VEDLEGG 1

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Savene 20 mg/ml pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 500 mg deksrazoksan (589 mg deksrazoksan som hydroklorid).

Hver ml inneholder 20 mg deksrazoksan etter rekonstitusjon med 25 ml Savene oppløsningsvæske.

Hjelpestoffer med kjente effekter:
Flaske med oppløsningsvæske:
Kalium 98 mg / 500 ml eller 5,0 mmol/l
Natrium 1,61 g / 500 ml eller 140 mmol/l

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hetteglass med pulver:
Hvitt eller hvitaktig lyofilisat.

Flaske med oppløsningsvæske:
Klar isotonisk oppløsning (295 mOsml/l, pH ca. 7,4).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Savene er indisert til voksne for behandling av ekstravasasjon av antracyklin.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Savene må administreres under overvåking av en lege som har erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Dosering
Behandling skal gis én gang daglig i tre etterfølgende dager.
Anbefalt dose er:

Dag 1: 1000 mg/m^2
Dag 2: 1000 mg/m^2
Dag 3: 500 mg/m^2

Den første infusjonen bør gis så snart som mulig, innen de første seks timene etter uhellet.
Behandlingsdag 2 og dag 3 bør starte på samme tid (+/- 3 timer) som dag 1.

For pasienter med en kroppsoverflate større enn 2 m^2, skal en enkeltdose ikke overstige 2000 mg.
Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <40 ml/min), må dosen med Savene reduseres med 50 % (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Deksrazokan er ikke studert i pasienter med nedsatt leverfunksjon, og bruken av Savene for disse pasientene er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Eldre
Sikkerhet og effekt hos eldre er ikke evaluert og bruk av deksrazoksan er derfor ikke anbefalt hos slike pasienter.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Savene hos barn under 18 år er ikke blitt fastslått og det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
For intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning.
For instruksjoner om rekonstitusjon og fortynning av legemidlet før bruk, se avsnitt 6.6.
Den indiserte dosen bør administreres som en intravenøs infusjon over 1-2 timer i en stor vene i en ekstremitet eller et område som ikke er påvirket av ekstravasasjonen. Avkjølende prosedyrer, som isposer, skal fjernes fra området minst 15 minutter før Savene administreres for å gi tilstrekkelig blodstrøm.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Samtidig vaksinering med vaksine mot gulfeber (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kontinuerlig overvåking
Lokal undersøkelse skal utføres jevnlig etter behandling og fram til skaden har gått tilbake.

Hvis det foreligger mistanke om ekstravasasjon forårsaket av andre blæredannende substanser enn antracykliner gitt via samme iv-tilgang, f.eks. vinkristin, mitomycin og vinorelbin, vil ikke Savene være effektiv mot effektene av disse substansene.

Siden Savene skal administreres til pasienter som gjennomgår antracyklinbasert kjemoterapi, vil Savenes cytotoksiske potensial (som fører spesielt til reversibel hematologisk toksisitet med et nadir på dag 11–12) derfor legges til det cytotoksiske potensialet til annen kjemoterapi som er administrert. Hematologisk overvåking skal derfor foretas regelmessig.

Overvåking av lever- og nyrefunksjon
Da leverdysfunksjon (økning av transaminaser og bilirubin) kan oppstå (særlig etter doser over 1000 mg/m^2 deksrazoksan), er det anbefalt at det utføres rutinemessige leverfunksjonstester før hver administrasjon av deksrazoksan til pasienter med kjente leverfunksjonforstyrrelser (se pkt. 4.2).

Da nedsatt nyrefunksjon kan redusere eliminasjonshastigheten for deksrazoksan, bør pasienter med nedsatt nyrefunksjon overvåkes for tegn på hematologisk toksisitet (se pkt. 4.2 for anbefalte doseringer for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <40 ml/min)).

Anafylaktisk reaksjon
Anafylaktisk reaksjon, herunder angioødem, hudreaksjoner, bronkospasmer, respirasjonsbesvær, hypotensjon og tap av bevissthet, er blitt observert hos pasienter som er blitt behandlet med deksrazoksan og antracykliner (se pkt. 4.8). Tidligere episoder av overfølsomhet overfor deksrazoksan skal vurderes nøye før administrering (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner
Siden deksrazoksan har mutagen aktivitet og brukes med antrasykliner med påviste cytotoksiske, mutagene og embryotoksiske egenskaper, bør både seksuelt aktive menn og kvinner i fertil alder rådes til ikke å få barn / bli gravide, og må bruke sikker prevensjon under og i opptil 6 måneder etter behandlingen. Kvinner må informere lege umiddelbart hvis de blir gravide (se pkt. 4.3 og 4.6).

