ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Savene 20 mg/ml pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de dexrazoxano (589 mg de hidrocloreto de dexrazoxano).
Cada ml contém 20 mg de dexrazoxano após reconstituição com 25 ml de Savene solvente.

Excipiente(s) com efeito conhecido:
Frasco do solvente:
Potássio 98 mg/500 ml ou 5,0 mmol/l
Sódio 1,61 g/500 ml ou 140 mmol/l

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão.

Frasco para injetáveis com pó:
Liofilizado branco a creme.

Frasco do solvente:
Solução isotónica transparente (295 mOsml/l, pH aprox. 7,4).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Savene é indicado em adultos para o tratamento do extravasamento de antraciclina.

4.2 Posologia e modo de administração

Savene deve ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia
O tratamento deve ser administrado uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos.
A dose recomendada é:

Dia 1: 1.000 mg/m^2
Dia 2: 1.000 mg/m^2
Dia 3: 500 mg/m^2

A primeira perfusão deve ser iniciada logo que possível e num período máximo de seis horas após o acidente.

O tratamento do Dia 2 e Dia 3 deve ser começado à mesma hora (+/- 3 horas) que no Dia 1.

Em doentes com uma área de superfície corporal superior a 2 m^2 a dose simples não deve exceder os 2000 mg.

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal moderado a grave (depuração de creatinina <40 ml/min), a dose de Savene deve ser reduzida em 50% (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção hepática
Não foram efetuados estudos com dexrazoxano em doentes com afeção hepática, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes (ver secção 4.4).

Idosos
A segurança e a eficácia não foram avaliadas nos idosos, pelo que não se recomenda o uso de dexrazoxano nestes doentes.

População pediátrica
A segurança e a eficácia de Savene em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas e não existem dados disponíveis.

Modo de administração:
Para administração intravenosa após reconstituição e diluição.
Para instruções acerca da reconstituição e da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.
A dose indicada deve ser administrada como uma perfusão intravenosa ao longo de 1-2 horas através de uma veia principal situada numa área ou extremidade não afetada pelo extravasamento. Os procedimentos de arrefecimento tais como sacos de gelo devem ser removidos da área pelo menos 15 minutos antes da administração de Savene de modo a permitir um fluxo sanguíneo suficiente.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contracetivos (ver secção 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Vacinação concomitante com vacina contra a febre-amarela (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização contínua
Deve efetuar-se um exame do local, com regularidade, após o tratamento e até à resolução.

Se surgirem suspeitas de extravasamento de outros agentes vesicantes além das antraciclinas através do mesmo acesso IV, como por exemplo vincristina, mitomicina e vinorrelbina, Savene não será eficaz contra os efeitos desses agentes.

Uma vez que Savene será administrado a doentes sujeitos a uma terapia citotóxica com antraciclinas o seu potencial citotóxico (o qual resultará especialmente em toxicidade hematológica reversível com a ocorrência de um nadir nos dias 11-12) será acrescentado ao da outra quimioterapia administrada. Deve, por isso, efetuar-se regularmente uma monitorização hematológica.

Monitorização da função renal e hepática
Como pode ocorrer uma afeção hepática (aumento das transaminases e da bilirrubina, especialmente após doses superiores a 1000 mg/m^2 de dexrazoxano), recomenda-se que sejam efetuados regularmente testes de função hepática, antes de cada administração de dexrazoxano, em doentes com afeções hepáticas conhecidas (ver secção 4.2).

Como o compromisso renal pode diminuir a taxa de eliminação do dexrazoxano, os doentes com um compromisso renal devem ser monitorizados a fim de se verificarem possíveis sinais de toxicidade hematológica (ver secção 4.2 para obter as recomendações de dosagem em doentes com compromisso renal moderado a grave (depuração de creatinina <40 ml/min)).

Reação anafilática
Foi observada reação anafilática incluindo angioedema, reações cutâneas, broncospasmo, dificuldade respiratória, hipotensão e perda de consciência em doentes tratados com dexrazoxano e antraciclinas (ver secção 4.8). Antecedentes de alergia ao dexrazoxano devem ser tidos cuidadosamente em consideração antes da administração (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina
Como dexrazoxano possui atividade mutagénica e é usado com antraciclinas com propriedades citotóxicas, mutagénicas e embriotóxicas conhecidas, os homens sexualmente ativos e as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhados a não conceberem filhos/engravidarem durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento. Caso engravidem, as mulheres devem informar imediatamente o seu médico (ver secção 4.3 e 4.6).

