

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Savene 20 mg/ml pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține dexrazoxan 500 mg (589 mg clorhidrat de dexrazoxan).
Fiecare ml conține dexrazoxan 20 mg după reconstituire cu 25 ml solvent Savene.

Excipienți cu efecte cunoscute:

Sticlă cu solvent:

Potasiu 98 mg/500 ml sau 5,0 mmol/l

Sodiu 1,61 g/500 ml sau 140 mmol/l

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Flacon cu pulbere:

Liofilizat de culoare albă până la aproape albă.

Sticlă cu solvent:

Soluție limpede izotonă (295 mOsm/l, pH aprox. 7,4).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Savene este destinat tratamentului extravazării antraciclinei la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Savene trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor anticanceroase.

Doze

Tratamentul trebuie administrat o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive. Doza recomandată este:

Ziua 1: 1000 mg/m²

Ziua 2: 1000 mg/m²

Ziua 3: 500 mg/m²

Prima perfuzie trebuie începută cât mai curând posibil și în primele șase ore după accidentul medical.
Tratamentele din Ziua 2 și Ziua 3 trebuie să înceapă la aceeași oră (+/- 3 ore) ca și cel din Ziua 1.

O singură doză nu trebuie să depășească 2000 mg la pacienții cu suprafața corporală mai mare de 2 m².

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (clearance-ul creatininei <40 ml/min, doza de Savene trebuie să fie redusă cu 50% (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Dexrazoxan nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică, iar utilizarea sa în cazul acestora nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate la vârstnici și utilizarea dexrazoxan la acești pacienți nu este recomandată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Savene la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite și nu există date disponibile.

Mod de administrare

Pentru utilizare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

Pentru instrucțiuni pentru reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Doza indicată trebuie administrată sub forma unei perfuzii intravenoase, timp de 1-2 ore, într-o venă de calibru mare situată într-o extremitate/zonă diferită de cea afectată de extravazare. Elementele de răcire, de exemplu pachetele de gheață, trebuie îndepărtate din zonă cu cel puțin 15 minute înainte de administrarea Savene, pentru a permite un flux sanguin suficient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive (vezi pct. 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Vaccinarea concomitentă cu vaccinul pentru prevenirea febrei galbene (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare continuă

După tratament, trebuie efectuată regulat examinarea locală, până la vindecare.

Dacă există suspiciune de extravazare a unor compuși vezicanți diferiți de antraciline, administrați pe aceeași cale de abord i.v., de exemplu vincristină, mitomicină și vinorelbina, Savene nu este eficace împotriva efectelor acestor compuși.

Întrucât Savene va fi administrat la pacienți care urmează tratament citotoxic cu antraciline, potențialul său citotoxic (rezultând mai ales în toxicitate hematologică reversibilă, cu un maxim în zilele 11-12) se va adăuga astfel la cel al altor chimioterapice administrate. Trebuie așadar efectuată monitorizarea hematologică în mod periodic.

Monitorizarea funcțiilor hepatice și renale

Deoarece se poate produce disfuncție hepatică (creșterea valorilor transaminazelor și bilirubinei, mai ales după doze de dexrazoxan de peste 1000 mg/m²), se recomandă efectuarea unor teste de rutină pentru evaluarea funcției hepatice înainte de fiecare administrare de dexrazoxan, la pacienții cu tulburări cunoscute ale funcției hepatice (vezi pct. 4.2).

Deoarece disfuncția renală poate reduce rata de eliminare a dexrazoxan, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați pentru a se identifica semne de toxicitate hematologică (vezi pct. 4.2 privind recomandările de doze la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (clearance-ul creatininei <40 ml/min)).

Reacție anafilactică

Au fost observate reacții anafilactice incluzând angioedem, reacții la nivelul pielii, bronhospasm, afecțiuni respiratorii, hipotensiune, pierderea conștienței la pacienții tratați cu dexrazoxan și

antracicline (vezi pct. 4.8). Înainte de administrare, trebuie luate în considerare cu mare atenție antecedentele de alergii la dexrazoxan (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece dexrazoxan are acțiune mutagenă și este utilizat cu antraciclinele care au proprietăți citotoxice, mutagene și embriotoxice, atât bărbații cât și femeile aflate la vârsta fertilă și care sunt activi/active sexual trebuie sfătuiți/sfătuite să nu procreeze/să nu rămână gravide și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după acesta. Femeile trebuie să-și anunțe imediat medicul dacă rămân gravide (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Conținut de potasiu și sodiu

Solventul Savene conține 98 mg de potasiu per flacon de 500 ml. Acest fapt trebuie luat în considerare de către pacienții cu funcție renală redusă sau pacienții cu o dietă cu aport de potasiu controlat.

Valorile concentrației plasmatică de potasiu trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții cu risc de hiperkaliemie.