Kalium og natriuminnhold
Savene oppløsningsvæske inneholder 98 mg kalium per 500 ml flaske. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter på en kontrollert kaliumdiett. Plasmakaliumnivået må overvåkes nøye hos pasienter som er i risikosonen for hyperkalemi. Savene oppløsningsvæske inneholder også 1,61 g natrium per 500 ml flaske, tilsvarende 81 % av WHOs anbefalte maksimum daglige inntak på 2 g natrium for voksne.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk kontraindisert:
Vaksine mot gulfeber: Risiko for dødelig generalisert vaksinerelatert sykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk ikke anbefalt:
- Andre levende, svekkede vaksiner: risiko for mulig dødelig systemisk sykdom. Denne risikoen er økt hos pasienter som allerede har nedsatt immunforsvar på grunn av den underliggende sykdommen eller samtidig kjemoterapi. Bruk en inaktivert vaksine der dette finnes (poliomyelitt)
- Dimetylsulfoksid (DMSO) bør ikke brukes hos pasienter som er administrert deksrazoksan for å behandle antracyklin ekstravasasjon (se pkt. 5.3.)
- Fenytoin: cytotoksiske legemidler kan redusere absorpsjonen av fenytoin, noe som kan føre til forverring av kramper. Deksrazoksan er ikke anbefalt i kombinasjon med fenytoin.

Samtidig bruk som må vurderes nøye:
Ciklosporin, takrolimus: kraftig immunsuppresjon med risiko for lymfoproliferativ sykdom.

Interaksjoner som er vanlige for cytostatika:
- Grunnet en økt risiko for blodpropp hos pasienter med ondarted sykdom er bruken av antikoagulerende behandling hyppig. Pasienter som behandles med antikoagulantia bør overvåkes nøyere da cytostatika kan interagere med orale antikoagulantia.
- Deksrazoksan kan øke toksisiteten indusert av den kjemoterapisyklusen som pågikk da uhellet skjedde, noe som krever nøye overvåking av hematologiske parametere (se pkt. 4.4).

Interaksjon som er spesifikk for deksrazoksan:
Ved testing i fem viktige cytokrom P450-enzymer, CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4, ble ingen av disse inhibert av deksrazoksan.

Samtidig administrering av doksorubicin (50 til 60 mg/m^2) eller epirubicin (60 til 100 mg/m^2) hadde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken til deksrazoksan. I studier viste deksrazoksan ingen virkning på farmakokinetikken til doksorubicin. Begrenset bevis fra studier tyder på at epirubicin-clearance kan øke når deksrazoksan administreres på forhånd. Dette skjedde ved høye doser av epirubicin (120–135 mg/m^2). Merk at i disse studiene ble deksrazoksan gitt før antracyklin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner
Siden deksrazoksan har mutagen aktivitet og brukes med antrasykliner med påviste cytotoksiske, mutagene og embryotoksiske egenskaper, bør både seksuelt aktive menn og kvinner i fertil alder rådes til ikke å få barn / bli gravide, og må bruke sikker prevensjon under og i opptil 6 måneder etter behandlingen. Kvinner må informere lege umiddelbart dersom de blir gravide (se pkt. 4.3).

Graviditet
Det foreligger ingen data på bruk av deksrazoksan hos gravide kvinner. Deksrazoksan kan føre til fosterskader dersom det gis til gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Deksrazoksan skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming
Det er ukjent om deksrazoksan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede spedbarn som eksponeres for deksrazoksan, er amming kontraindisert under behandling med Savene (se pkt 4.3).

Fertilitet
Det er begrenset mengde data fra dyrestudier, men testikkelendringer ble observert hos rotter og kaniner etter gjentatt dosering (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet, søvnighet og synkope er rapportert hos noen få pasienter inkludert i Savene-studiene TT01 og TT02 (se pkt. 4.8). Deksrazoksan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

En rekke publiserte rapporter, som omfatter mer enn 1000 pasienter, har vist et enhetlig mønster for doseavhengige bivirkninger. De vanligste bivirkningene erkvalme/oppkast, benmargssuppresjon, (nøytropeni, trombocytopeni) reaksjoner på injeksjonsstedet, diaré, stomatitt, og økning i levertransaminaser (forhøyet ALAT/ASAT). Samtlige bivirkninger var raskt reversible.

Følgende informasjon er basert på to kliniske studier, TT01 og TT02, med administrasjon av Savene til pasienter med ekstravasasjon som allerede er under behandling med kjemoterapeutika.