Conteúdo em sódio e potássio
Savene solvente contém 98 mg de potássio por cada frasco de 500 ml. Este facto tem que ser tido em consideração em doentes com função renal reduzida ou doentes sujeitos a uma dieta controlada em potássio. O nível de potássio no plasma deve ser rigorosamente monitorizado nos doentes em risco de hipercaliémia.
Savene solvente também contém 1,61 g de sódio por cada frasco de 500 ml, equivalente a 81% da dose diária máxima de 2 g de sódio para um adulto recomendada pela OMS.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização concomitante contraindicada:
Vacina para a febre-amarela: risco de doença vacinal generalizada fatal (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada:
- Outras vacinas vivas atenuadas: risco de doença sistémica, possivelmente fatal. Este risco é superior em indivíduos que já se encontrem imunossuprimidos pela sua doença subjacente ou por quimioterapia concomitante. Utilizar uma vacina inativa sempre que esta exista (poliomielite).
- Dimetilsulfóxido (DMSO) não deve ser utilizado em doentes nos quais foi administrado dexrazoxano para tratar um extravasamento de antraciclina (ver secção 5.3)
- Fenitoína: os agentes citotóxicos podem reduzir a absorção da fenitoína originando uma exacerbação das convulsões. O dexrazoxano não é recomendado em combinação com a fenitoína.

Utilização concomitante a ser cuidadosamente considerada:
Ciclosporina, Tacrolímus: Imunossupressão excessiva com risco de doença linfoproliferativa.

Interações comuns a todos os citotóxicos:
- Devido ao aumento do risco trombótico em doentes com doenças malignas, é frequente a utilização de um tratamento com anticoagulantes. Os doentes tratados com anticoagulantes devem ser monitorizados com uma maior frequência uma vez que os agentes citotóxicos podem interagir com os anticoagulantes orais.
- O dexrazoxano pode aumentar a toxicidade induzida pelo ciclo de quimioterapia no qual ocorreu o acidente, os parâmetros hematológicos devem ser monitorizados cuidadosamente (ver secção 4.4)

Interação específica do dexrazoxano:
Quando testado em cinco das principais isoenzimas do citocromo P450 CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, nenhuma destas foi inibida pelo dexrazoxano.

A coadministração de doxorrubicina (50 a 60 mg/m^2) ou de epirrubicina (60 a 100 mg/m^2) não afetou a farmacocinética do dexrazoxano de forma significativa. Nos estudos realizados, o dexrazoxano não afetou a farmacocinética da doxorrubicina. Há algumas provas dos estudos que sugerem que a

depuração da epirrubicina pode ser aumentada quando o dexrazoxano é pré-administrado. Isto ocorreu em elevadas doses de epirrubicina (120-135 mg/m^2). Note-se que, nestes estudos, o dexrazoxano foi administrado antes da administração de antraciclina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina
Como dexrazoxano possui atividade mutagénica e é usado com antraciclinas com propriedades citotóxicas, mutagénicas e embriotóxicas conhecidas, os homens sexualmente ativos e as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhados a não conceberem filhos/engravidarem durante o tratamento e até 6 meses após o tratamento. Caso engravidem, as mulheres devem informar imediatamente o seu médico (ver secção 4.3).

Gravidez
Não existem dados sobre a utilização do dexrazoxano em mulheres grávidas. O dexrazoxano pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas. Estudos com animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O dexrazoxano não deverá ser administrado a mulheres grávidas a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação
Desconhece-se se o dexrazoxano é excretado no leite humano. Devido à possibilidade de ocorrerem reações adversas graves em lactentes expostos ao dexrazoxano, a amamentação é contraindicada durante a terapia com Savene (ver secção 4.3).

Fertilidade
Os dados disponíveis sobre fertilidade, provenientes de estudos animais, são limitados, mas observaram-se alterações testiculares em ratos e coelhos após doses repetidas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram notificados casos de tonturas, sonolência e sincope para alguns doentes incluídos nos estudos com Savene, TT01 e TT02 (ver secção 4.8). O dexrazoxano tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Diversos relatórios publicados abrangendo mais de 1000 doentes demonstraram um padrão uniforme de reações adversas dependentes da dose. As reações adversas mais frequentes são náuseas/vómitos, supressão da medula óssea (neutropenia, trombocitopenia), reações no local de injeção, diarreia, estomatite, e aumento das transaminases hepáticas (ALT/AST). Todas as reações adversas foram rapidamente reversíveis.

As informações seguintes baseiam-se em dois estudos clínicos, TT01 e TT02, relativos à administração de Savene em doentes com extravasamento, já sujeitos a ciclos de agentes quimioterapêuticos.