Solventul Savene conține și 1,61 g de sodiu per flacon de 500 ml, echivalentul a 81% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare concomitentă contraindicată:

Vaccinul pentru prevenirea febrei galbene: Risc de boală vaccinală generalizată letală (vezi pct. 4.3).

Administrare concomitentă nerecomandată:

- Alte vaccinuri cu virusuri vii atenuate: risc de afecțiune sistemică, posibil letală. Riscul este crescut la pacienții cu imunitate deja scăzută pe fondul bolii lor preexistente sau al chimioterapiei concomitente. A se utiliza un vaccin inactivat acolo unde este disponibil (poliomielită).
- Dimetilsulfoxid (DMSO) nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează dexrazoxan pentru tratarea extravazării induse de antraciclină (vezi pct. 5.3).
- Fenitoină: agenții citotoxici pot scădea absorbția fenitoinăi, conducând la intensificarea convulsiilor. Dexrazoxan nu este recomandat în asociere cu fenitoină.

Administrarea concomitentă trebuie evaluată cu atenție:

Ciclosporină, tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de afecțiune limfoproliferativă.

Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor:

- Ca urmare a creșterii riscului trombotic la pacienții cu afecțiuni maligne, este frecventă utilizarea tratamentului cu anticoagulante. Pacienții tratați cu anticoagulante trebuie monitorizați mai frecvent atâta timp cât agenții citotoxici pot interacționa cu anticoagulantele orale.
- Dexrazoxan poate contribui la toxicitatea indusă de ciclul de chimioterapie în timpul căruia s-a produs accidentul, fiind nevoie de monitorizare atentă a parametrilor hematologici (vezi pct. 4.4).

Interacțiune specifică cu dexrazoxan:

La testarea cu cinci izoenzime principale ale citocromului P450: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4, niciuna nu a fost inhibată de dexrazoxan.

Administrarea concomitentă cu doxorubicină (50 - 60 mg/m²) sau epirubicină (60 - 100 mg/m²) nu a modificat în mod semnificativ farmacocinetica dexrazoxanului. În cadrul studiilor, dexrazoxanul nu a influențat farmacocinetica doxorubicinei. Există dovezi limitate din cadrul studiilor care sugerează că clearance-ul epirubicinei poate fi crescut când dexrazoxanul este administrat anterior utilizării de epirubicină, efect produs în cazul administrării de doze mari de epirubicină (120-135 mg/m²). Trebuie reținut faptul că, în cadrul acestor studii, dexrazoxanul a fost administrat anterior utilizării antraciclinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Deoarece dexrazoxan are acțiune mutagenă și este utilizat cu antraciclilinele care au proprietăți citotoxice, mutagene și embriotoxice, atât bărbații cât și femeile aflate la vârsta fertilă și care sunt activi/active sexual trebuie sfătuiți/sfătuite să nu procreze/să nu rămână gravide și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după acesta. Femeile trebuie să-și anunțe imediat medicul dacă rămân gravide (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea dexrazoxan la femeile gravide sunt inexistente. Dexrazoxan poate dăuna fătului atunci când este administrat femeilor gravide. Studiile pe animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dexrazoxan nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dexrazoxan este excretat în laptele uman. Datorită potențialului unor reacții adverse grave la copiii alăptați expuși la dexrazoxan, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Savene (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Există un număr limitat de date privind fertilitatea din studiile efectuate la animale, însă s-au observat modificări testiculare la șobolani și iepuri în urma administrării repetate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

S-au raportat cazuri de amețeală, somnolență și sincopă la câțiva pacienți incluși în studiile TT01 și TT02 referitoare la Savene (vezi pct. 4.8). Dexrazoxan are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Un număr de rapoarte publicate care se referă la peste 1000 de pacienți au demonstrat un model uniform de reacții adverse dependente de doză. Cele mai frecvente reacții adverse sunt greață/vărsături, supresia măduvei osoase (neutropenie, trombocitopenie), reacții la locul perfuziei, diaree, stomatită și creșterea valorilor transaminazelor hepatice (ALT/AST). Toate reacțiile adverse au fost rapid reversibile.

Informațiile următoare se bazează pe două studii clinice, TT01 și TT02, în care Savene a fost administrat pacienților cu extravazare care au primit deja cicluri de agenți chimioterapeutici.

Reacțiile adverse au fost cele observate de obicei în cazul chimioterapiei standard și la dexrazoxan: greață/ vărsături la aproximativ o treime dintre pacienți, neutropenie și trombocitopenie la aproximativ jumătate dintre pacienți, mult mai rar creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (ALT/AST).

Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse observate în cadrul celor două studii clinice.