Bivirkningene var de samme som vanligvis ses ved standard kjemoterapi og også ved bruk av deksrazoksan: Kvalme/oppkast hos omtrent en tredjedel av pasientene, nøytropeni og trombocytopeni hos omtrent halvparten av pasientene, og mer sjeldent førhøyede konsentrasjoner av leverenzymer (ALAT/ASAT).
Bivirkninger observert i de to kliniske studiene er oppført nedenfor:

Forekomst av bivirkninger (MedDRA) i studiene TT01 og TT02 (n=80 pasienter) (Merk at tallene for sykdommer i blod og lymfatiske organer er beskrevet i en egen tabell for laboratorieundersøkelser.)

Bivirkninger rapportert er oppført etter følgende hyppighet:

Svært vanlige (≥ 1/10).
Vanlige (> 1/100 til < 1/10).
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)

Systemorganklasser	Hyppighet	Bivirkninger
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Svært vanlige	Postoperativ infeksjon
	Vanlige	Infeksjon
		Neutropeni-infeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
	Ikke kjent	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Tap av apetitt
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
		Sensorisk tap
		Synkope
		Tremor
Karsykdommer	Vanlige	Flebitt
		Overfladisk tromboflebitt
		Venøs trombose i ekstremiteter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspne
		Pneumoni
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast
		Diare
		Stomatitt
		Munntørrhet
Hud- og under-hudssykdommer	Vanlige	Alopesi
		Pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Smerter på injeksjonsstedet
	Vanlige	Pyreksi
		Flebitt på injeksjonsstedet
		Erytema på injeksjonsstedet
		Tretthet
		Indurasjon på injeksjonsstedet
		Opphovning på injeksjonsstedet
		Perifert ødem
		Somnolens
Undersøkelser	Vanlige	Vektnedgang
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Sårkomplikasjon

Forekomst av avvikende laboratorieverdier i TT01 og TT02 (n=80 pasienter)

Laboratorietest	Antall pasienter med verdier etter behandling	CTC-grad 3–4	
		Ant.	%
Hemoglobin	80	2	2, 5 %
Hvite blodlegemer	80	36	45,0 %
Nøytrofiler	78	36	46,2 %
Trombocytter	80	17	21,3 %
Natrium (hypo)	79	5	6,3 %
Kalium (hypo)	79	2	2,5 %
Kalium (hyper)	79	0	0,0 %
Alkalisk fosfatase	77	0	0,0 %
Bilirubin	77	1	1,3 %
ASAT	57	2	3,5 %
ALAT	71	3	3,9 %
Kreatinin	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Total kalsium (hypo)	28	2	7,1 %

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer på overdosering vil sannsynligvis være leukopeni, trombocytopeni, kvalme, oppkast, diaré, hudreaksjoner og alopesi. Behandlingen skal være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler som motvirker toksisitet av cytostatika, ATC-kode: V03AF02

To farmakodynamiske egenskaper for deksrazoksan er beskrevet i litteraturen.
1. Forhindre antracyklinindusert kardiotoksisitet, og
2. Antineoplastisk effekt

Virkningsmekanisme
Deksrazoksan har to viktige virkningsmekanismer:
1. Chelatering av jern, spesielt via dets ringåpnede metabolitt som dermed reduserer det jernavhengige oksidative stress som forårsaker antracyklinindusert kardiotoksisitet.
2. Inhibering av topoisomerase II.

Det er ikke kjent i hvilket omfang hver av disse mekanismene bidrar til å forhindre vevdestruksjon etter ekstravasasjon av antracyklin.

De chelaterende egenskapene er sannsynligvis også årsaken til den økt utskillelse av jern og sink i urinen og redusert serumkonsentrasjon av kalsium, som er beskrevet i noen studier.

Klinisk effekt og sikkerhet
Det kliniske programmet for Savene (deksrazoksan) inkluderte to åpne, enkelt-arm multisenterstudier.

Det overordnede formålet med hver studie var å undersøke effekten av intravenøs Savene for å hindre vevskade fra utilsiktet ekstravasert antracyklin, og dermed forhindre at pasienten måtte fjerne det skadede vevet i et kirurgisk inngrep.

På grunn av at tilstanden oppstår svært sjelden, kunne det bare brukes historiske data for sammenligning (viser en operasjonshyppighet på 35–50 %, i ett land 100 % i biopsibekreftede tilfeller).

I begge studier var doseringen den samme. Behandling med Savene måtte igangsettes i løpet av 6 timer etter uhellet og ble gjentatt etter 24 timer og 48 timer. Den første og andre dosen var 1000 mg/m^2, og den tredje var 500 mg/m^2.

En betingelse for deltakelse i effektdelen av studien var at antracyklin-ekstravasasjonen ble bekreftet av fluorescensmikropskopi av én eller flere biopsier.

