ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Savene 20 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg deksrazoksanu (589 mg chlorowodorku deksrazoksanu).
Każdy ml zawiera 20 mg deksrazoksanu po rekonstytucji w 25 ml rozpuszczalnika Savene.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Butelka z rozpuszczalnikiem:
potas: 98 mg/500 ml lub 5,0 mmol/l
sód: 1,61 g/500 ml lub 140 mmol/l

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Fiolka z proszkiem:
liofilizat barwy białej lub prawie białej.

Butelka z rozpuszczalnikiem:
klarowny izotoniczny roztwór (295 mOsml/l, pH ok. 7,4).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Savene jest wskazany w leczeniu wynaczynienia antracyklin u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Savene musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Dawkowanie
Leczenie powinno być podawane raz na dobę przez 3 kolejne dni. Zalecana dawka to:
1. dzień: 1000 mg/m^2 pc.
2. dzień: 1000 mg/m^2 pc.
3. dzień: 500 mg/m^2 pc.

Pierwszą infuzję należy rozpocząć jak najszybciej, w ciągu 6 godzin od wynaczynienia.
W 2. i 3. dniu kuracji produkt należy podać o tej samej porze (+/- 3 godz.) co 1. dnia.

W przypadku pacjentów o powierzchni ciała ponad 2 m^2 nie należy stosować dawki pojedynczej większej niż 2000 mg.

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z łagodnym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min) lek dawka Savene powinna zostać obniżona o 50% (patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby
Ponieważ nie prowadzono badań obejmujących osoby z zaburzeniem czynności wątroby, w tej grupie pacjentów nie zaleca się stosowania deksrazoksanu (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku podeszłym
Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u osób w podeszłym wieku i nie zaleca się stosowania deksrazoksanu u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Savene u dzieci w wieku poniżej 18 lat i nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania
Do użytku dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.
Zalecaną dawkę należy podawać w infuzji dożylnej przez 1-2 godz. do dużej żyły na kończynie lub w okolicy anatomicznej nieobjętej wynaczynieniem. Aby zapewnić wystarczające ukrwienie, środki oziębiające (np. okłady z lodu) należy usunąć z obszaru wynaczynienia na co najmniej 15 minut przed podaniem produktu Savene.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie szczepionek przeciw żółtej febrze (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciągłe monitorowanie
Po zakończeniu leczenia należy regularnie kontrolować stan miejscowy aż do całkowitego ustąpienia objawów.

Jeżeli podejrzewa się wynaczynienie związków nieantracyklinowych wywołujących reakcję pęcherzową (np. winkrystyna, mitomycyna, winorelbina) podawanych przez ten sam dostęp dożylny, należy pamiętać, że Savene nie pozwala na skuteczne zwalczanie skutków wywołanych przez te związki.

Produkt Savene jest przeznaczony do stosowania u pacjentów otrzymujących terapię cytotoksyczną antracyklinami. Zatem w tej grupie osób wystąpi efekt addytywny działania cytotoksycznego leku (szczególnie odwracalna toksyczność hematologiczna o maksymalnym nasileniu w 11.-12. dniu leczenia) oraz podstawowej chemioterapii. Z tego powodu należy prowadzić regularną kontrolę parametrów hematologicznych.

Monitorowanie czynności wątroby i nerek
U pacjentów ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić dysfunkcja tego narządu (zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny), szczególnie po podaniu dawek deksrazoksanu powyżej 1000 mg/m^2 pc. Dlatego w tej grupie pacjentów przed każdym podaniem deksrazoksanu zaleca się wykonanie badań parametrów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.2).

Ponieważ u pacjentów z dysfunkcją nerek może dojść do zmniejszenia szybkości eliminacji deksrazoksanu, w początkowym stadium zaburzenia czynności nerek należy prowadzić obserwację w kierunku objawów toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.2 odnośnie zaleceń dotyczących dawkowania w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny<40 ml/min)).

Reakcja anafilaktyczna
U pacjentów leczonych deksrazoksanem oraz antracyklinami (patrz punkt 4.8) zaobserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji skórnych, skurczu oskrzeli, niewydolności oddechowej, niedociśnienia oraz utraty świadomości. Przed podaniem należy szczególnie rozważyć wcześniejszą alergię (w wywiadzie) na deksrazoksan (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ponieważ deksrazoksan wykazuje działanie mutagenne i jest stosowany z antracyklinami o znanych właściwościach cytotoksycznych, mutagennych i embriotoksycznych, nie zaleca się zarówno aktywnym seksualnie mężczyznom, jak i kobietom w wieku rozrodczym płodzić dziecka / zachodzić w ciążę i powinni oni stosować środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety powinny bezzwłocznie poinformować swojego lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Zawartość potasu i sodu
Rozpuszczalnik Savene zawiera potas (98 mg na butelkę 500 ml), co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie. U pacjentów zagrożonych hiperkaliemią należy prowadzić ścisłe monitorowanie stężenia potasu w osoczu.
Rozpuszczalnik Savene zawiera również sód (1,61 g/500 ml), co odpowiada 81% zalecanej przez WHO dziennej dawki maksymalnej, która wynosi 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie:
Szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko wystąpienia uogólnionego odczynu poszczepiennego zagrażającego zgonem (patrz punkt 4.3).