Incidența reacțiilor adverse (MedDRA) în studiile TT01 și TT02 (n=80 de pacienți)

(Rețineți că numerele asociate tulburărilor hematologice și limfatice sunt prezentate într-un tabel separat al analizelor de laborator)

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate conform următoarelor clase de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($> 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție postoperatorie
	Frecvente	Infecție
		Infecție neutropenică
Tulburări ale sistemului imunitar	Nu se cunosc	Reacții anafilactice
	Nu se cunosc	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Scăderea apetitului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeală
		Pierdere senzorială
		Sincopă
		Tremor
Tulburări vasculare	Frecvente	Flebită
		Tromboflebită superficială
		Tromboză venoasă a membrelor
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee
		Pneumonie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături
		Diaree
		Stomatită
		Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Alopecie
		Prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Hemoragie vaginală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere la locul de injectare
	Frecvente	Pirexie
		Flebită la locul de injectare
		Eritem la locul de injectare
		Extenuare
		Indurație la locul de injectare
		Inflamație la locul de injectare
		Edem periferic
		Somnolență
Investigații diagnostice	Frecvente	Scăderea greutateii
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Complicații ale plăgii

Incidența anomaliilor de laborator (toți pacienții) la TT01 și TT02 (n=80 de pacienți)

Test de laborator	Număr de pacienți cu valori diferite față de cele inițiale	CTC grad 3-4	
		N	%
Hemoglobină	80	2	2,5%
Leucocite	80	36	45,0%
Neutrofile	78	36	46,2%
Plachete	80	17	21,3%
Sodiu (Hipo)	79	5	6,3%
Potasiu (Hipo)	79	2	2,5%
Potasiu (Hiper)	79	0	0,0%
Fosfatază alcalină	77	0	0,0%
Bilirubină	77	1	1,3%
AST	57	2	3,5%
ALT	71	3	3,9%

Test de laborator	Număr de pacienți cu valori diferite față de cele inițiale	CTC grad 3-4	
		N	%
Creatinină	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Calciu total (Hipo)	28	2	7,1%

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele supradozajului pot consta în leucopenie, trombocitopenie, greață, vărsături, diaree, reacții cutanate și alopecie. Tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitoxice în tratamentul citostatic, codul ATC: V03AF02

În literatura de specialitate sunt prezentate două proprietăți farmacodinamice ale dexrazoxan:

1. Prevenirea toxicității cardiace a antraciclinei, și
2. Acțiunea antitumorală.

Mecanism de acțiune

Dexrazoxanul are două mecanisme principale de acțiune:

1. Chelarea fierului, mai ales prin metabolitul său cu inel deschis, reducând astfel stresul oxidativ fier-dependent care cauzează toxicitate cardiacă indusă de antraciclina.
2. Inhibarea topoizomerazei II.

Nu se cunoaște gradul în care fiecare dintre aceste mecanisme contribuie la efectul profilactic față de distrugerea țesuturilor, consecutivă extravazării antraciclinei.

De asemenea, proprietatea de chelare este probabil responsabilă pentru excreția urinară crescută a fierului și zincului și pentru o concentrație serică scăzută a calciului, așa cum sunt descrise în câteva studii.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul clinic pentru Savene (dexrazoxan) a inclus două studii deschise, cu un singur braț, multicentric.

Obiectivul general al fiecărui studiu a fost investigarea eficacității medicamentului Savene administrat intravenos în prevenirea distrugerii țesuturilor de către antraciclina extravazată în mod accidental, prevenindu-se astfel excizia chirurgicală a țesutului afectat, utilizată în mod curent la acești pacienți.

Datorită rarității acestei tulburări, pentru comparație au putut fi utilizate numai date retrospective (prezentând rate chirurgicale de 35-50% într-o țară, 100% cazuri dovedite prin biopsie).

În ambele studii, regimul dozajului a fost același. Tratamentul cu Savene a trebuit început în decurs de 6 ore de la incident și a fost repetat după 24 și 48 de ore. Primele două doze au fost de 1000 mg/m², iar a treia a fost de 500 mg/m².

Pentru includerea în partea de eficacitate a studiului, o cerință a fost ca extravazarea antraciclinei să fie demonstrată prin microscopie fluorescentă, efectuată la una sau mai multe biopsii.

În scopuri legate de studiu, pacienții cu extravazări de la un dispozitiv de acces venos central (DAVC) nu au fost incluși în evaluarea eficacității.

Pacienții cu neutropenie și trombocitopenie de grad > 1 conform CTC (Criteriile comune privind toxicitatea) nu au fost incluși în studiile clinice.

În studiul **TT01** au fost introduși și au urmat tratament cu Savene 23 de pacienți. La optsprezece s-au evaluat eficacitatea și siguranța, iar la cinci pacienți s-a evaluat numai toxicitatea. Niciunul dintre pacienți nu a avut nevoie de intervenție chirurgicală.

