

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Savene 20 mg/ml poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 500 mg dexrazoxaan (589 mg dexrazoxaan hydrochloride).

Elke ml bevat 20 mg dexrazoxaan na reconstitutie met 25 ml Savene-oplosmiddel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Fles met oplosmiddel:

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Injectieflacon met poeder:

Wit tot gebroken wit lyofilisaat.

Fles met oplosmiddel:

Heldere isotone oplossing (295 mOsm/l, pH circa. 7,4).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Savene is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van anthracycline-extravasatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Savene moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De behandeling dient gedurende 3 achtereenvolgende dagen eenmaal daags te worden gegeven.

De aanbevolen dosis is:

Dag 1: 1000 mg/m²

Dag 2: 1000 mg/m²

Dag 3: 500 mg/m²

De eerste infusie dient zo spoedig mogelijk en binnen de eerste zes uur na het accident te worden geïnitieerd. De behandeling op dag 2 en dag 3 dient op hetzelfde tijdstip (+/- 3 uur) als op de eerste dag te starten.

Voor patiënten met een lichaamsoppervlak van meer dan 2 m² mag de enkele dosis 2000 mg niet overschrijden.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 40 ml/min) dient de dosis Savene te worden verlaagd met 50% (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Dexrazoxaan is niet onderzocht bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en het gebruik ervan bij dergelijke patiënten wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij ouderen en het gebruik van dexrazoxaan bij dergelijke patiënten wordt niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Savene bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De aangegeven dosis dient gedurende 1-2 uur als intraveneuze infusie te worden toegediend in een grote ader in een ander(e) extremiteit/gebied dan is aangetast door de extravasatie. Koelmiddelen zoals ijspakkingen dienen ten minste 15 minuten vóór toediening van Savene te zijn verwijderd om voldoende doorbloeding mogelijk te maken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie maatregelen nemen (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige vaccinatie met gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Continue bewaking

Na de behandeling dient regelmatig plaatselijk onderzoek te worden uitgevoerd totdat het probleem is verdwenen.

Bij verdenking op extravasatie door andere blaartrekkende middelen dan anthracyclines via dezelfde IV-toegang, bijv. vincristine, mitomycine en vinorelbine, zou Savene niet effectief zijn tegen de effecten van deze middelen.

Aangezien Savene zal worden toegediend aan patiënten die cytotoxische therapie ondergaan met anthracyclines zal het cytotoxische potentieel ervan (dat met name resulteert in reversibele hematologische toxiciteit met een nadir op dag 11-12) derhalve additief zijn aan dat van de andere toegediende chemotherapie. Derhalve dient regelmatig hematologische controle plaats te vinden.

Bewaking van de lever- en nierfunctie

Aangezien leverdisfunctie (verhoging van transaminasen en bilirubine) kan optreden (met name na doses boven 1000 mg/m² dexrazoxaan), wordt aanbevolen om bij patiënten met bekende leverfunctiestoornissen standaard leverfunctietests uit te voeren vóór elke toediening van dexrazoxaan (zie rubriek 4.2).

Aangezien nierdisfunctie de eliminatiesnelheid van dexrazoxaan kan verlagen, dienen patiënten met gestoorde nierfunctie te worden gecontroleerd op tekenen van hematologische toxiciteit (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 40 ml/min)).

Anafylactische reactie

Anafylactische reacties, waaronder angio-oedeem, huidreacties, bronchospasme, ademhalingsmoeilijkheden, hypotensie en bewustzijnsverlies, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met dexrazoxaan en anthracyclines (zie rubriek 4.8). Met een voorgeschiedenis van allergie voor dexrazoxaan dient zorgvuldig rekening te worden gehouden voorafgaand aan de toediening (zie rubriek 4.3).

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Aangezien dexrazoxaan een mutagene werking heeft en gebruikt wordt in combinatie met anthracyclines waarvan bekend is dat ze cytotoxische, mutagene en embryotoxische eigenschappen bezitten, dienen zowel seksueel actieve mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden geadviseerd om gedurende de behandeling en ten minste 6 maanden daarna geen kind te verwekken c.q. zwanger te worden en dienen zij gedurende deze periode een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Vrouwen dienen onmiddellijk hun arts te informeren als ze zwanger worden (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Kalium- en natriumgehalten

Het Savene-oplosmiddel bevat 98 mg kalium per fles van 500 ml. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten met een gecontroleerd kaliumdieet. De plasmakaliumspiegel moet nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met risico op hyperkaliëmie.