As reações adversas foram as tipicamente observadas na quimioterapia padrão e também com o dexrazoxano: Náuseas/vómitos em cerca de um terço dos doentes, neutropenia e trombocitopenia em cerca de metade dos doentes, mais raramente concentração elevada de enzimas hepáticas (ALT/AST). As reações adversas observadas nos dois estudos clínicos são descritas a seguir.

Incidência de reações adversas (MedDRA) nos estudos TT01 e TT02 (n=80 doentes)
(Note-se que os números relativos às Doenças do sangue e do sistema linfático são descritos numa tabela individual de exames laboratoriais)
As reações adversas notificadas são descritas de acordo com a seguinte frequência:

Muito frequentes (≥ 1/10).
Frequentes (≥ 1/100 , <1/10).
Pouco frequentes (≥ 1/1.000 , <1/100)
Raras (≥ 1/10.000 , <1/1.000)
Muito raras (<1/10.000)

Classes de sistemas de órgãos (SOC)	**Frequência**	**Reações Adversas**
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção pós-operatória
	Frequentes	Infeção
		Infeção neutropénica
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações anafiláticas
	Desconhecido	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
		Perda de sensibilidade
		Sincope
		Tremores
Vasculopatias	Frequentes	Flebite
		Tromboflebite superficial
		Trombose venosa dos membros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
		Pneumonia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vómitos
		Diarreia
		Estomatite
		Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Alopecia
		Prurido
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Hemorragia vaginal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local da injeção
	Frequentes	Pirexia
		Flebite no local da injeção
		Eritema no local da injeção
		Fadiga
		Endurecimento no local da injeção
		Tumefação no local da injeção
		Edema periférico
		Sonolência
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Diminuição de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Complicação na cicatrização da ferida

Incidência de anomalias laboratoriais nos estudos TT01 e TT02 (n=80 doentes)

Teste de laboratório	N.º de doentes com valor pós basal	CTC grau 3-4	
		N	%
Hemoglobina	80	2	2,5%
Leucócitos (WBC)	80	36	45,0%
Neutrófilos	78	36	46,2%
Plaquetas	80	17	21,3%
Sódio (Hipo)	79	5	6,3%
Potássio (Hipo)	79	2	2,5%
Potássio (Hiper)	79	0	0,0%
Fosfatase alcalina	77	0	0,0%
Bilirrubina	77	1	1,3%
AST	57	2	3,5%
ALT	71	3	3,9%
Creatinina	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Cálcio total (Hipo)	28	2	7,1%

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas de uma sobredosagem poderão consistir em leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarreia, reações cutâneas e alopecia. O tratamento deve ser sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes destoxificantes para agentes antineoplásicos, código ATC: V03AF02.

Duas propriedades farmacodinâmicas do dexrazoxano estão descritas na literatura:
1. Prevenção da cardiotoxicidade da antraciclina, e
2. Ação antineoplásica.

Mecanismo de ação
O dexrazoxano possui dois mecanismos de ação principais:
1. A quelação do ferro, especialmente através do seu metabolito de anel aberto, reduzindo assim o *stress* oxidativo dependente do ferro que causa a cardiotoxicidade induzida pela antraciclina.
2. Inibição da topoisomerase II.

Desconhece-se com que extensão cada um destes mecanismos contribui para o efeito preventivo contra a destruição de tecidos após o extravasamento da antraciclina.

A propriedade quelante é provavelmente também responsável por uma maior excreção urinária do ferro e do zinco e por uma menor concentração de cálcio no soro, tal como descrito por alguns estudos.

Eficácia e segurança clínicas
O programa clínico para o Savene (dexrazoxano) incluiu dois estudos abertos, de braço único, multicêntricos.

O objetivo global de cada ensaio foi investigar a eficácia do Savene intravenoso na prevenção das lesões tecidulares derivadas da antraciclina extravasada acidentalmente, evitando assim que os doentes viessem a ser sujeitos à excisão cirúrgica do tecido afetado que é normalmente realizada.

Devido à raridade da condição só foi possível utilizar dados históricos para fazer uma comparação (os quais demonstraram taxas cirúrgicas de 35-50%, chegando mesmo aos 100%, num determinado país, em casos comprovados por biopsia).

Em ambos os estudos, o regime da dosagem foi semelhante. O tratamento com Savene teve de ser iniciado dentro de um período de 6 horas após o incidente e foi repetido decorridas 24 e 48 horas. A primeira e a segunda dose foram de 1000 mg/m^2 e a terceira dose foi de 500 mg/m^2.

Um requisito para a inclusão na componente de eficácia do estudo foi o de que o extravasamento da antraciclina estivesse comprovado por intermédio de microscopia de fluorescência de uma ou várias biopsias.

Para fins de estudo, não foram incluídos doentes com extravasamento a partir de um cateter de acesso venoso central (CVAD) na avaliação da eficácia.