Under studien ble ikke pasienter med ekstravasasjoner fra en sentral venøs tilgangsenhet (CVAD) inkludert i effektevalueringen.

I studien ble ikke pasienter med en sentral venøs tilgangsenhet (CVAD) inkludert i effektevalueringen. Pasienter med nøytropeni og trombocytopeni > CTC-grad 1 (vanlig toksisitetskriterium) er ikke inkludert i de kliniske studiene.

I studien **TT01** deltok 23 pasienter som fikk behandling med Savene. Atten ble evaluert for effekt og sikkerhet, og ytterligere fem pasienter ble kun evaluert for toksisitet. Ingen av pasientene trengte kirurgiske inngrep.

I studien **TT02**, ble 57 pasienter inkludert og fikk den første dosen med Savene. 36 pasienter ble evaluert for effekt. Kun én av de 36 pasientene måtte behandles kirurgisk.

I begge studier hadde alle pasientene blitt behandlet med antracyklin. Det mest brukte antracyklinet var epirubicin (56 % av pasientene).

I begge studiene forhindret behandling med deksrazoksan utvikling av nekrose, noe som gjorde at kreftbehandlingen kunne fortsette som planlagt hos de fleste av pasientene samt at det oppsto færre tilfeller av følgesymptomer (det ble kun observert få og milde langvarige følgesymptomer).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Savene må kun administreres intravenøst.

Distribusjon
Bibliografiske data viser at serumkinetikken for deksrazoksan etter intravenøs administrasjon følger en åpen, to-kompartment-modell uavhengig av behandlingsplan og dose. De tilsynelatende distribusjonsvolumene er 0,13–1,3 l/kg (median 0,49 l/kg). Distribusjonsvolumet er doseuavhengig. AUC var proporsjonal med dosen. Vevdistribusjonen er rask, og de høyeste nivåene av uendret modersubstans og hydrolysert metabolitt vises i lever og nyrer. Cirka 2 % av deksrazoksan er proteinbundet.

Biotransformasjon
Deksrazoksan gjennomgår intracellulær hydrolyse først til sine to énringede åpne intermediater (B og C) og deretter til den toringede åpne formen (ADR-925) som har en struktur tilsvarende EDTA og som er en kraftig kelator for jern og toverdige kationer som kalsiumioner.

Eliminasjon
Deksrazoksan utviser bifasisk eliminasjonskinetikk: Initiell eliminasjonshalveringstid (alfa) er 0,18-1 t (median 0,34 t) og terminal eliminasjonshalveringstid 1,9–9,1 t (median 2,8 t). Total mengde uendret deksrazoksan gjenfunnet i urin er 34–60 %. Systemisk clearance er doseuavhengig. Farmakokinetikk

for metabolittene er utledet fra en enkeltstudie med fem pasienter. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for den enringede, åpne metabolitten B og metabolitt C er henholdsvis 0,9–3,9 t (n=5) og 0,5–0,8 t (n=3). Eliminasjonshalveringstiden for den toringede åpne metabolitten ADR-925 er ikke beskrevet i litteraturen. Det er rapportert at ADR-925 øker tredobbelt i løpet av 15 minutter etter infusjon av 1500 mg/m^2 og holder seg relativt konstant på et nivå i 4 timer før det deretter reduseres til omtrent halvparten etter 24 timer.

In vitro-studier av deksrazoksan i humane mikrosomer har vist høy stabilitet av deksrazoksan, noe som indikerer at hovedmetabolisme via cytokrom P450 er lite sannsynlig.

Det finnes ikke tilstrekkelig data tilgjengelig til å kunne trekke definitive konklusjoner angående vesentlige farmakokinetiske faktorer som alder, kjønn, rase og vekt. Inter- og intraindividuelle farmakokinetiske variabler er ikke systematisk studert. Med grunnlag i et begrenset antall pasienter, ble interindividuell variabilitet, kalkulert som variasjonskoeffisienten (CV, %), estimert til å være ca. 30 % for de viktigste farmakokinetiske parameterne.