Het Savene-oplosmiddel bevat tevens 1,61 g natrium per fles van 500 ml, overeenkomend met 81% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd:

Gelekoortsvaccin: Risico van dodelijke gegeneraliseerde vaccinatieziekte (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aangeraden:

- Andere levende verzwakte vaccins: risico van systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds door hun onderliggende ziekte of door gelijktijdige chemotherapie een verminderde immuniteit hebben. Gebruik een geïnactiveerd vaccin indien dit bestaat (poliomyelitis).
- Dimethylsulfoxide (DMSO) dient niet te worden gebruikt bij patiënten die dexrazoxaan krijgen toegediend om door anthracycline geïnduceerde extravasatie te behandelen (zie rubriek 5.3).
- Fenytoïne: cytotoxische stoffen kunnen de absorptie van fenytoïne verminderen, wat leidt tot een exacerbatie van convulsies. Dexrazoxaan wordt niet aanbevolen in combinatie met fenytoïne.

Voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik:

Ciclosporine, tacrolimus: Overmatige immunosuppressie met risico van lymfoproliferatieve ziekte.

Interacties die vaak voorkomen bij alle cytotoxica:

- Vanwege het verhoogde trombotische risico bij patiënten met kwaadaardige aandoeningen wordt vaak een behandeling met anticoagulantia gebruikt. Patiënten die met anticoagulantia worden behandeld dienen frequenter te worden gecontroleerd, aangezien cytotoxische middelen interacties kunnen vertonen met orale anticoagulantia.
- Dexrazoxaan kan de toxiciteit verhogen die wordt veroorzaakt door de chemotherapiecycle gedurende welke het accident plaatsvond, waardoor zorgvuldige controle van hematologische parameters vereist is (zie rubriek 4.4).

Interactie specifiek voor dexrazoxaan:

Toen dexrazoxaan werd getest bij vijf belangrijke cytochroom P450 iso-enzymen: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4, werd geen hiervan geïnhibeerd door dexrazoxaan.

Gelijktijdige toediening van doxorubicine (50 tot 60 mg/m²) of epirubicine (60 tot 100 mg/m²) had geen significante invloed op de farmacokinetiek van dexrazoxaan. In studies had dexrazoxaan geen invloed op de farmacokinetiek van doxorubicine. Er is vanuit studies beperkt bewijs dat erop wijst dat de klaring van epirubicine mogelijk verhoogd is wanneer van tevoren dexrazoxaan wordt toegediend; dit vond plaats bij hoge doses epirubicine (120-135 mg/m²). NB: in deze studies vond de toediening van dexrazoxaan plaats voordat anthracycline werd toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Aangezien dexrazoxaan een mutagene werking heeft en gebruikt wordt in combinatie met anthracyclines waarvan bekend is dat ze cytotoxische, mutagene en embryotoxische eigenschappen bezitten, dienen zowel seksueel actieve mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden geadviseerd om gedurende de behandeling en ten minste 6 maanden daarna geen kind te verwekken c.q. zwanger te worden en dienen zij gedurende deze periode een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Vrouwen dienen onmiddellijk hun arts te informeren als ze zwanger worden (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dexrazoxaan bij zwangere vrouwen. Dexrazoxaan kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Dexrazoxaan dient niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dexrazoxaan wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die door borstvoeding worden blootgesteld aan dexrazoxaan, is borstvoeding gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar vanuit dieronderzoek. Wel werden bij ratten en konijnen veranderingen van de testes waargenomen na herhaalde dosering (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid, slaperigheid en syncope zijn gemeld bij enkele patiënten die deelnamen aan de Savene studies TT01 en TT02 (zie rubriek 4.8). Dexrazoxaan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Een aantal gepubliceerde rapporten m.b.t. meer dan 1000 patiënten laten een uniform patroon zien van dosisafhankelijke bijwerkingen. De vaakst optredende bijwerkingen zijn misselijkheid/overgeven, beenmergsuppressie (neutropenie, trombocytopenie), reacties op de toedieningsplaats, diarree, stomatitis, en verhoogde lever-transaminases (ALAT/ASAT). Alle bijwerkingen waren snel reversibel.

De volgende informatie is gebaseerd op twee klinische studies, TT01 en TT02, naar Savene dat werd toegediend aan extravasatie-patiënten die reeds kuren met chemotherapeutische middelen kregen.

De bijwerkingen waren typisch voor standaard chemotherapie en ook voor dexrazoxaan:

Misselijkheid/overgeven bij ongeveer een derde van de patiënten, neutropenie en trombocytopenie bij ongeveer de helft van de patiënten, verhoogde concentraties leverenzymen (ALAT/ASAT) waren zeldzamer.

De bijwerkingen die in de twee studies werden waargenomen zijn hieronder vermeld.