Niezalecane jednoczesne stosowanie:
- Inne szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje: istnieje ryzyko uogólnionej choroby zagrażającej zgonem. Ryzyko jest zwiększone u osób z upośledzoną odpornością na skutek chorób zasadniczych lub przyjmujące dodatkową chemioterapię. Jeżeli to możliwe, należy stosować inaktywowane szczepionki (*poliomyelitis*).
- Nie należy podawać dimetylosulfotlenku (DMSO) pacjentom, którzy otrzymują deksrazoksan w leczeniu wynaczynienia spowodowanego przez antracykliny (patrz punkt 5.3).
- Fenytoina: produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym mogą zmniejszyć wchłanianie fenytoiny i prowadzić do zaostrzenia przebiegu drgawek. Deksrazoksan nie jest zalecany w połączeniu z fenytoiną.

Należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie:
Cyklosporyna, takrolimus: silne działanie immunosupresyjne oraz ryzyko choroby limfoproliferacyjnej.

Interakcje częste w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych:
- Ze względu na zwiększenie ryzyka powikłań zatorowych u chorych na nowotwory złośliwe często stosuje się leczenie przeciwzakrzepowe. U pacjentów leczonych antykoagulantami należy częściej wykonywać badanie kontrolne, ponieważ leki cytotoksyczne mogą wykazywać interakcje z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi
- Ponieważ deksrazoksan może potęgować toksyczność chemioterapii, podczas której doszło do wynaczynienia, konieczne jest uważne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkt 4.4).

Interakcje swoiste dla deksrazoksanu:
Podczas badań pięciu głównych izoenzymów cytochromu P-450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4), żaden z izoenzymów nie był hamowany przez deksrazoksan.

Podczas jednoczesnego przyjmowania doksorubicyny (50 do 60 mg/m^2 pc.) lub epirubicyny (60 do 100 mg/m^2 pc.) nie zaobserwowano znaczącego wpływu na farmakokinetyki deksrazoksanu. W przeprowadzonych badaniach, nie zaobserwowano żadnego wpływu na farmakokinetyki doksorubicyny. Z ograniczonych dowodów z badań wynika, że klirens epirubicyny zwiększa się po wcześniejszym przyjęciu deksrazoksanu, gdy dawka epirubicyny jest duża (120-135 mg/m^2 pc.). Jednak w badaniach tych deksrazoksan był podany przed zastosowaniem antracyklin.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ponieważ deksrazoksan wykazuje działanie mutagenne i jest stosowany z antracyklinami o znanych właściwościach cytotoksycznych, mutagennych i embriotoksycznych, nie zaleca się zarówno aktywnym seksualnie mężczyznom, jak i kobietom w wieku rozrodczym płodzić dziecka / zachodzić w ciążę i powinni oni stosować środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Kobiety powinny bezzwłocznie poinformować swojego lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę (patrz punkt 4.3).

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania deksrazoksanu u kobiet w okresie ciąży. Leczenie kobiet w ciąży deksrazoksanem może być szkodliwe dla płodu. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeżeli nie jest to bezwzględnie wskazane, deksrazoksan nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy deksrazoksan przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ istnieje ryzyko ciężkich reakcji niepożądanych po ekspozycji na deksrazoksan u niemowląt otrzymujących pokarm naturalny, w czasie leczenia produktem Savene karmienie piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność
Dane dotyczące płodności z badań przeprowadzonych na zwierzętach są ograniczone, ale po podaniu dawki wielokrotnej zaobserwowano zmiany w jądrach u szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zawroty głowy, senność i omdlenia były zgłaszane u kilku pacjentów włączanych do badań Savene TT01 i TT02 (patrz punkt 4.8). Deksrazoksan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W szeregu opublikowanych doniesień obejmujących łącznie ponad 1000 pacjentów wykazano występowanie stałych, zależnych od dawki działań niepożądanych. Najczęściej występujące działania niepożądane to: nudności/wymioty, hamowanie czynności szpiku kostnego (neutropenia, małopłytkowość), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka, zapalenie jamy ustnej oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT). Wszystkie działania niepożądane ustępowały po krótkim czasie.

Poniższe informacje opracowano na podstawie dwóch badań klinicznych (TT01 i TT02), podczas których Savene podawano w przypadkach wynaczynienia chemioterapeutyku.

Działania niepożądane typowo towarzyszące klasycznej chemioterapii oraz leczeniu deksrazoksanem: nudności/wymioty stwierdza się u około jednej trzeciej pacjentów, neutropenię i małopłytkowość u około połowy pacjentów, natomiast zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT) występuje rzadziej.
Poniżej zestawiono działania niepożądane obserwowane podczas dwóch badań.