Os doentes com neutropenia e trombocitopenia > CTC de grau 1(Critérios de Toxicidade Comum) não foram incluídos nos estudos clínicos.

No estudo **TT01,** participaram e foram tratados com Savene 23 doentes. Dezoito desses doentes foram avaliados relativamente à eficácia e à segurança e os restantes cinco foram avaliados apenas em relação à toxicidade. Nenhum dos doentes necessitou de intervenção cirúrgica.

No estudo **TT02,** participaram e receberam a primeira dose de Savene 57 doentes. 36 doentes foram avaliados relativamente à eficácia. Apenas um dos 36 doentes necessitou de cirurgia.

Em ambos os estudos, todos os doentes haviam recebido antraciclina. No geral, a antraciclina mais administrada foi a epirrubicina (56% dos doentes).

Em ambos os estudos, o tratamento com o dexrazoxano evitou o desenvolvimento de necroses, permitiu continuar o tratamento programado do cancro em grande parte dos doentes (70,4%) e reduziu a ocorrência de sequelas (verificaram-se apenas algumas sequelas ligeiras e de longo prazo).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Savene deve ser administrado apenas por via intravenosa.

Distribuição
Dados bibliográficos demonstram que a cinética sérica do dexrazoxano após administração intravenosa, segue um modelo aberto de dois compartimentos, independente do horário e da dose. Os volumes aparentes de distribuição são de 0,13-1,3 l/kg (mediana 0,49 l/kg) O volume de distribuição é independente da dose. As AUC foram proporcionais à dose. A distribuição pelos tecidos é rápida, com as taxas mais elevadas de precursor inalterado e de produto hidrolisado presentes no fígado e nos rins. Cerca de 2% do dexrazoxano encontra-se ligado às proteínas.

Biotransformação
O dexrazoxano sofre uma hidrólise intracelular, começando pelos seus dois intermediários de um anel aberto (B e C) e passando depois à sua forma com ambos os anéis abertos (ADR-925), a qual tem uma estrutura similar ao EDTA e é um poderoso quelante do ferro e de catiões bivalentes em iões de cálcio.

Eliminação
O dexrazoxano apresenta uma cinética de eliminação bifásica. As semivivas de eliminação inicial (alfa) são de 0,18-1 h. (mediana 0,34 h.) e as semivivas de eliminação terminal são de 1,9-9,1 h (mediana 2,8 h). A recuperação urinária total do dexrazoxano inalterado é de 34-60 %. A depuração sistémica é independente da dose. A farmacocinética dos metabolitos deriva de um único estudo com cinco doentes. As semivivas médias de eliminação dos metabolitos de um anel aberto B e C são de 0,9-3,9 h (n=5) e de 0,5-0,8 h (n=3), respetivamente. A semiviva de eliminação do metabolito com ambos os anéis abertos ADR-925 não é fornecida na literatura. Relatórios indicam que o ADR-925 triplica nos primeiros 15 minutos após a perfusão de 1500 mg/m^2 e permanece relativamente constante num determinado patamar durante 4 horas, diminuindo depois para cerca de metade, decorridas 24 horas.

Estudos *in vitro* efetuados ao dexrazoxano em microssomas humanos, demonstraram uma estabilidade elevada do dexrazoxano, indicando que a ocorrência de um metabolismo principal através do citocromo P450 é improvável.

Não existem dados suficientes disponíveis para retirar conclusões definitivas em relação a fatores farmacocinéticos intrínsecos, tais como a idade, o sexo, a raça e o peso. As variabilidades farmacocinéticas inter- e intraindividuais não foram estudadas de forma sistemática. Tendo por base um número limitado de doentes, a variabilidade interindividual calculada como o coeficiente de variação (CV, %), foi calculada como sendo de aproximadamente 30 % para os principais parâmetros farmacocinéticos.

Compromisso renal
Em comparação com os indivíduos saudáveis (depuração de creatinina (CLCR) >80 ml/min), a exposição foi 2 vezes maior em indivíduos com compromisso renal moderado (CLCR de 30 a 50 ml/min) a grave (CLCR <30 ml/min). A modelação sugeria que poderia ser alcançada uma exposição equivalente ($AUC_{0\text{-}inf}$) se a dosagem fosse reduzida em 50% em indivíduos com CLCR inferior a 40 ml/min, em comparação com os indivíduos de controlo (CLCR >80 ml/min) (ver secção 4.2).