Incidentie van bijwerkingen (MedDRA) in studies TT01 en TT02 (n=80 patiënten)

(N.B.: aantallen voor Bloed- en lymfestelselaandoeningen zijn vermeld in een aparte tabel voor laboratoriumonderzoeken)

De gemelde bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van de volgende frequentiegroepen:

Zeerv vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeerv zelden ($< 1/10.000$)

Systeem/orgaanklassen (SOC)	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeerv vaak	Postoperatieve infectie
	Vaak	Infectie
		Neutropene infectie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reacties
	Niet bekend	Hypersensitiviteit
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
		Sensorisch verlies
		Syncope
		Tremor
Bloedvataandoeningen	Vaak	Flebitis
		Oppervlakkige tromboflebitis
		Veneuze trombose ledemaat
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
		Longontsteking
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeerv vaak	Misselijkheid
	Vaak	Overgeven
		Diarree
		Stomatitis
		Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia
		Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale bloedingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeerv vaak	Pijn op de injectieplaats
	Vaak	Pyrexie
		Flebitis op de injectieplaats
		Erytheem op de injectieplaats
		Vermoeidheid
		Verharding op de injectieplaats
		Zwelling op de injectieplaats
		Perifeer oedeem
		Somnolentie
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsafname
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Vaak	Wondcomplicatie

Incidentie van laboratoriumafwijkingen in TT01 en TT02 (n=80 patiënten)

Laboratoriumtest	Aantal patiënten met post baseline-waarde	CTC-graad 3-4	
		N	%
Hemoglobine	80	2	2,5%
WBC	80	36	45,0%
Neutrofielen	78	36	46,2%
Bloedplaatjes	80	17	21,3%
Natrium (hypo)	79	5	6,3%
Kalium (hypo)	79	2	2,5%
Kalium (hyper)	79	0	0,0%
Alkalische fosfatase	77	0	0,0%
Bilirubine	77	1	1,3%
AST	57	2	3,5%
ALT	71	3	3,9%
Creatinine	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Totaal calcium (hypo)	28	2	7,1%

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen van overdosering bestaan waarschijnlijk uit leukopenie, trombocytopenie, misselijkheid, overgeven, diarree, huidreacties en alopecia. De behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Detoxificatiemiddelen voor antineoplastische middelen, ATC-code: V03AF02

Twee farmacodynamische eigenschappen van dexrazoxaan zijn beschreven in de literatuur:

1. Preventie van anthracycline-cardiotoxiciteit, en
2. Antineoplastisch effect

Werkingsmechanisme

Dexrazoxaan heeft twee belangrijke werkingsmechanismen:

1. Chelatie van ijzer, met name door de metaboliet met de geopende ring, waardoor de ijzerafhankelijke oxidatiestress wordt verminderd die de door anthracycline geïnduceerde cardiotoxiciteit veroorzaakt.
2. Inhibitie van topo-isomerase II.

Het is niet bekend in welke mate elk van deze werkingsmechanismen bijdraagt aan het preventieve effect op weefseldestructie na anthracycline-extravasatie.

De chelaterende eigenschap is waarschijnlijk tevens verantwoordelijk voor een verhoogde urinaire excretie van ijzer en zink en een verlaagde serumconcentratie van calcium die in een paar studies is beschreven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma voor Savene (dexrazoxaan) omvatte twee open, eenarmige, multicenter studies.

Het algemene doel van elke studie was om de werkzaamheid te onderzoeken van intraveneus toegediende Savene bij het voorkomen van weefselschade door accidenteel geëxtravaseerd anthracycline, en derhalve te voorkomen dat de patiënten de standaard gebruikte chirurgische excisie van het aangetaste weefsel zouden ondergaan.

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening konden ter vergelijking alleen historische gegevens worden gebruikt (deze lieten een operatiepercentage van 35-50% zien, in één land 100% bij met biopsie bevestigde gevallen).

Bij beide studies was het doseringsregime hetzelfde. Behandeling met Savene moest binnen 6 uur na het incident worden gestart en werd na 24 en 48 uur herhaald. De eerste en tweede dosis waren 1000 mg/m² en de derde was 500 mg/m².

Een voorwaarde voor opname in het werkzaamheids gedeelte van de studie was dat de anthracycline-extravasatie door fluorescentiemicroscopie van één of meer biopten was aangetoond.

Bij de werkzaamheidsbeoordeling werd voor het doel van de studies niet gekeken naar patiënten waarbij de extravasatie was veroorzaakt door een 'central venous access device' (CVAD).

In de klinische studies werden geen patiënten met neutropenie en trombocytopenie > CTC-graad 1 ('Common Toxicity Criteria') opgenomen.

In studie **TT01** werden 23 patiënten opgenomen en behandeld met Savene. Achttien hiervan konden worden beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid en nog eens vijf patiënten konden alleen op toxiciteit worden beoordeeld. Bij geen van de patiënten was een operatieve ingreep vereist.