Częstość występowania działań niepożądanych (zgodnie z klasyfikacją MedDRA) w badaniach TT01 oraz TT02 (n =80 pacjentów)
(Uwaga: liczbę zaburzeń krwi i układu chłonnego podano w odrębnej tabeli zawierającej wyniki badań laboratoryjnych)
Zgłaszane działania niepożądane przedstawiono zgodnie z oszacowaniem częstości ich występowania:

Bardzo często (≥ 1/10).
Często (> 1/100 do < 1/10).
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Bardzo rzadko (<1/10 000)

Kategorie układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie pooperacyjne
	Często	Zakażenie
		Zakażenie z neutropenią
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
	Częstość nieznana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
		Utrata czucia
		Omdlenie
		Drżenie mięśniowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie żył
		Powierzchowne zapalenie żył
		Zakrzepica żył kończyn
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność
		Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
		Biegunka
		Zapalenie jamy ustnej
		Suchość błony śluzowej w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Łysienie
		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Krwawienie z pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Gorączka
		Zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
		Zmęczenie
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
		Obrzęki obwodowe
		Senność
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

Kategorie układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Powikłania gojenia ran

Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w badaniach TT01 i TT02 (n =80 pacjentów)

Badanie laboratoryjne	Liczba pacjentów (po ocenie początkowej)	Stopnia 3.-4. wg kryteriów CTC	
		N	%
Hemoglobina	80	2	2,5%
Białe krwinki	80	36	45,0%
Neutrofile	78	36	46,2%
Płytki krwi	80	17	21,3%
Sód (hiponatremia)	79	5	6,3%
Potas (hipokaliemia)	79	2	2,5%
Potas (hiperkaliemia)	79	0	0,0%
Fosfataza alkaliczna	77	0	0,0%
Bilirubina	77	1	1,3%
AspAT	57	2	3,5%
AlAT	71	3	3,9%
Kreatynina	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Wapń całk. (hipokalcemia)	28	2	7,1%

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania istnieje duże ryzyko wystąpienia następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: leukopenii, małopłytkowości, nudności, wymiotów, biegunki, odczynów skórnych oraz łysienia. Należy stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych, kod ATC: V03AF02

W piśmiennictwie opisano dwie właściwości farmakodynamiczne deksrazoksanu:
1. Zapobieganie działaniu kardiotoksycznemu antracyklin i
2. Działanie przeciwnowotworowe

Mechanizm działania
Dwa główne mechanizmy działania deksrazoksanu to:
1. Chelatowanie żelaza, zwłaszcza przez metabolity o otwartym pierścieniu, osłabia zależny od obecności żelaza wolnorodnikowy stres oksydacyjny związany z kardiotoksycznością indukowaną przez antracykliny.
2. Hamowanie aktywności topoizomerazy II.

Nie wiadomo, w jakim stopniu wymienione mechanizmy biorą udział w działaniu zapobiegającym niszczeniu tkanek po wynaczynieniu antracyklin.

W kilku badaniach opisano zwiększenie wydalania żelaza i cynku z moczem oraz zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. To zjawisko prawdopodobnie występuje w następstwie chelatowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:
Program badań klinicznych produktu Savene (deksrazoksanu) obejmował dwa wieloośrodkowe badania prowadzone metodą otwartej próby w grupach pojedynczych, w celu analizy skuteczności zapobiegania, po dożylnym podaniu produktu Savene, uszkodzeniu tkanek po przypadkowym wynaczynieniu antracykliny oraz w zapobieganiu rutynowej resekcji zmienionych chorobowo tkanek.

Z uwagi na niewielką częstość występowania tego powikłania porównanie przeprowadzono przy użyciu danych historycznych, w których częstość występowania interwencji chirurgicznych wyniosła 35-50 %, a w jednym z państw 100 % w przypadkach potwierdzonych badaniem biopsyjnym.

W obu badaniach zastosowano ten sam schemat leczenia. Leczenie produktem Savene należało rozpocząć w ciągu 6 godz. od zdarzenia, a następnie powtórzyć po 24 i 48 godzinach. Pierwsza i druga dawka wynosiła po 1000 mg/m^2 pc., a trzecia 500 mg/m^2 pc.

Wymogiem włączenia do fazy badania dotyczącej skuteczności było potwierdzenie wynaczynienia antracykliny w badaniu metodą mikroskopii fluorescencyjnej tkanek z co najmniej jednej biopsji.

W celu badawczym pacjentów, u których doszło do wynaczynienia z dostępu żylnego centralnego, nie objęto analizą skuteczności.

W badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z neutropenią i trombocytopenią (stopień nasilenia objawów > 1 wg kryteriów CTC - *Common Toxicity Criteria*).

Do badania **TT01** zakwalifikowano 23 pacjentów, którzy otrzymali produkt Savene. Kryteria oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania spełniało 18 pacjentów, a dodatkowych 5 jedynie kryteria oceny toksyczności. Interwencja chirurgiczna nie była konieczna u żadnego z pacjentów.

Do badania **TT02** włączono 57 pacjentów, którzy następnie otrzymali pierwszą dawkę produktu Savene. 36 pacjentów spełniało kryteria oceny skuteczności. Jedynie u 1 z 36 konieczna była interwencja chirurgiczna.