Farmacocinética em doentes com extravasamentos
O ensaio clínico TT04 foi realizado em 6 doentes do sexo feminino submetidas ao tratamento para extravasamentos de antraciclinas. O objetivo era examinar a farmacocinética de um regime de dosagem de 3 dias de dexrazoxano e a sua eficácia em doentes para o extravasamento de antraciclina. As depurações sistémicas foram semelhantes entre o dia 1 (9,9 l/h ± 3,1) e o dia 2 (11,1 l/h ± 4,5) e não variavam dos valores mencionados na literatura. O volume de distribuição de dexrazoxano estável foi de 30,5 l ± 11,1 para o dia 1 e de 35,8 l ± 19,7 para o dia 2. A meia-vida de eliminação terminal foi consistente ao longo dos dias 1-3 (2,1–2,2 h). Os valores médios de $AUC_{0\text{-}24}$ para os dias 1 e 2 eram comparáveis entre si e a $AUC_{0\text{-}last}$ no dia 3 era aproximadamente metade do valor dos primeiros dois dias, sugerindo que as farmacocinéticas do dexrazoxano dependem da dosagem. Os intervalos e a média totais de $AUC_{0\text{-}24}$ entre os dias foram bastante semelhantes; não parece haver uma acumulação significativa de dexrazoxano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de dose repetida com dexrazoxano demonstraram que os principais órgãos-alvo eram tecidos sujeitos a uma divisão celular rápida: a medula óssea, o tecido linfoide, os testículos e o trato digestivo. A mielosupressão é, portanto, bastante comum. Os efeitos aparentes foram superiores durante a administração crónica em relação à administração aguda. A toxicidade em combinação com a doxorrubicina revelou-se aditiva e não sinérgica.
Está demonstrado que o dexrazoxano possui atividade mutagénica. O potencial carcinogénico do dexrazoxano ainda não foi investigado. No entanto, o razoxano (a mistura racémica do dexrazoxano e do levrazoxano) foi considerado como estando associado ao desenvolvimento de patologias malignas em ratinhos (neoplasmas do tecido linfoide) e ratos (carcinomas uterinos) após administração por um período de tempo prolongado. Ambos os efeitos são esperados para esta classe de composto.

Os dados disponíveis sobre fertilidade, provenientes de estudos animais, são limitados, mas observaram-se alterações testiculares em ratos e coelhos após doses repetidas.

Demonstrou-se que o razoxano associado é embriotóxico nos ratinhos, ratos e coelhos sendo teratogénico nos ratos e nos ratinhos.

Quando os ratinhos com extravasamento experimental de daunorrubicina foram tratados com dexrazoxano por via sistémica, combinado com um tratamento tópico de DMSO na área cutânea afetada pela daunorrubicina, 67% dos ratinhos desenvolveram pequenas lesões cutâneas, enquanto o tratamento apenas com dexrazoxano preveniu na totalidade a necrose cutânea induzida pela daunorrubicina noutro grupo de ratinhos. Conclui-se que o dimetilsulfóxido (DMSO) não deve ser utilizado em doentes aos quais foi administrado dexrazoxano para tratar o extravasamento da antraciclina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis com pó:
nenhum

Frasco do solvente
Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Acetato de sódio trihidratado
Gluconato de sódio
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Pó e solvente:
3 anos.

Após reconstituição e diluição:
Está comprovada a estabilidade química e física durante a utilização por um período de 4 horas quando conservado a uma temperatura de 2-8 °C.
De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.
Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação antes e durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 4 horas entre 2 e 8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 ºC.
Manter os frascos para injetáveis e os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Savene pó:
Frasco para injetáveis de vidro tipo I, de cor âmbar, 36 ml, com rolha de clorobutilo e uma cápsula tipo *flip-off*.

Savene solvente:
500 ml de solução em frascos de vidro de Tipo I (Ph.Eur.).

Tamanhos da embalagem:
Savene está disponível em *kits* de emergência com 10 frascos para injetáveis de Savene pó e 3 frascos de Savene solvente fornecidos com 3 suportes para frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da perfusão, o Savene pó deve ser reconstituído com 25 ml de água Savene solvente, para se obter uma concentração de 20 mg de dexrazoxano por ml. O concentrado apresenta uma coloração ligeiramente amarela. O concentrado deve depois ser diluído no restante Savene solvente.