In studie **TT02** werden 57 patiënten opgenomen die de eerste dosis Savene kregen. 36 patiënten konden worden beoordeeld op werkzaamheid. Bij slechts één van de 36 patiënten was een operatie vereist.

In beide studies hadden alle patiënten anthracycline toegediend gekregen. Over het geheel genomen was de meest toegediende anthracycline epirubicine (56% van de patiënten).

In beide studies voorkwam behandeling met dexrazoxaan de ontwikkeling van necrose, maakte deze het mogelijk dat de kankerbehandeling bij de meerderheid van de patiënten (70,4 %) volgens schema door kon gaan en verminderde deze het optreden van sequelae (er werden slechts enkele en lichte langetermijnsequelae waargenomen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Savene mag alleen intraveneus worden toegediend.

Distributie

Uit de bibliografische gegevens blijkt dat de serumkinetiek van dexrazoxaan na intraveneuze toediening een open tweecompartimenten-model volgt dat onafhankelijk is van schema en dosis. De waargenomen distributievolumes zijn 0,13-1,3 l/kg (mediaan 0,49 l/kg). Het distributievolume is onafhankelijk van de dosis. De AUC's waren dosisproportioneel. Verspreiding over de weefsels vindt snel plaats, waarbij de hoogste spiegels van onveranderde moederstof en gehydrolyseerd product in lever en nieren voorkomen. Dexrazoxaan wordt voor ongeveer 2% aan eiwit gebonden.

Biotransformatie

Dexrazoxaan wordt intracellulair gehydrolyseerd: eerst tot zijn twee in één ring geopende tussenproducten (B en C) en vervolgens tot de in twee ringen geopende vorm (ADR-925) die een

structuur heeft die vergelijkbaar is met EDTA en een sterke chelator is van ijzer en divalente kationen als calciumionen.

Eliminatie

Dexrazoxaan vertoont een bifasische eliminatiekinetiek. De initiële eliminatiehalfwaardetijden (alfa) zijn 0,18-1 uur (mediaan 0,34 uur) en de terminale eliminatiehalfwaardetijden zijn 1,9-9,1 uur (mediaan 2,8 uur). De totale uitscheiding in de urine van onveranderd dexrazoxaan is 34-60 %. De systemische klaring is onafhankelijk van de dosis. De farmacokinetiek van de metabolieten is gebaseerd op een enkele studie met vijf patiënten. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden van de één ring geopende metaboliet B en metaboliet C zijn respectievelijk 0,9-3,9 uur (n=5) en 0,5-0,8 uur (n=3). De eliminatiehalfwaardetijd van de twee ringen geopende metaboliet ADR-925 wordt in de literatuur niet gegeven. ADR-925 stijgt naar verluidt binnen 15 min. na infusie van 1500 mg/m² met een factor 3 en blijft relatief constant op een plateau gedurende 4 uur waarna het na 24 uur tot ongeveer de helft is gedaald.

In-vitro studies naar dexrazoxaan met humane microsomen lieten een hoge stabiliteit van dexrazoxaan zien, wat erop wijst dat grootschalige metabolisatie via cytochroom P450 onwaarschijnlijk is.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om definitieve conclusies te trekken met betrekking tot intrinsieke farmacokinetische factoren zoals leeftijd, geslacht, ras en gewicht. Inter- en intra-individuele farmacokinetische variabiliteit is niet systematisch bestudeerd. Op basis van een beperkt aantal patiënten werd de interindividuele variabiliteit, berekend als de variatiecoëfficiënt (CV %), van de belangrijkste farmacokinetische parameters geschat op circa 30%.

Nierfunctiestoornis

Vergeleken met normale proefpersonen (creatinineklaring (CLCR) > 80 ml/min) was de blootstelling bij proefpersonen met een matige (CLCR van 30 tot 50 ml/min) tot ernstige (CLCR < 30 ml/min) nierfunctiestoornis 2 maal zo groot. Modellen wezen erop dat een equivalente blootstelling (AUC_{0-inf}) kon worden bereikt als de dosering met 50% werd verlaagd bij proefpersonen met een CLCR van minder dan 40 ml/min vergeleken met controleproefpersonen (CLCR > 80 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetiek bij patiënten met extravasatie