Wszyscy uczestnicy obu badań uprzednio otrzymywali antracykliny. Najczęściej stosowaną antracykliną (u 56% pacjentów) była epirubicyna.

W obu badaniach leczenie deksrazoksanem zapobiegało martwicy, umożliwiając większości (70,4%) pacjentów kontynuację leczenia przeciwnowotworowego zgodnie z harmonogramem oraz zmniejszało częstość występowania powikłań (odnotowano jedynie kilka łagodnych odległych powikłań leczenia).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Savene jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Dystrybucja
W opublikowanych pracach wykazano, że kinetyka deksrazoksanu w surowicy po podaniu dożylnym przebiega zgodnie z założeniami otwartego modelu dwukompartmentowego w sposób niezależny od dawki i schematu dawkowania. Pozorne objętości dystrybucji wynoszą od 0,13 do 1,3 l/kg (mediana: 0,49 l/kg). Objętość dystrybucji nie zależy od dawki. Wartości pola pod krzywą były proporcjonalnie zależne od dawki. Dystrybucja do tkanek przebiega w szybkim tempie. Największe stężenia niezmienionego związku macierzystego oraz produktów hydrolizy występują w wątrobie i nerkach. Około 2% deksrazoksanu wiąże się z białkami.

Metabolizm
Deksrazoksan podlega najpierw procesowi hydrolizy wewnątrzkomórkowej, w wyniku której powstają dwie pochodne (B i C) o otwartym pierścieniu, a następnie postać o dwu otwartych pierścieniach (ADR-925), podobna strukturalnie do EDTA, o silnych właściwościach chelatujących żelazo oraz kationy dwuwartościowe, np. jony wapnia.

Eliminacja
Deksrazoksan charakteryzuje się dwufazową kinetyką eliminacji. Okres półtrwania w początkowej fazie eliminacji (alfa) wynosi 0,18-1 godz. (mediana: 0,34 godz.), a w końcowej fazie eliminacji 1,9-9,1 godz. (mediana: 2,8 godz.). Całkowita ilość odzyskanego w moczu niezmienionego deksrazoksanu wynosi 34–60 %. Klirens ogólnoustrojowy nie zależy od dawki. Parametry farmakokinetyczne metabolitów obliczono na podstawie wyników jednego badania obejmującego pięciu pacjentów. Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji metabolitu B z otwartym pierścieniem wynosiły 0,9-3,9 godz. (*n*=5), a metabolitu C wynosiły 0,5-0,8 godz. (*n*=3). W piśmiennictwie brak danych na temat okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitu ADR-925 z dwoma otwartymi pierścieniami. Opisywane stężenie metabolitu ADR-925 zwiększa się 3-krotnie w ciągu 15 min od infuzji dawki 1500 mg/m^2, przez 4 kolejne godziny utrzymuje się na względnie stałym poziomie, a po 24 godzinach zmniejsza się o około połowę.

W badaniach *in vitro* wykazano dużą stabilność deksrazoksanu w mikrosomach pochodzenia ludzkiego, co oznacza, że prawdopodobieństwo metabolizmu przy udziale układu cytochromu P-450 jest niewielkie.

Ze względu na brak wystarczającej liczby danych nie można jednoznacznie wnioskować o wpływie wewnątrzustrojowych czynników farmakokinetycznych, np. wieku, płci, rasy i masy ciała. Nie prowadzono systematycznych badań zmienności indywidualnej ani międzyosobniczej w zakresie parametrów farmakokinetycznych. Na podstawie analizy niewielkiej grupy pacjentów zmienność międzyosobniczą, wyrażoną jako odsetkowy współczynnik zmienności (CV%), pod względem głównych parametrów farmakokinetycznych oceniono na poziomie ok. 30%.

Niewydolność nerek
Ryzyko wystąpienia niewydolności nerek było dwukrotnie większe w przypadku pacjentów z umiarkowaną (CCLR między 30 a 50 mL/min) i ciężką (CCLR <30 mL/min) niewydolnością nerek w porównaniu ze zdrowymi (klirens kreatyniny (CCLR)>80 mL/min). Model ten sugeruje, że podobną do grupy kontrolnej (CCLR >80 mL/min) ekspozycję ($AUC_{0\text{-}inf}$) można osiągnąć w przypadku zmniejszenia dawki o 50% u pacjentów z CLCR mniejszym niż 40 mL/min (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka w przypadku pacjentów z wynaczynieniem
Badanie kliniczne TT04 zostało przeprowadzone na 6 pacjentkach, które zostały poddane terapii usuwania wynaczynień antracykliny. Celem tego badania było sprawdzenie farmakokinetyki 3-dniowego dawkowania deksrazoksanu i jego skuteczności u pacjentów z wynaczynieniem antracykliny. Klirens w badaniu między dniem 1. (9,9 L/godz ± 3,1) a dniem 2. (11,1 L/godz ± 4,5) był podobny i nie różnił się od podanego w literaturze medycznej. Zrównoważona objętość dystrybucji deksrazoksanu była spójna i wynosiła odpowiednio 30,5 L ± 11,1 w dniu 1. i 35,8 L ± 19,7 w dniu 2. W końcowej fazie eliminacji czas połowicznego rozpadu był spójny w dniach 1. do 3. (2,1 - 2,2 h). Średnia wartości $AUC_{0\text{-}24}$ w dniu 1. i 2. były porównywalne oraz $AUC_{0\text{-}last}$ 3. dnia było, w przybliżeniu, połową pierwszych dwóch dni, z czego wynika, że farmakokinetyka deksrazoksanu jest zależna od dawki. Ogólne zakresy i średnie $AUC_{0\text{-}24}$ pomiędzy dniami są bardzo podobne i nie wskazują na znaczącą kumulację deksrazoksanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przy użyciu dekrazoksanu, po podaniu dawek wielokrotnych wykazano, że główne narządy docelowe stanowią tkanki, w których zachodzą dynamiczne podziały komórkowe: szpik kostny, tkanka limfatyczna, jądra oraz przewód pokarmowy. Z tego powodu często występuje hamowanie czynności szpiku kostnego. Odnotowano większe nasilenie objawów po długotrwałym