Nedsatt nyrefunksjon
Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (kreatininclearance (CLCR)>80 ml/min), var eksponeringen dobbelt så stor hos personer med moderat (CLCR på 30 til 50 ml/min) til alvorlig (CLCR <30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Modellering tyder på at lik eksponering ($AUC_{0\text{-inf}}$) kan oppnås dersom dosen reduseres med 50 % hos pasienter med CLCR på mindre enn 40 ml/min sammenlignet med kontrollpersoner (CLCR >80 ml/min) (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikk hos pasienter med ekstravasasjoner
Den kliniske utprøvingen TT04 ble utført på seks kvinnelige pasienter som fikk behandling for antracykline ekstravasasjoner. Målet var å undersøke farmakokinetikken til et tredagers doseringsregime med deksrazoksan og undersøke effekten dette hadde på pasientene som ble behandlet for antracyklin ekstravasasjon. Systemiske clearanceverdier var like mellom dag 1 (9,9 l/t ± 3,1) og dag 2 (11,1 l/t ± 4,5), og var ikke forskjellige fra de som rapporteres i litteratur. Distribusjonsvolumet ved steady-state av deksrazoksan var 30,5 l ± 11,1 for dag 1 og 35,8 l ± 19,7 for dag 2. Den terminale eliminasjonshalveringstiden var stabil fra dag 1 til dag 3 (2,1–2,2 t). Gjennomsnittlige $AUC_{0\text{-}24}$-verdier for dag 1 og dag 2 var sammenlignbare. $AUC_{0\text{-last}}$ på dag 3 var ca. halvparten av de første to dagene. Dette tyder på at farmakokinetikken til deksrazoksan er doseavhengig. De totale områdene og gjennomsnittet av $AUC_{0\text{-}24}$ mellom de ulike dagene var veldig like. Dette tyder på at deksrazoksan ikke akkumuleres signifikant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med deksrazoksan har vist at primære målorganer er vev som har rask celledeling: beinmarg, lymfatisk vev, testikler og fordøyelseskanalen. Myelosuppresjon er dermed vanlig. Toksisiteten i kombinasjon med doksorubicin var additiv og ikke synergistisk.

Det er vist at deksrazoksan har mutagen effekt. Det karsinogene potensialet til deksrazoksan er ikke undersøkt. Det er imidlertid rapportert at razoksan (den racemiske blandingen av deksrazoksan og levrazoksan) assosieres med utvikling av maligniteter i mus (lymfoide neoplasmer) og rotter (uteruskarsinomer) etter administrasjon over en lengre periode. Begge disse effektene er forventet for denne substansklassen.

Det er begrenset mengde data fra dyrestudier, men testikkelendringer ble observert hos rotter og kaniner etter gjentatt dosering.

Det er vist at det relaterte produktet razoksan er embryotoksisk i mus, rotter og kaniner og teratogent i rotter og mus.

Når mus med eksperimentell daunorubicin-ekstravasasjon ble behandlet med systemisk deksrazoksan kombinert med topikal behandling med DMSO på det daunorubicin-påvirkede hudområdet, utviklet 67 % av musene små hudskader, mens behandling med deksrazoksan alene fullstendig forhindret

daunorubicin-indusert hudnekrose i en annen gruppe av mus. Dimetylsulfoksid (DMSO) skal derfor ikke brukes i pasienter som behandles med deksrazoksan for å behandle antracyklin-ekstravasasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hetteglass med pulver
Ingen

Flaske med oppløsningsvæske
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridheksahydrat
Natriumacetattrihydrat
Natriumglukonat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Pulver og oppløsningsvæske:
3 år.

Etter rekonstitusjon og fortynning:
Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 4 timer ved oppbevaring ved 2 til 8 °C.
Av mikrobiologiske hensyn bør dette produktet brukes umiddelbart.
Dersom produktet ikke tas i bruk umiddelbart, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelsene før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lengre enn 4 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar hetteglass og flasker i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Savene pulver:
Ravgult 36 ml hetteglass type I med propp laget av klorobutylgummi og en hette som kan vippes av.

Savene oppløsningsvæske:
500 ml i flasker av Type-I (Ph.Eur.) glass

Pakningsstørrelser:
Savene er tilgjengelig i et nødsett med 10 hetteglass med Savene pulver og 3 flasker Savene oppløsningsvæske med 3 flaskehengere.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før infusjon må Savene-pulveret rekonstitueres med 25 ml Savene oppløsningsvæske til en konsentrasjon på 20 mg deksrazoksan per ml. Konsentratet er svakt gulfarget. Konsentratet skal deretter fortynnes i den gjenværende Savene oppløsningsvæske.