De klinische studie TT04 werd uitgevoerd onder 6 vrouwelijke patiënten die een behandeling voor anthracycline-extravasatie ondergingen. Het doel was onderzoek te doen naar de farmacokinetiek van een 3-daagse dexrazoxaankuur en de werkzaamheid ervan bij patiënten met anthracycline-extravasatie. De systemische klaring was vergelijkbaar op dag 1 (9,9 l/uur ± 3,1) en dag 2 (11,1 l/uur ± 4,5) en verschilde niet van de waarden die in de literatuur worden gemeld. Het distributievolume van dexrazoxaan tijdens de plateau fase (steady-state) bedroeg 30,5 l ± 11,1 op dag 1 en 35,8 l ± 19,7 op dag 2. De terminale eliminatiehalfwaardetijd was consistent gedurende dag 1 tot en met 3 (2,1 - 2,2 uur). De gemiddelde AUC₀₋₂₄-waarden op dag 1 en dag 2 waren vergelijkbaar, terwijl de AUC_{0-last} op dag 3 ongeveer de helft was van de waarde tijdens de eerste twee dagen, wat erop duidt dat de farmacokinetiek van dexrazoxaan dosisafhankelijk is. De algehele bereiken en gemiddelden van AUC₀₋₂₄ tussen de verschillende dagen zaten zeer dicht bij elkaar; het lijkt er niet op dat er sprake is van significante accumulatie van dexrazoxaan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies met herhaalde doses dexrazoxaan hebben aangetoond dat weefsels met snelle celdeling de primaire doelorganen waren: beenmerg, lymfeweefsel, testes en spijsverteringskanaal. Myelosuppressie komt derhalve vaak voor. De waargenomen effecten waren sterker tijdens chronische dan tijdens acute toediening. De toxiciteit in combinatie met doxorubicine was additief en niet synergistisch.

Van dexrazoxaan is aangetoond dat het een mutagene werking heeft. Het carcinogene potentieel van dexrazoxaan is niet onderzocht, maar razoxaan (het racemische mengsel van dexrazoxaan en levrazoxaan) is naar verluidt betrokken bij de ontwikkeling van maligniteiten bij muizen (lymfoïde

neoplasmen) en ratten (baarmoedercarcinomen) na toediening gedurende een langdurige periode. Deze effecten zijn bij deze groep middelen beide te verwachten.

Er zijn beperkte vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar vanuit dieronderzoek. Wel werden bij ratten en konijnen veranderingen van de testes waargenomen na herhaalde dosering.

Het verwante razoxaan is embryotoxisch gebleken bij muizen, ratten en konijnen en teratogeen bij ratten en muizen.

Toen muizen met experimentele daunorubicine-extravasatie werden behandeld met dexrazoxaan dat systemisch werd gecombineerd met topische behandeling met DMSO op het door daunorubicine aangetaste huidoppervlak, ontwikkelde 67% van de muizen huidwondjes, terwijl behandeling met alleen dexrazoxaan de door daunorubicine geïnduceerde huidnecrose bij een andere groep muizen volledig voorkwam. Derhalve dient dimethylsulfoxide (DMSO) niet te worden gebruikt bij patiënten aan wie dexrazoxaan wordt toegediend om anthracycline-extravasatie te behandelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met poeder

Geen

Fles met oplosmiddel

Natriumchloride

Kaliumchloride

Magnesiumchloride-hexahydraat

Natriumacetaat-trihydraat

Natriumgluconaat

Natriumhydroxide

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vanwege het gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheid, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Poeder en oplosmiddel:

3 jaar.

Na reconstitutie en verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is vastgesteld op 4 uur, mits bewaard bij 2 - 8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt.

Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dienen niet langer dan 4 uur te zijn bij 2 – 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacons en flessen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Savene-poeder:

Amberkleurige 36 ml glazen injectieflacon type I met chloorbutylrubber stop en een flip-off kapje.

Savene-oplosmiddel:

500 ml oplossing in flessen van Type-I glas (Ph.Eur.).

Verpakkingsgrootten:

Savene is verkrijgbaar als een kit voor noodgevallen bestaande uit 10 injectieflacons met Savene-poeder en 3 flessen met Savene-oplosmiddel, inclusief 3 fleshangers.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór infusie moet Savene-poeder worden gereconstitueerd met 25 ml Savene-oplosmiddel om een concentratie van 20 mg dexrazoxaan per ml te verkrijgen. Het concentraat is enigszins geel. Het concentraat dient vervolgens verder te worden verdund met de resterende hoeveelheid Savene-oplosmiddel.

Voorzichtigheid is geboden tijdens reconstitutie en verdunning en de normale procedures voor juiste omgang met cytotoxische geneesmiddelen dienen te worden gevolgd. Het preparaat dient niet gehanteerd te worden door zwanger personeel. Gebruik van handschoenen en andere beschermende kleding ter voorkoming van huidcontact wordt aanbevolen. Huidreacties zijn gemeld na contact met dexrazoxaan. Als het poeder of de oplossing in contact komt met de huid of de slijmvliezen dient onmiddellijk en grondig met water te worden gewassen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/350/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2006