stosowaniu niż w przypadku ostrego podania. Działanie toksyczne w przypadku leczenia skojarzonego z doksorubicyną było addytywne i niesynergistyczne.

Dowiedziono, że deksrazoksan wykazuje działanie mutagenne. Nie prowadzono badań nad działaniem rakotwórczym deksrazoksanu. Tym niemniej istnieją doniesienia na temat związku długotrwałego podawania razoksanu (mieszanina racemiczna deksrazoksanu i leworazoksanu) z powstawaniem nowotworów u myszy (nowotwory tkanki limfatycznej) i szczurów (rak macicy). Należy oczekiwać, że oba wspomniane efekty dotyczą całej grupy związków.

Dane dotyczące płodności z badań przeprowadzonych na zwierzętach są ograniczone, ale po podaniu dawki wielokrotnej zaobserwowano zmiany w jądrach u szczurów i królików.

Wykazano działanie embriotoksyczne razoksanu (ta sama grupa związków) u myszy, szczurów i królików oraz działanie teratogenne u szczurów i myszy.

Po ogólnoustrojowym podaniu deksrazoksanu oraz jednoczesnym miejscowym zastosowaniu DMSO na powierzchnię skóry, na którą działała daunorubicyna u myszy, u których doszło do eksperymentalnego wynaczynienia daunorubicyny, u 67% zwierząt wystąpiły niewielkie rany skórne. Z kolei w innej grupie myszy monoterapia deksrazoksanem całkowicie zapobiegała martwicy skóry po ekspozycji na daunorubicynę. Zatem u pacjentów poddawanych leczeniu następstw wynaczynienia antracyklin deksrazoksanem nie należy stosować dimetylosulfotleneku (DMSO).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fiolka z proszkiem
brak

Butelka z rozpuszczalnikiem
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Sodu octan trójwodny
Sodu glukonian
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Proszek i rozpuszczalnik:
3 lata

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu
Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 godziny, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2 do 8 °C.
Ze względów mikrobiologicznych, produkt leczniczy należy natychmiast wykorzystać.
Jeżeli produkt nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem spoczywa na użytkowniku. Zaleca się przechowywanie nie dłużej niż przez 4 godziny w temperaturze 2 do 8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.
Przechowywać fiolki i butelki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek Savene:
Fiolka 36 ml ze szkła bursztynowego typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej i kapslem.

Rozpuszczalnik Savene:
500 ml roztworu w butelkach ze szkła typu I (Ph. Eur.).

Wielkości opakowań:
Savene jest dostępny jako zestaw do stosowania doraźnego zawierający 10 fiolek proszku Savene oraz 3 butelki z rozpuszczalnikiem Savene z 3 wieszakami do butelek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed rozpoczęciem infuzji proszek Savene należy rozpuścić w 25 ml rozpuszczalnika Savene, aby uzyskać stężenie 20 mg deksrazoksanu w 1 ml roztworu. Koncentrat ma lekko żółtawą barwę. Koncentrat należy następnie dodatkowo rozcieńczyć w pozostałej objętości rozpuszczalnika Savene.

Zachować ostrożność podczas rekonstytucji i rozcieńczania roztworu oraz stosować rutynowe procedury obowiązujące podczas pracy z cytotoksycznymi produktami leczniczymi. Kobiety w ciąży nie powinny mieć styczności z produktem. Zaleca się stosowanie rękawic oraz innej odzieży ochronnej w celu zapobieżenia kontaktu ze skórą. Po kontakcie z deksrazoksanem obserwowano reakcje skórne. W razie kontaktu proszku lub roztworu ze skórą bądź błonami śluzowymi należy natychmiast starannie spłukać dużą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/350/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 28 lipca 2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 18 lipca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZESTAWU (1 ZESTAW ZAWIERA 10 FIOLEK Z PROSZKIEM ORAZ 3 BUTELKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Savene 20 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
deksrazoksan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 500 mg deksrazoksanu (598 mg chlorowodorku deksrazoksanu).
Po rekonstytucji w 25 ml rozpuszczalnika Savene 1 ml koncentratu zawiera 20 mg deksrazoksanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze w proszku Savene:
Brak
Substancje pomocnicze w rozpuszczalniku Savene:
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Sodu octan trójwodny
Sodu glukonian
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
10 fiolek po 500 mg deksrazoksanu
3 butelki po 500 ml rozpuszczalnika oraz 3 wieszaki do butelek