Det skal vises forsiktighet rekonsitutering og fortynning, og de vanlige prosedyrene for korrekt håndtering av cytotoksiske legemidler skal følges. Preparatet skal ikke håndteres av gravide ansatte. Bruk av hansker og andre verneklær er anbefalt for å unngå kontakt med huden. Det er rapportert om hudreaksjoner etter kontakt med deksrazoksan. Hvis pulveret eller løsningen kommer i kontakt med hud eller slimhinner, må området umiddelbart vaskes grundig med vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/350/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. juli 2006
Dato for siste fornyelse: 18. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BOKS (1 SETT MED 10 HETTEGLASS MED PULVER OG 3 FLASKER MED OPPLØSNINGSVÆSKE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Savene 20 mg/ml pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
deksrazoksan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 500 mg deksrazoksan (589 mg deksrazoksanhydroklorid).
Etter rekonstitusjon med 25 ml Savene oppløsningsvæske inneholder 1 ml konsentrat 20 mg deksrazoksan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer Savene pulver:
Ingen

Hjelpestoffer Savene oppløsningsvæske:
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridheksahydrat
Natriumacetattrihydrat
Natriumglukonat
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker, oppløsning

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
10 hetteglass à 500 mg deksrazoksan
3 flasker à 500 ml oppløsningsvæske og 3 flaskehengere

Nødsett for behandling av ekstravasasjon av antracyklin

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal administreres under overvåking av en lege som har erfaring med bruk av cytotoksiske midler.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Konsentrat og fortynnet oppløsning kan lagres ved 2 til 8 °C i 4 timer.
Oppbevar hetteglass og flasker i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Inneholder cytostatika.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/350/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

< PC: {nummer} [produktkode]
SN: {nummer} [serienummer]
NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Savene 20 mg/ml pulver til konsentrat
deksrazoksan
Intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg deksrazoksan

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKE MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Savene oppløsningsvæske

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid,
Kaliumklorid,
Magnesiumkloridheksahydrat,
Natriumacetattrihydrat,
Natriumglukonat,
Natriumhydroksid,
Vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

500 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortynning med konsentrat.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder cytostatika etter fortynning med konsentrat.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Må brukes innen 4 timer etter fortynning ved oppbevaring ved 2-8 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/350/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Ikke relevant.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

<Ikke relevant.>

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Savene 20 mg/ml pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
deksrazoksan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Savene er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Savene
3. Hvordan du bruker Savene
4. Mulige bivirkninger
5 Hvordan du oppbevarer Savene
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Savene er og hva det brukes mot

Savene inneholder virkestoffet deksrazoksan, som fungerer som en motgift mot legemidler brukt til kreftbehandling, kalt antracykliner.

De fleste legemidler som brukes ved kreftbehandling gis intravenøst (inn i en vene). Noen ganger kan det ved et uhell forekomme at medisinen infuseres utenfor en blodåre og inn i det omliggende vevet eller lekker fra en blodåre og inn i det omliggende vevet. Dette kalles ekstravasasjon. Dette er en alvorlig komplikasjon fordi det kan forårsake store skader på vevet.

Savene brukes for å behandle ekstravasasjon av antracykliner hos voksne. Det kan redusere vevsskade forårsaket av ekstravasasjon av antracykliner.

2. Hva du må vite før du bruker Savene

Bruk ikke Savene:
- hvis du er allergisk overfor deksrazoksan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du planlegger å bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon.
- hvis du ammer.
- hvis du får gulfebervaksine.

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege eller sykpleier før du bruker Savene:
- Savene skal kun gis til deg dersom du har en ekstravasasjon i forbindelse med antracyklinholdig kjemoterapi.
- Under behandling med Savene vil området der ekstravasasjonen inntraff undersøkes ved jevne mellomrom, og det vil regelmessig bli tatt blodprøver av deg for å kontrollere blodcellene.
- Hvis du har leverproblemer, skal legen overvåke leverfunksjonen din under behandlingen.
- Hvis du har nyreproblemer, skal legen overvåke eventuelle tegn på forandringer i blodcellene dine.

Barn og ungdom
Savene skal ikke gis til barn under 18 år.

Andre legemidler og Savene
Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell spesielt lege eller sykepleier dersom du tar eller kanskje vil ta noen av følgende legemidler:
- Vaksiner: Du må ikke bruke Savene hvis du skal motta vaksine mot gulfeber, og det anbefales ikke at du bruker Savene hvis du skal motta en vaksine som inneholder levende viruspartikler.
- Et produkt som kalles DMSO (som er en krem for å behandle enkelte hudsykdommer).
- Fenytoin (en behandling mot krampeanfall) (Savene kan svekke effekten av dette legemidlet).
- Antikoagulantia (blodfortynnende midler) (blodet ditt kan kreve hyppigere overvåkning).
- Ciklosporin eller takrolimus (begge behandlingene senker kroppens immunsystem og brukes for å hindre organrejeksjon etter en organtransplantasjon).
- Myelosuppressive legemidler (reduserer produksjon av røde, hvite, eller koagulerende blodceller).