Datum van laatste verlenging: 18 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP-risicobeheerplan)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KIT DOOS (1 KIT BESTAANDE UIT 10 INJECTIEFLACONS MET POEDER EN 3 FLESSEN MET OPLOSMIDDEL)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Savene 20 mg/ml poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
dexrazoxaan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 500 mg dexrazoxaan (589 mg dexrazoxaan hydrochloride).
Na reconstitutie met 25 ml Savene-oplosmiddel bevat 1 ml van het concentraat 20 mg dexrazoxaan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**Hulpstoffen in Savene-poeder:**

Geen

Hulpstoffen in Savene-oplosmiddel:

Natriumchloride
Kaliumchloride
Magnesiumchloride-hexahydraat
Natriumacetaat-trihydraat
Natriumgluconaat
Natriumhydroxide
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie
10 injectieflacons met 500 mg dexrazoxaan
3 flessen met 500 ml oplosmiddel en 3 fleshangers

Kit voor noodgevallen voor de behandeling van anthracycline-extravasatie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaren is in het gebruik van cytotoxische middelen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Concentraat en verdunde oplossing kan gedurende 4 uur bij 2 - 8 °C worden bewaard.

Bewaar injectieflacons en flessen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Bevat cytotoxica.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/350/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATION IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC: {nummer} [productcode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationaal vergoedings- of nationaal identificatienummer]>

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Savene 20 mg/ml poeder voor concentraat
dexrazoxaan
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg dexrazoxaan

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Savene

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride,
Kaliumchloride,
Magnesiumchloride-hexahydraat,
Natriumacetaat trihydraat,
Natriumgluconaat,
Natriumhydroxide,
Water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

500 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning met concentraat.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat cytotoxica na verdunning met concentraat.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen 4 uur gebruiken na verdunning en bewaring bij 2 - 8 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/350/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<Niet van toepassing.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

<Niet van toepassing.>

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Savene 20 mg/ml poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie Dexrazoxaan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Savene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Savene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Savene bevat de werkzame stof dexrazoxaan, dat werkt als een tegengif tegen anthracyclines. Dit zijn geneesmiddelen voor de behandeling van kanker.

De meeste anti-kankergeneesmiddelen worden intraveneus (in een ader) toegediend. Soms wordt het geneesmiddel per ongeluk buiten de ader en in het omliggende weefsel geïnfuseerd, of lekt het uit de ader naar het omliggende weefsel. Dit voorval wordt extravasatie genoemd. Het is een ernstige complicatie aangezien het ernstige weefselschade kan veroorzaken.

Savene wordt gebruikt voor het behandelen van extravasaties van anthracyclines bij volwassenen. Het kan de hoeveelheid weefselschade als gevolg van extravasatie van anthracyclines verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent van plan om zwanger te worden en u neemt geen geschikte anticonceptiemaatregelen.
- U geeft borstvoeding.
- U krijgt gelekoortsvaccin.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- Savene dient alleen bij u te worden toegediend als u een extravasatie heeft in verband met anthracycline-bevattende chemotherapie.
- Gedurende de behandeling met Savene zal het gebied waar de extravasatie zich heeft voorgedaan regelmatig onderzocht worden en zullen er regelmatig bloedtests bij u worden uitgevoerd om uw bloedcellen te controleren.
- Als u leverproblemen heeft, zal uw arts uw leverfunctie gedurende de behandeling controleren.
- Als u nierproblemen heeft, zal uw arts controleren op tekenen van veranderingen in uw bloedcellen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Savene dient niet te worden toegediend aan kinderen en jongeren onder 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Savene nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Vertel uw arts of verpleegkundige met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken:

- Vaccins: u mag Savene niet gebruiken als u gelekoortsvaccin gaat krijgen, en het wordt afgeraden om Savene te gebruiken als u een vaccin gaat krijgen dat levende virusdeeltjes bevat.
- Een product dat DMSO wordt genoemd (dit is een crème om bepaalde huidaandoeningen mee te behandelen).
- Fenytoïne (een geneesmiddel tegen epilepsie) (Savene kan de werkzaamheid van dit geneesmiddel verminderen).
- Anticoagulantia (bloedverduunners) (uw bloed moet mogelijk vaker worden gecontroleerd).
- Ciclosporine of tacrolimus (deze beide middelen onderdrukken het immuunsysteem van het lichaam en worden gebruikt om afstoting van een orgaan te voorkomen na een orgaantransplantatie).
- Myelosuppressieve geneesmiddelen (deze verminderen de aanmaak van rode of witte bloedcellen, of van bloedcellen die voor de bloedstolling zorgen).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Savene mag niet worden toegediend als u zwanger bent.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u met Savene wordt behandeld.

Als u seksueel actief bent, adviseren wij u betrouwbare anticonceptie te gebruiken om een zwangerschap te voorkomen gedurende de behandeling en in de zes maanden na de behandeling. Dit geldt voor zowel mannen als vrouwen (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’).