Zestaw do stosowania doraźnego wskazany w leczeniu wynaczynienia antracyklin

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylne po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do podawania pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu środków cytotoksycznych.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.
Koncentrat i rozcieńczony roztwór można przechowywać przez 4 godziny w temperaturze 2 do 8 °C.
Przechowywać fiolki i butelki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera substancje cytotoksyczne.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/350/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

< PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Proszek Savene 20 mg/ml do sporządzania koncentratu
deksrazoksan
Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

500 mg deksrazoksanu

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik do Savene

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek,
Potasu chlorek,
Magnezu chlorek sześciowodny,
Sodu octan trójwodny,
Sodu glukonian,
Sodu wodorotlenek,
Woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

500 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu z koncentratem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera substancje cytotoksyczne po rozcieńczeniu z koncentratem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Należy zużyć do 4 godzin po rozcieńczeniu, jeśli przechowywano w temperaturze 2-8°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/350/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Savene 20 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Deksrazoksan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:
1. Co to jest lek Savene i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Savene
3. Jak stosować lek Savene
4. Możliwe działania niepożądane
5 Jak przechowywać lek Savene
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Savene i w jakim celu się go stosuje

Lek Savene zawiera substancję czynną deksrazoksan, który jest stosowany jako antidotum na leki przeciwnowotworowe zwane antracyklinami.

Większość leków przeciwnowotworowych podaje się dożylnie. Niekiedy może dojść do przypadkowego wydostania się leku poza żyłę i do otaczających tkanek lub przecieków z żyły do otaczających tkanek. Taką sytuację określa się mianem wynaczynienia. Jest to poważne powikłanie, które może prowadzić do poważnego uszkodzenia tkanek.

Produkt Savene jest wskazany u dorosłych w leczeniu wynaczynienia antracyklin. Produkt może zmniejszyć uszkodzenia tkanek spowodowane przez wynaczynienie antracyklin.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Savene

Kiedy nie stosować leku Savene:
- jeśli pacjent ma uczulenie na deksrazoksan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka planuje ciążę i nie stosuje skutecznych środków antykoncepcyjnych;
- jeśli pacjentka karmi piersią;
- jeśli pacjent otrzymał szczepionkę przeciwko żółtej febrze.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Savene należy to omówić z lekarzem lub pielęgniarką:
- lek Savene należy podawać wyłącznie pacjentom, u których doszło do wynaczynienia chemioterapeutyku zaliczanego do antracyklin;
- u pacjentów otrzymujących lek Savene obszary wynaczynienia będą regularnie oceniane oraz będą regularnie pobierane próbki krwi do badań kontrolnych komórek we krwi;
- jeżeli pacjent ma zaburzenia czynności wątroby, w trakcie terapii lekarz prowadzący będzie kontrolować stan tego narządu;
- jeżeli pacjent ma zaburzenia czynności nerek, w trakcie terapii lekarz prowadzący będzie prowadzić obserwację objawów świadczących o zmianach w zakresie komórek krwi;

Dzieci i młodzież
Lek Savene nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Lek Savene a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o następujących lekach, które pacjent obecnie przyjmuje lub planuje stosować
- szczepionki: nie wolno stosować leku Savene, jeśli będzie stosowana szczepionka przeciw żółtej febrze, i nie zaleca się stosowania produktu Savene, jeśli będzie stosowana szczepionka zawierająca żywe cząsteczki wirusa.
- produkt nazywający się DMSO, stosowany jako krem w leczeniu chorób skóry
- fenytoina (leczenie przeciwdrgawkowe) (lek Saven może zmniejszać skuteczność tego leku)
- leki przeciwzakrzepowe (rozrzedzające krew) (może istnieć konieczność częstszego monitorowania krwi)
- cyklosporyna lub takrolimus, leki które hamują układ odpornościowy i są stosowane, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządu
- leki mielosupresyjne, które zmniejszają produkcję krwinek czerwonych, białych i płytek krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
Lek Savene nie powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży.
Podczas leczenia lekiem Savene nie wolno karmić piersią.
Aktywnym seksualnie osobom, zarówno kobietom, jak i mężczyznom, zaleca się stosowanie skutecznej metody kontroli urodzin w celu zapobiegnięcia poczęciu dziecka w trakcie leczenia i sześć miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 2 Kiedy nie stosować leku Savene).
Istnieje niewiele informacji na temat wpływu Savene na płodność — w razie obaw z tym związanych prosimy porozmawiać o tym ze swoim lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Zawroty głowy, zmęczenie i nagłe omdlenia były zgłaszane u kilku pacjentów leczonych produktem Savene. Uważa się, że deksrazoksan ma ograniczony wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Savene zawiera potas i sód
Rozpuszczalnik Savene zawiera 98 mg potasu na butelkę 500 ml, co może być szkodliwe dla pacjentów stosujących dietę o małej zawartości potasu lub mających problemy z nerkami. Jeśli u pacjenta mogą wystąpić wysokie stężenia potasu we krwi, lekarz będzie to monitorował.
Rozpuszczalnik Savene zawiera również 1,61 g sodu (głównego składnika soli kuchennej) na butelkę 500 ml. Ta ilość odpowiada 81% zalecanej dziennej dawki maksymalnej dla osoby dorosłej.