Tenha o máximo de cuidado durante a reconstituição e diluição adotando sempre os procedimentos normais para o manuseamento adequado de medicamentos citotóxicos. A preparação não deve ser manuseada por mulheres grávidas. Recomenda-se o uso de luvas e vestuário de proteção para evitar o contacto com a pele. Foram notificadas reações cutâneas após contacto com dexrazoxano.
Se o pó ou a solução entrarem em contacto com a pele ou com as membranas mucosas, lave imediatamente e de forma abundante com água.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/350/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização 28 de julho de 2006
Data da última renovação 18 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º - C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA (1 KIT CONSTITUÍDO POR 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS COM PÓ E 3 FRASCOS DE SOLVENTE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Savene 20 mg/ml pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
dexrazoxano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de dexrazoxano (589 mg de hidrocloreto de dexrazoxano).
Após reconstituição com 25 ml de Savene solvente, 1 ml de concentrado contém 20 mg de dexrazoxano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes de Savene pó:
Nenhum
Excipientes de Savene solvente:
Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Acetato de sódio trihidratado
Gluconato de sódio
Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
10 frascos para injetáveis com 500 mg de dexrazoxano
3 frascos com 500 ml de solvente e 3 suportes para frascos

Kit de emergência para o extravasamento de antraciclina

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intravenoso após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

A ser administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de agentes citotóxicos.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
O concentrado e a solução diluída devem ser conservados a uma temperatura de 2-8 ºC durante 4 horas.
Manter os frascos para injetáveis e os frascos dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

Contém citotóxicos.
Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/350/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com o identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

< CP: {número} [código do produto]
NS: {número} [número de série]
NN: {número} [número nacional de reembolso ou outro número nacional que identifique o medicamento]>

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Savene 20 mg/ml pó para concentrado
dexrazoxano
Uso intravenoso após reconstituição e diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg dexrazoxano

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO DO SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Solvente para Savene

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio,
Cloreto de potássio,
Cloreto de magnésio hexa-hidratado,
Acetato de sódio trihidratado,
Gluconato de sódio,
Hidróxido de sódio,
Água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

500 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intravenoso após diluição com o concentrado.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém citotóxicos após diluição com o concentrado.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 ºC.
Manter dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
A ser utilizado nas 4 horas após a diluição quando conservado a temperatura 2-8 ºC.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/350/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS POR HUMANOS

<Não aplicável.>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Savene 20 mg/ml pó e solvente para concentrado para solução para perfusão
Dexrazoxano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:
1. O que é Savene e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Savene
3. Como utilizar Savene
4. Efeitos secundários possíveis
5 Como conservar Savene
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Savene e para que é utilizado

Savene contém a substância ativa dexrazoxano, que funciona como um antídoto para os medicamentos para o tratamento do cancro designados de antraciclinas.

A maior parte dos medicamentos para o tratamento do cancro são administrados por via intravenosa (na veia). Ocasionalmente, ocorre um acidente e o medicamento é administrado fora da veia e para o tecido circundante, ou é derramado da veia para o tecido circundante. Este acontecimento é designado como extravasamento. É uma complicação séria, pois pode provocar lesões graves no tecido.

Savene é utilizado em adultos para tratar os extravasamentos de antraciclinas.
O dexrazoxano pode diminuir a quantidade de tecido lesionado, provocado pelo extravasamento de antraciclinas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Savene

Não utilize Savene:
- Se tem alergia ao dexrazoxano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- Se está a pensar engravidar e não utiliza os métodos contracetivos adequados
- Se está a amamentar
- Se estiver a tomar a vacina contra a febre-amarela

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Savene:
- O Savene só deve ser administrado se tiver sofrido um extravasamento associado à quimioterapia contendo antraciclina.
- Durante o tratamento com Savene a área onde ocorreu extravasamento será examinada regularmente e serão efetuadas análises regulares ao sangue para verificar as suas células sanguíneas.
- Se tiver problemas hepáticos o seu médico irá monitorizar a sua função hepática durante o tratamento
- Se tiver problemas renais o seu médico irá monitorizar possíveis sinais de alterações nas células sanguíneas.

Crianças e adolescentes
Savene não deve ser administrado a crianças com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Savene
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Deve informar o seu médico ou enfermeiro particularmente se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:
- Vacinas: não deve utilizar Savene se for receber a vacina contra a febre-amarela e não é recomendado que utilize Savene se for receber uma vacina contendo partículas virais vivas.
- Um produto chamado DMSO (que é um creme utilizado para tratar algumas doenças da pele).
- Fenitoína (um tratamento contra convulsões) (o Savene poderá diminuir a eficácia deste medicamento).
- Anticoagulantes (diluidores do sangue) (poderá ser necessário monitorizar o seu sangue com maior frequência).
- Ciclosporina ou tacrolímus (ambos os tratamentos diminuem a resposta imunitária do organismo e são utilizados para prevenir a rejeição de órgãos, após o transplante de órgãos).
- Medicamentos mielossupressores (diminuem a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e células da coagulação do sangue).