Er is beperkte informatie over het effect van Savene op de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich hier zorgen om maakt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid, vermoeidheid en plotseling flauwvallen zijn gemeld bij enkele patiënten die met Savene zijn behandeld. De behandeling wordt geacht een beperkt effect te hebben op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Savene bevat kalium en natrium

Het Savene-oplosmiddel bevat 98 mg kalium in elke fles van 500 ml, wat schadelijk kan zijn voor mensen met een kaliumarm dieet of met nierproblemen. Als u risico op hoge kaliumgehalten in uw bloed heeft, zal uw arts hier toezicht op houden.

Het Savene-oplosmiddel bevat tevens 1,61 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke fles van 500 ml. Dit komt overeen met 81% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Savene zal aan u worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Aanbevolen dosering

De dosis zal afhankelijk zijn van uw lengte, gewicht en nierfunctie. Uw arts zal uw lichaamsoppervlak in vierkante meters (m²) berekenen om de dosis te bepalen die u dient te krijgen. De aanbevolen dosering voor volwassenen (met een normale nierfunctie) is:

Dag 1: 1000 mg/m²
Dag 2: 1000 mg/m²
Dag 3: 500 mg/m²

Uw arts kan uw dosis verlagen als u nierproblemen heeft.
Savene zal worden toegediend via infusie in één van uw aders. De infusie zal 1-2 uur duren.

Toedieningsfrequentie

U zult uw infusie eenmaal daags toegediend krijgen gedurende 3 opeenvolgende dagen. De eerste infusie zal zo spoedig mogelijk en binnen de eerste zes uur na extravasatie van een anthracyclinemiddel worden toegediend. De infusies met Savene zullen elke dag van uw behandeling op hetzelfde tijdstip worden toegediend.

Savene zal bij de volgende anthracyclinekuur niet opnieuw worden toegediend, tenzij extravasatie opnieuw optreedt.

Is aan u te veel van dit middel toegediend?

Als te veel van dit middel aan u is toegediend, zult u nauwlettend worden gecontroleerd, met speciale aandacht voor uw bloedcellen, mogelijke bijwerkingen op het maagdarmkanaal, huidreacties en haaruitval.

Als Savene in contact komt met de huid, moet het desbetreffende gebied onmiddellijk en grondig afgespoeld worden met water.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijke medische aandacht.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten tijdens de behandeling met Savene (frequentie onbekend):

- Allergische reacties, met mogelijke symptomen als jeuk (pruritus), huiduitslag, zwelling van het gezicht/de keel, piepende ademhaling, kortademigheid of moeite met ademen, veranderingen in het bewustzijnsniveau, lage bloeddruk (hypotensie), plotseling flauwvallen.

Als u een van de bovenstaande symptomen krijgt, zoek dan onmiddellijk medische hulp.

Andere mogelijke bijwerkingen staan hieronder vermeld:

Zeer vaak optredend: kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen

- Misselijkheid
- Reacties op de plaats van de injectie (pijn op de injectieplaats, rode, gezwollen of pijnlijke huid op de injectieplaats of verharding van de huid op de injectieplaats)
- Verlaging van het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- Infectie (na een operatie of andere infecties)

Vaak optredend: kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen

- Braken
- Diarree
- Gevoel van vermoeidheid, slaperigheid, duizeligheid, plotseling flauwvallen
- Vermindering van zintuiglijke waarneming (zicht, reuk, gehoor, gevoel, smaak)
- Koorts

- Ontsteking van het bloedvat waar de behandeling wordt gegeven (flebitis)
- Ontsteking van een bloedvat direct onder de huid, vaak met een klein bloedstolsel
- Bloedstolsel in de ader, meestal in een arm of been
- Ontsteking in de mond
- Droge mond
- Haaruitval
- Jeuk (pruritus)
- Gewichtsverlies, verminderde eetlust
- Spierpijn, tremor (willekeurige spierbeweging)
- Vaginale bloeding
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Longontsteking (longinfectie)
- Zwelling in de armen of benen (oedeem)
- Wondcomplicaties
- Wijzigingen in de leverfunctie (mogelijk te zien in testresultaten)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de etiketten op de injectieflacon met poeder en de fles met oplosmiddel na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacons met poeder en de flessen met oplosmiddel in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dexrazoxaan. Elke injectieflacon bevat 500 mg dexrazoxaan als 589 mg dexrazoxaan hydrochloride.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn): het oplosmiddel dat natriumchloride, kaliumchloride, magnesiumchloride-hexahydraat, natriumacetaat-trihydraat, natriumgluconaat, natriumhydroxide en water voor injecties bevat.

Hoe ziet Savene eruit en hoeveel zit er in een kit voor noodgevallen?