3. Jak stosować lek Savene

Produkt Savene zostanie podany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka
Dawkę dobiera się w zależności od wzrostu, masy ciała pacjenta oraz czynności nerek. Lekarz obliczy pole powierzchni ciała (pc.) pacjenta wyrażone w metrach kwadratowych (m^2), żeby ustalić stosowną dawkę. Zalecana dawka u dorosłych (z nerkami pracującymi prawidłowo) to
1. dzień: 1000 mg/m^2 pc.
2. dzień: 1000 mg/m^2 pc.
3. dzień: 500 mg/m^2 pc.

Lekarz może zmniejszyć dawkę w przypadku problemów z czynnością nerek.
Lek Savene będzie podawany we wlewie do jednej z żył pacjenta przez 1-2 godziny.

Częstość podawania
Wlew wykonuje się raz na dobę przez 3 kolejne dni. Pierwszy wlew podaje się tak szybko, jak to jest możliwe i w ciągu 6 godzin od wynaczynienia antracykliny. Wlew produktu Savene będzie wykonywany o tej samej godzinie każdego dnia leczenia.
Produkt Savene nie będzie stosowany w czasie następnego cyklu antracykliny, z wyjątkiem sytuacji ponownego wynaczynienia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Savene
Jeśli zastosowano większą niż zalecana dawkę leku Savene, pacjent będzie ściśle obserwowany ze szczególnym uwzględnieniem obrazu krwi, objawów z przewodu pokarmowego, reakcji skórnych i wypadania włosów.

W przypadku kontaktu leku Savene ze skórą, skórę w tym miejscu natychmiast dokładnie przepłukać wodą.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być bardzo ciężkie i wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.
Poniższe ciężkie działania niepożądane były zgłaszane przez pacjentów podczas stosowania leku Savene (częstość nieznana):
- reakcje alergiczne, w tym swędzenie, wysypka, obrzęk twarzy/gardła, świszczący oddech, brak tchu lub trudności w oddychaniu, zmiany stanu świadomości, niedociśnienie, nagłe omdlenia.

Jeśli u pacjenta wystąpi dowolny z powyższych objawów, należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną.

Inne możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób
- Nudności
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, czerwona, obrzęknięta lub boląca skóra lub stwardnienie skóry w miejscu wstrzyknięcia).
- Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz płytek krwi
- Infekcja (po zabiegu operacyjnym lub innych infekcjach)

Częste: mogące wystąpić u 1 na 10 osób
- Wymioty
- Biegunka
- Uczucie zmęczenia, senności, zawroty głowy, nagłe omdlenie
- Upośledzenie dowolnego zmysłu (wzroku, węchu, słuchu, smaku, dotyku)
- Gorączka
- Zapalenie naczynia krwionośnego, do którego podano lek (zapalenie żyły)
- Zapalenie naczynia krwionośnego bezpośrednio pod skórą, często z niewielkim zakrzepem krwi
- Zakrzep krwi w żyle, zazwyczaj w ramieniu lub nodze
- Zapalenie jamy ustnej
- Suchość w jamie ustnej

- Utrata włosów
- Świąd
- Zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
- Bóle mięśni, drżenie (niekontrolowany ruch mięśni)
- Krwawienie z pochwy
- Trudności z oddychaniem
- Zapalenie płuc
- Opuchlizna ramion i nóg
- Powikłania w gojeniu się ran
- Zmiany czynności wątroby (widoczne w wynikach badań)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Savene

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, etykiecie fiolki z proszkiem i butelce z rozpuszczalnikiem po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Fiolki z proszkiem oraz butelki z rozpuszczalnikiem należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Savene
- Substancją czynną jest deksrazoksan. Każda fiolka zawiera 500 mg deksrazoksanu w postaci 589 mg chlorowodorku deksrazoksanu.

- Pozostałe składniki to: rozpuszczalnik, który zawiera chlorek sodu, chlorek potasu, sześciowodny chlorek magnezu, trójwodny octan sodu, glukonian sodu, wodorotlenek sodu oraz wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Savene i co zawiera zestaw do stosowania doraźnego
Zestaw leku Savene zawiera proszek Savene do sporządzenia koncentratu (o barwie białej lub prawie białej) oraz rozpuszczalnik Savene. Jeden zestaw do stosowania doraźnego zawiera 10 fiolek proszku Savene oraz 3 butelki z rozpuszczalnikiem Savene oraz 3 wieszaki do butelek.