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
Savene não deve ser administrado se estiver grávida.
Não deve amamentar durante o tratamento com Savene.
Se é sexualmente ativo, deve utilizar medidas contracetivas eficazes para prevenir a gravidez durante o tratamento e pelo menos seis meses após o tratamento, independentemente de ser homem ou mulher (ver secção 2 “Não utilize Savene”).
Os dados existentes sobre o efeito de Savene na fertilidade humana são limitados – se tem preocupações relativamente a este assunto, deve falar com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Foram notificados casos de tonturas, cansaço e desmaio súbito para alguns doentes tratados com Savene. Considera-se que o tratamento tem uma influência limitada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Savene contém potássio e sódio
Savene solvente contém 98 mg de potássio por cada frasco de 500 ml, o qual pode ser prejudicial a pessoas em dieta baixa em potássio ou com problemas renais. Se estiver em risco de apresentar níveis de potássio elevados, o seu médico fará o devido acompanhamento.
Savene solvente também contém 1,61 g de sódio (principal componente do sal de cozinha) por cada frasco de 500 ml. Isto equivale a 81% da dose alimentar diária máxima de sódio recomendada para um adulto.

3. Como utilizar Savene

Savene ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de tratamentos contra o cancro

Dose recomendada
A dose dependerá da sua altura, do seu peso e da sua função renal. O seu médico fará o cálculo da sua área de superfície corporal em metros quadrados (m^2) para determinar a dose que deverá receber. A dose recomendada para adultos (com uma função renal normal) é:

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

O seu médico poderá reduzir a sua dose caso sofra de problemas renais.

Savene será administrado através de perfusão numa das suas veias. A perfusão terá uma duração de 1-2 horas.

Frequência da administração
A sua perfusão será efetuada uma vez por dia, durante 3 dias consecutivos. A primeira perfusão será administrada logo que possível e nas primeiras seis horas após o extravasamento do medicamento com antraciclina. A perfusão de Savene será administrada à mesma hora durante todos os dias de tratamento.
Savene não será utilizado novamente no ciclo seguinte de antraciclina, salvo se ocorrer de novo o extravasamento.

Se for administrado mais Savene do que deveria
Se lhe for administrado mais Savene do que deveria será cuidadosamente monitorizado, com particular atenção às suas células sanguíneas, potenciais sinais gastrointestinais, reações na pele e perda de cabelo.

Se Savene entrar em contacto com a pele, a área afetada deve ser de imediato lavada cuidadosamente com água.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves e exigir atenção médica imediata.
Têm sido relatados os seguintes efeitos secundários graves durante o tratamento com Savene (frequência desconhecida):
- Reações alérgicas, cujos sintomas podem incluir comichão (prurido), erupção cutânea, inchaço do rosto/pescoço, pieira, falta de ar ou dificuldade em respirar, alterações do nível de consciência, hipotensão, desmaio súbito.

Se tiver algum dos sintomas anteriormente mencionados deve procurar, de imediato, aconselhamento médico.

Outros efeitos secundários possíveis são mencionados em seguida:

Muito frequentes: afetam mais de 1 em cada 10 doentes
- Náuseas
- Reação no local da injeção (dor no local, a pele pode apresentar-se vermelha, inchada, dorida ou endurecida no local da injeção)
- Diminuição de glóbulos brancos e das plaquetas
- Infeção (após intervenção cirúrgica ou outras infeções)

Frequentes: afetam até 1 em cada 10 doentes
- Vómitos
- Diarreia
- Sensação de cansaço, sonolência, tonturas, desmaio súbito
- Diminuição da acuidade dos sentidos (visão, olfato, audição e paladar)

- Febre
- Inflamação do vaso sanguíneo no qual é administrado o tratamento (flebite)
- Inflamação de vaso sanguíneo imediatamente abaixo da pele, frequentemente com pequeno coágulo sanguíneo
- Coágulo sanguíneo no vaso sanguíneo, geralmente braço ou perna
- Inflamação da boca
- Boca seca
- Perda de cabelo
- Comichão (prurido)
- Perda de peso, perda de apetite
- Dores musculares, tremor (movimento muscular descontrolado)
- Hemorragia vaginal
- Dificuldades em respirar
- Pneumonia (infeção pulmonar)
- Inchaço ao nível dos braços ou pernas (edema)
- Complicaçoes de ferida
- Alterações ao nível da função hepática (possível de deteção nos resultados dos exames)

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Savene

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, no rótulo do frasco para injetáveis com pó e no rótulo do frasco de solvente após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a uma temperatura inferior a 25 ºC.
Manter os frascos para injetáveis com pó e os frascos do solvente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Savene
- A substância ativa é o dexrazoxano. Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de dexrazoxano sob a forma de 589 mg de hidrocloreto de dexrazoxano.
- O(s) outro(s) componente(s) são:O solvente que contém cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexa-hidratado, acetato de sódio trihidratado, gluconato de sódio, hidróxido de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Savene e conteúdo do *kit* de emergência
O *kit* de Savene consiste em Savene pó para concentrado (pó de cor branca a esbranquiçada) e Savene solvente. Um *kit* de emergência contém 10 frascos de Savene pó e 3 frascos de Savene solvente fornecido com 3 suportes para frascos.

