
3.2.3 Blandið lausnina með því að hræra varlega í innihaldi innrennslisflöskunnar.
3.2.4 Savene skal gefa við smitgátaraðstæður sem 1-2 klukkustunda innrennsli við stofuhita og eðlileg birtuskilyrði.
3.2.5 Eins og við á um öll lyf sem gefin eru í æð, skal skoða Savene þykknið og innrennslislausn í leit að ögnum og litabreytingum áður en lyfið er gefið. Farga skal lausnum með botnfalli.

4. GEYMSLA

4.1 Fyrir blöndun og þynningu:

- Geymið við lægra hitastig en 25 °C.
- Geymið stofnhettuglösin og leysisflöskurnar í ytri umbúðunum til varnar gegn ljósi.

4.2 Eftir blöndun og þynningu:

- Efnafræðilegur og eðlisfræðilegur stöðugleiki eftir blöndun og þynningu í leysinum hefur verið staðfestur í 4 klukkustundir við geymslu við 2 til 8 °C.
- Til að forðast hugsanlega örverumengun ætti að nota lyfið strax.
- Ef lyfið er ekki notað strax skal geyma það við 2 til 8 °C (í kæli) og ekki lengur en í 4 klukkustundir.

5. FÖRGUN

Öllum áhöldum til undirbúnings, lyfjagjafar eða hreinsunar, þar með hanskar svo og lyfjaleifum skal farga í samræmi við gildandi reglur.