Stężenie deksrazoksanu po rozpuszczeniu w 25 ml rozpuszczalnika Savene wynosi 20 mg/ml. Sporządzony koncentrat ma lekko żółtawą barwę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Instrukcja przygotowania produktu Savene 20 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Istotne jest, aby zapoznać się z pełnym opisem procedury przed przystąpieniem do przygotowywania produktu Savene.

1. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

W skład produktu Savene wchodzi:
1. proszek Savene do sporządzania koncentratu
2. rozpuszczalnik Savene

Przed podaniem proszek Savene należy rozpuścić w 25 ml rozpuszczalnika Savene, aby uzyskać koncentrat, który musi być następnie rozcieńczony pozostałą objętością rozpuszczalnika przed podaniem.

2. ZALECENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO OBCHODZENIA SIĘ Z PRODUKTEM

Ponieważ Savene jest produktem przeciwnowotworowym, należy stosować rutynowe procedury obowiązujące podczas pracy z lekami przeciwnowotworowymi i ich usuwania:
- personel powinien przejść przeszkolenie w zakresie przygotowywania produktu;
- kobiety w ciąży należy wykluczyć z grona personelu mającego styczność z tym produktem;
- personel przygotowujący produkt powinien stosować ubiór ochronny, w tym maskę, okulary i rękawiczki;
- w przypadku niezamierzonego kontaktu ze skórą lub oczami należy je natychmiast spłukać dużą ilością wody.

3. PRZYGOTOWANIE DO PODANIA DOŻYLNEGO

3.1 Rozpuszczenie proszku Savene w celu sporządzenia koncentratu

3.1.1 Stosując technikę aseptyczną, pobrać strzykawką z igłą 25 ml rozpuszczalnika Savene z butelki.

3.1.2 Wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolki zawierającej proszek Savene.

3.1.3 Wyjąć strzykawkę z igłą, a następnie ręcznie wymieszać zawartość, odwracając fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać.

3.1.4 Odstawić fiolkę z przygotowanym koncentratem na 5 min w temperaturze pokojowej, a następnie sprawdzić homogenność i klarowność roztworu. Sporządzony koncentrat ma lekko żółtawe zabarwienie.
Przygotowany koncentrat zawierający 20 mg deksrazoksanu w 1 ml należy niezwłocznie dodatkowo rozcieńczyć. Produkt nie zawiera środków konserwujących o działaniu przeciwbakteryjnym.

3.1.5. Otwartą butelkę z rozpuszczalnikiem należy przechowywać w warunkach aseptycznych, bowiem jest on konieczny do rozcieńczenia koncentratu.

3.2 Rozcieńczenie koncentratu

3.2.1 Aby uzyskać dawkę wymaganą dla pacjenta, konieczne może być przygotowanie nawet czterech fiolek z koncentratem Savene. Z odpowiedniej liczby fiolek zawierających koncentrat pobrać w warunkach aseptycznych stosowną objętość zawierającą 20 mg deksrazoksanu w 1 ml, aby uzyskać dawkę wymaganą dla pacjenta (dawkę wyraża się w miligramach). Stosować skalowaną strzykawkę z igłą.

3.2.2 Wstrzyknąć wymaganą objętość z powrotem do otwartej butelki z rozpuszczalnikiem Savene (patrz punkt 3.1.5). Nie mieszać roztworu z innymi lekami.

3.2.3 Wymieszać roztwór wstrząsając delikatnie butelką do infuzji.
3.2.4 Produkt Savene należy podawać, stosując aseptyczną technikę pracy w infuzji przez 1-2 godz., w temperaturze pokojowej i normalnych warunkach oświetlenia.
3.2.5 Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do stosowania pozajelitowego, przed podaniem produktu Savene należy wzrokowo sprawdzić, czy sporządzony koncentrat i roztwór do infuzji nie zawiera widocznych cząstek stałych i czy nie uległ przebarwieniu. Roztwór, w którym wytrącił się osad, należy wyrzucić.

4. PRZECHOWYWANIE

4.1 Przed rekonstytucją i rozcieńczeniem

- Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.
- Fiolki z proszkiem oraz butelki z rozpuszczalnikiem należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

4.2 Po rekonstytucji i rozcieńczeniu:

- Wykazano, że gotowy do użycia produkt, jeśli jest przechowywany w temperaturze od 2 do 8 °C, zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną przez 4 godziny po rekonstytucji i rozcieńczeniu rozpuszczalnikiem.
- W celu uniknięcia potencjalnego skażenia mikrobiologicznego produkt leczniczy należy natychmiast wykorzystać.
- Jeżeli lek nie został zużyty natychmiast, zwykle należy przechowywać go nie dłużej niż 4 godziny w temperaturze 2 do 8 °C (w lodówce).

5. USUWANIE

Wszelkie przedmioty wykorzystane do przygotowania i podania produktu lub czyszczenia, w tym rękawiczki oraz odpady płynne, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.