A concentração de dexrazoxano após reconstituição com 25 ml de Savene solvente é de 20 mg/ml. O concentrado é ligeiramente amarelo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
CNX Therapeutics Ireland Limited
5th Floor Rear, Connaught House
1 Burlington Road
Dublin 4, Dublin
Irlanda

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

Guia de preparação para usar com Savene 20 mg/ml pó e solvente para concentrado para solução para perfusão

É importante ler este procedimento na íntegra antes da preparação de Savene.

1. FORMULAÇÃO

Savene é fornecido como:
1. Savene pó para concentrado
2. Solvente para Savene

Savene pó deve ser reconstituído em 25 ml de Savene solvente para obter um concentrado que deve ser posteriormente diluído no restante Savene solvente antes da administração.

2. RECOMENDAÇÃO PARA UMA MANIPULAÇÃO SEGURA

Savene é um agente antineoplásico e devem ser adotados os procedimentos normais para a manipulação e eliminação adequadas de medicamentos anticancerígenos, nomeadamente:
- O pessoal deve receber formação para a reconstituição do medicamento
- Os membros do pessoal em período de gravidez devem ser excluídos da manipulação do medicamento
- O pessoal que manipula este medicamento durante a sua reconstituição deve usar vestuário de proteção, incluindo máscaras, óculos e luvas
- O contacto acidental com a pele ou com os olhos deve ser tratado imediatamente com quantidades abundantes de água

3. PREPARAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

3.1 Reconstituição de Savene pó para preparar um concentrado

3.1.1 Utilizando uma seringa com agulha, retire asseticamente 25 ml do frasco de Savene solvente.
3.1.2 Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis com o pó.
3.1.3 Retire a seringa e a agulha e misture manualmente por intermédio de inversões repetidas até que o pó fique totalmente dissolvido. Não agite.
3.1.4 Deixe o frasco para injetáveis com o concentrado em repouso durante 5 minutos, à temperatura ambiente, e verifique se a solução se apresenta homogénea e transparente. O concentrado apresenta uma coloração ligeiramente amarela.
O concentrado contém 20 mg de dexrazoxano por ml e deve ser usado imediatamente para subsequente diluição. Não contém conservantes antibacterianos.
3.1.5 Mantenha e conserve o frasco de solvente aberto em condições asséticas porque é necessário para a diluição do concentrado.

3.2 Diluição do concentrado para perfusão

3.2.1 Até quatro frascos para injetáveis com Savene concentrado para obter a dose necessária para o doente. Baseando-se na dose requerida para o doente, expressa em mg, retire asseticamente o volume correspondente, com 20 mg de dexrazoxano por ml, do número adequado de frascos para injetáveis com concentrado. Utilize uma seringa graduada preparada com uma agulha.
3.2.2 Injete o volume necessário de novo no frasco aberto de Savene solvente (ver ponto 3.1.5). A solução não deve ser misturada com outros medicamentos.
3.2.3 Misture a solução agitando ligeiramente o frasco para perfusão.
3.2.4 O Savene deve ser administrado asseticamente como uma perfusão de 1-2 horas, à temperatura ambiente e em condições normais de luz.

3.2.5 Tal como acontece com todos os produtos similares, Savene concentrado e a solução de perfusão devem ser inspecionadas visualmente para verificar a existência de partículas e de descoloração antes da administração. As soluções com formação de precipitado devem ser eliminadas.

4. CONSERVAÇÃO

4.1 Antes da reconstituição e diluição:

- Conservar a uma temperatura inferior a 25 ºC.
- Manter os frascos para injetáveis com pó e os frascos do solvente dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

4.2 Após a reconstituição e diluição:

- A estabilidade química e física durante a utilização, após a reconstituição e diluição subsequente no solvente, foi comprovada para um período de 4 horas quando conservado a uma temperatura de 2-8 ºC.
- De modo a evitar a potencial contaminação do medicamento por micróbios, o produto deve ser utilizado imediatamente.
- Caso o medicamento não seja utilizado imediatamente, deveria ser conservado a uma temperatura de 2-8 ºC (dentro do frigorífico) por um período não superior a 4 horas.

5. ELIMINAÇÃO

Todos os objetos utilizados na preparação, na administração ou na limpeza, incluindo as luvas, bem como os resíduos líquidos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.