Graviditet, amming og fertilitet
Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
Savene skal ikke gis til deg hvis du er gravid.
Du kan ikke amme mens du gjennomgår behandling med Savene.
Hvis du er seksuelt aktiv, uansett om du er mann eller kvinne, rådes du til å bruke sikker prevensjon for å forhindre svangerskap under og i seks måneder etter behandlingen.
(se avsnitt 2 "Bruk ikke Savene").
Det er begrenset informasjon om effekten av Savene på fertilitet. Snakk med legen din hvis du har spørsmål om dette.

Kjøring og bruk av maskiner
Svimmelhet, tretthet og plutselig besvimelse er rapportert hos et fåtall pasienter behandlet med Savene. Behandling har begrenset påvirkning på evnen til å kjøre bil og maskiner.

Savene inneholder kalium og natrium
Savene oppløsningsvæske inneholder 98 mg kalium per 500 ml flaske, noe som kan være skadelig for personer som går på en kaliumredusert diett eller har nyreproblemer. Hvis du har en risiko for høye kaliumnivåer i blodet, vil legen overvåke dette.
Savene oppløsningsvæske inneholder også 1,61 g natrium (hovedingrediens i kok-/bordsalt) i hver 500 ml flaske. Dette tilsvarer 81 % av anbefalt maksimalt daglig næringsinntak av natrium for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Savene

Savene vil bli gitt til deg under overvåking av en lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

Anbefalt dose
Dosen er avhengig av din høyde, vekt og nyrefunksjon. Legen regner ut kroppsoverflaten din i kvadratmeter (m^2) for å bestemme hvilken dose du skal få. Den anbefalte dosen for en voksen person (med normal nyrefunksjon) er:

Dag 1 : 1000 mg/m^2
Dag 2: 1000 mg/m^2
Dag 3: 500 mg/m^2

Legen kan redusere dosen dersom du har nyreproblemer.

Savene gis som en infusjon i en av venene dine. Infusjonen varer i 1–2 timer.

Doseringshyppighet
Du vil få infusjonen én gang om dagen i tre etterfølgende dager. Den første infusjonen vil gis så raskt som mulig og innen de første seks timene etter ekstravasasjon av et antracyklin-legemiddel.
Savene infusjon vil bli gitt til samme tid hver dag av behandlingen.
Savene vil ikke bli brukt igjen ved neste antracyklin syklus, unntatt hvis ekstravasasjon oppstår på nytt.

Hvis du får mer Savene enn du bør
Hvis du får mer Savene enn du bør vil du bli nøye overvåket, spesielt med hensyn på blodcellene dine, potensielle gastrointestinale tegn, hudreaksjoner og håravfall.

Hvis Savene kommer i kontakt med huden, må det området umiddelbart vaskes grundig med vann.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige og krever øyeblikkelig legehjelp.
Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos pasienter under behandling med Savene (frekvens ukjent):
- Allergiske reaksjoner, med symptomer som kløe (pruritus), utslett, opphovning i ansikt/svelg, pipende pust, åndenød eller pustevansker, endringer i bevissthetsnivå, hypotensjon, plutselig besvimelse

Oppsøk øyeblikkelig legehjelp hvis du får noen av symptomene ovenfor.

Andre mulige bivirkninger er oppført nedenfor:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer
- Kvalme
- Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter på stedet, rød, hoven eller smertefull hud på stedet eller hardere hud på stedet)
- Redusert antall hvite blodceller og blodplater
- Infeksjon (etter en operasjon eller andre infeksjoner)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:
- Oppkast
- Diaré
- Tretthet, søvnighet, svimmelhet, plutselig besvimelse
- Svekking av en av sansene (syn, lukt, hørsel, berøring, smak)
- Feber
- Betennelse i blodkaret der behandlingen gis (flebitt)
- Betennelse i et blodkar rett under huden, ofte med en liten blodpropp
- Blodpropp i venen, som regel i en arm eller et ben
- Betennelse i munnen
- Munntørrhet
- Håravfall
- Kløe (pruritus)
- Vekttap, nedsatt matlyst
- Muskelsmerter, tremor (ukontrollert muskelbevegelse)
- Vaginal blødning
- Pustevansker

- Pneumoni (lungebetennelse)
- Opphovning i armer eller ben (ødem)
- Sårkomplikasjoner
- Endringer i leverfunksjon (kan observeres i testresultater)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Savene

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, hetteglassetiketten og etiketten på flasken med væske etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 ^{o}C.
Oppbevar hetteglassene med pulver og flaskene med oppløsningsvæske i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Savene
- Virkestoff er deksrazoksan. Hvert hetteglass inneholder 500 mg deksrazoksan som 589 mg deksrazoksanhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er oppløsningsvæsken som inneholder natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, natriumacetattrihydrat, natriumglukonat, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Savene ser ut og innholdet i nødsettet
Savene-settet består av Savene pulver til konsentrat (hvitt til gråhvitt pulver) og Savene oppløsningsvæske. Ett nødsett inneholder 10 hetteglass med Savene pulver og 3 flasker med Savene oppløsningsvæske og 3 flaskehengere.