De Savene kit bestaat uit Savene-poeder voor concentraat (wit tot gebroken wit poeder) en Savene-oplosmiddel. Een kit voor noodgevallen bevat 10 injectieflacons met Savene-poeder en 3 flessen met Savene-oplosmiddel, inclusief 3 fleshangers.

De concentratie dexrazoxaan na reconstitutie met 25 ml Savene-oplosmiddel is 20 mg/ml. Het concentraat is enigszins geel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Bereidingsinstructies voor Savene 20 mg/ml poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor infusie

Het is belangrijk dat u de gehele inhoud van deze procedure doorleest voordat Savene wordt bereid.

1. FORMULERING

Savene wordt geleverd als:

1. Savene-poeder voor concentraat
2. Oplosmiddel voor Savene

Savene-poeder moet worden gereconstitueerd met 25 ml Savene-oplosmiddel om een concentraat te verkrijgen dat verder moet worden verdund met de resterende hoeveelheid Savene-oplosmiddel voordat het wordt toegediend.

2. AANBEVELING VOOR VEILIGE OMGANG

Savene is een anti-kankermiddel en de normale procedures voor juiste omgang met en verwijdering van antikankermedicijnen dienen te worden gevolgd, te weten:

- Personeel dient te zijn getraind in het reconstitueren van het medicijn
- Zwangere medewerkers dienen van het werken met dit medicijn te worden uitgesloten
- Personeel dat tijdens reconstitutie met dit medicijn omgaat, dient beschermende kleding te dragen, waaronder een masker, bril en handschoenen
- Onbedoeld contact met de huid of de ogen dient onmiddellijk en grondig met overvloedige hoeveelheden water te worden behandeld

3. BEREIDING VOOR INTRAVENEUZE TOEDIENING

3.1 Reconstitutie van Savene-poeder om het concentraat te bereiden

- 3.1.1 Zuig met een injectiespuit voorzien van een naald aseptisch 25 ml op uit de fles met Savene-oplosmiddel.
- 3.1.2 Injecteer de gehele inhoud van de spuit in de injectieflacon die het Savene-poeder bevat.
- 3.1.3 Verwijder de injectiespuit en de naald en meng handmatig door de injectieflacon herhaaldelijk om te keren totdat het poeder volledig is opgelost. Niet schudden.
- 3.1.4 Laat de injectieflacon met het concentraat gedurende 5 minuten bij kamertemperatuur staan en controleer of de oplossing homogeen en helder is. Het concentraat is enigszins geel. Het concentraat bevat 20 mg dexrazoxaan per ml en dient onmiddellijk te worden gebruikt om verder te verdunnen. Het bevat geen antibacterieel conserveringsmiddel.
- 3.1.5 Bewaar de geopende fles met oplosmiddel onder aseptische condities, omdat deze nodig is voor verdunning van het concentraat.

3.2 Verdunning van het concentraat

- 3.2.1 Er kunnen maximaal vier injectieflacons met Savene-concentraat nodig zijn om de vereiste dosis voor de patiënt te verkrijgen. Op basis van de vereiste dosis voor de patiënt uitgedrukt in mg zuigt u het overeenkomstige volume met daarin 20 mg dexrazoxaan per ml aseptisch uit het betreffende aantal injectieflacons die het concentraat bevatten. Gebruik een injectiespuit met schaalverdeling die is voorzien van een naald.
- 3.2.2 Injecteer het vereiste volume terug in de geopende fles met Savene-oplosmiddel (zie punt 3.1.5). De oplossing mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.
- 3.2.3 Meng de oplossing door de infuusfles voorzichtig heen en weer te bewegen.

- 3.2.4 Savene dient bij kamertemperatuur en onder normale verlichtingsomstandigheden aseptisch te worden toegediend als een infuus van 1-2 uur.
- 3.2.5 Zoals bij alle parenterale producten dienen het Savene-concentraat en de infuusoplossing vóór toediening visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Oplossingen die een precipitaat bevatten dienen te worden weggegooid.

4. BEWAREN

4.1 Voorafgaand aan reconstitutie en verdunning:

- Bewaren beneden 25 °C.
- Bewaar de injectieflacons met poeder en de flessen met oplosmiddel in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

4.2 Na reconstitutie en verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie en aansluitende verdunning in het oplosmiddel is vastgesteld op 4 uur, mits bewaard bij 2 - 8 °C.

- Om mogelijke besmetting van het geneesmiddel met micro-organismen te vermijden, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt.
- Als het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, dient het bij 2 - 8 °C te worden bewaard (in de koelkast) en niet langer dan 4 uur.

5. VERWIJDEREN

Alle voorwerpen voor bereiding, toediening of reiniging (inclusief handschoenen) alsmede vloeistof afval dienen te worden verwijderd overeenkomstig lokale voorschriften.