Konsentrasjonen av deksrazoksan etter rekonstitusjon med 25 ml Savene oppløsningsvæske er 20 mg/ml. Konsentratet er svakt gulfarget.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear, Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4, Dublin
Irland

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Veiledning for klargjøring for bruk med Savene 20 mg/ml pulver og væske til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Det er viktig at du leser hele prosedyren før du klargjør Savene.

1. SAMMENSETNING

Savene finnes som:
1. Savene pulver til konsentrat
2. Savene oppløsningsvæske

Savene pulver må rekonstitueres i 25 ml Savene oppløsningsvæske for å fremstille en konsentrasjon som må fortynnes videre i den resterende Savene oppløsningsvæske før administrering.

2. ANBEFALINGER FOR SIKKER HÅNDTERING

Savene er et legemiddel innen kreftbehandling, og normale prosedyrer for korrekt håndtering og avhending av slike legemidler skal følges. Dette innebærer:
- Personell skal ha opplæring i hvordan de rekonstituerer legemidlet.
- Ansatte som er gravide, skal ikke arbeide med dette legemidlet.
- Personell som håndterer legemidlet under rekonstituering skal ha på seg beskyttelsesklær inkludert maske, vernebriller og hansker.
- Utilsiktet kontakt med hud eller øyne skal behandles umiddelbart. Skyll med rikelige mengder vann.

3. KLARGJØRING FOR INTRAVENØS ADMINISTRASJON

3.1 Rekonstitusjon av Savene pulver for å klargjøre et konsentrat

3.1.1 Bruk en sprøyte med nål, og trekk aseptisk opp 25 ml fra flasken med Savene oppløsningsvæske.

3.1.2 Injiser hele innholdet i sprøyten inn i hetteglasset som inneholder Savene-pulveret.

3.1.3 Dra ut sprøyten og nålen og bland det hele for hånd ved å vende hetteglasset opp ned flere ganger til pulveret er fullstendig oppløst. Ikke rist på hetteglasset.

3.1.4 Hetteglasset med konsentratet skal stå i romtemperatur i fem minutter. Kontroller at oppløsningen er ensartet og klar. Konsentratet er svakt gulfarget.
Konsentratet inneholder 20 mg deksrazoksan per ml og skal brukes umiddelbart for ytterligere fortynning. Den inneholder ingen antibakterielle konserveringsmidler.

3.1.5 Den åpnede flasken med oppløsningsvæske skal oppbevares og lagres under aseptiske forhold fordi den er nødvendig for fortynning av konsentrat.

3.2 Fortynning av infusjonskonsentratet

3.2.1 Det kan bli nødvendig å bruke opp til fire hetteglass med konsentrat for å oppnå ønsket dose for pasienten. Basert på nødvendig dose for pasienten i mg, trekkes aseptisk tilsvarende volum inneholdende 20 mg deksrazoksan per ml fra nødvendig antall hetteglass konsentrat. Bruk en gradert sprøyte med nål.

3.2.2 Injiser nødvendig volum tilbake i flasken med Savene oppløsningsvæske (se pkt. 3.1.5). Oppløsningen må ikke blandes med andre legemidler.

3.2.3 Bland oppløsningen ved å riste infusjonsflasken forsiktig.

3.2.4 Savene skal administreres aseptisk som en 1–2 timers infusjon ved romtemperatur og normale lysforhold.

3.2.5 I likhet med andre parenterale produkter, skal Savene konsentrat og infusjonsvæske inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsninger som inneholder bunnfall, skal kastes.

4. OPPBEVARING

4.1 Før rekonstitusjon og fortynning:

- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Oppbevar hetteglassene med pulver og flaskene med oppløsningsvæske i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

4.2 Etter rekonstitusjon og fortynning:

- Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter rekonstitusjon og påfølgende fortynning i oppløsningsvæsken er påvist i 4 timer ved oppbevaring ved 2 til 8 °C.
- Legemidlet skal brukes øyeblikkelig for å unngå mulig mikrobiell kontaminasjon.
- Hvis legemidlet ikke brukes øyeblikkelig, skal det oppbevares ved 2 til 8 °C (i kjøleskap) og i høyst 4 timer.

5. AVFALLSHÅNDTERING

Alle deler brukt ved klargjøring, administrasjon eller rengjøring, inkludert hansker og flytende avfall, skal destrueres i henhold til lokale krav.