În studiul **TT02**, au fost introduși și li s-a administrat prima doză de Savene 57 de pacienți. La 36 de pacienți s-a evaluat eficacitatea. Numai unul dintre cei 36 de pacienți a avut nevoie de intervenție chirurgicală.

În ambele studii, tuturor pacienților li s-a administrat antraciclina. În general, cea mai utilizată antraciclina a fost epirubicina (56% dintre pacienți).

În ambele studii, tratamentul cu dexrazoxan a prevenit dezvoltarea necrozei și a permis continuarea tratamentului anticanceros conform schemei stabilite la majoritatea pacienților (70,4%), reducând incidența sechelelor (au fost observate numai câteva sechele ușoare pe termen lung).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Savene trebuie administrat numai intravenos.

Distribuție

Datele bibliografice demonstrează că cinetica serică a dexrazoxan după administrarea intravenoasă respectă un model deschis, bicompartimental, independent de schema de administrare și dozaj. Volumul aparent de distribuție este 0,13-1,3 l/kg (media 0,49 l/kg). Volumul distribuției este independent de dozaj. Valorile ASC au fost proporționale cu doza. Distribuția în țesuturi este rapidă, iar cele mai mari concentrații de compus nemodificat și metabolit hidrolizat apar în ficat și rinichi. Un procent de aproximativ 2% din dexrazoxan se leagă de proteine.

Metabolizare

Dexrazoxan este întâi hidrolizat intracelular la cei doi metaboliți intermediari cu un inel deschis (B și C), apoi la forma cu două inele deschise (ADR-925) care are o structură similară EDTA și este un puternic agent chelator al fierului și cationilor bivalenți sub formă de ioni de calciu.

Eliminare

Dexrazoxan prezintă o cinetică de eliminare bifazică. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție (alfa) este 0,18-1 h (mediană 0,34 h), iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este 1,9-9,1 h (mediană 2,8 h). Recuperarea urinară totală a dexrazoxan nemodificat este 34-60%. Clearance-ul sistemic este independent de doză. Farmacocinetica metaboliților este descrisă dintr-un singur studiu la cinci pacienți. Timpii medii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai metaboliților cu un inel deschis B și C sunt 0,9-3,9 h (n=5) și respectiv 0,5-0,8 h (n=3). Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metabolitului cu două inele deschise ADR-925 nu este menționat în literatură. Se raportează creșterea de trei ori a concentrației ADR-925 în intervalul de 15 minute după administrarea perfuziei de 1500 mg/m², rămânând relativ constantă în platou timp de 4 ore, după care scade la aproximativ jumătate în 24 de ore. Studiile *in-vitro* efectuate cu dexrazoxan în microzomi umani au demonstrat o stabilitate înaltă a compusului, indicând ca puțin probabilă metabolizarea principală prin citocromul P450.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a trage concluzii definitive în legătură cu factori farmacocinetici intrinseci precum vârsta, sexul, rasa și greutatea. Variabilitatea farmacocinetică inter-

și intraindividuală nu a fost studiată sistematic. Pe baza unui număr limitat de pacienți, variabilitatea interindividuală calculată ca un coeficient de variație (CV %) a fost estimată la aproximativ 30% pentru principalii parametri farmacocinetici.

Insuficiență renală

Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (clearance-ul creatinine (Cl_{cr}) >80 ml/min), expunerea a fost de 2 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată (Cl_{cr} de 30 - 50 ml/min) până la severă (Cl_{cr} <30 ml/min). Modelarea a sugerat faptul că expunerea echivalentă (ASC_{0-inf}) poate fi obținută dacă doza este redusă cu 50% la subiecții cu Cl_{cr} mai mic de 40 ml/min, comparativ cu subiecții de control (Cl_{cr} >80 ml/min) (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica la pacienții cu extravazări

Trialul clinic TT04 a fost efectuat la 6 paciente, care au fost tratate pentru extravazări ale antracinelor. Scopul a fost examinarea farmacocineticii unei scheme terapeutice cu dexrazoxan cu durată de 3 zile și eficacitatea acestuia la pacienți pentru extravazarea antracinelor. Clearance-urile sistemice au fost similare între ziua 1 (9,9 l/oră ± 3,1) și ziua 2 (11,1 l/oră ± 4,5) și nu au diferit față de cele raportate în literatura de specialitate. Volumul constant al distribuției dexrazoxanului a fost de 30,5 l ± 11,1 pentru ziua 1 și de 35,8 l ± 19,7 pentru ziua a 2-a. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a fost conform în decursul zilelor 1 - 3 (2,1 – 2,2 ore). Valorile medii ASC_{0-24} pentru ziua 1 și ziua 2 au fost comparabile unele cu celelalte, iar ASC_{0-last} în ziua a 3-a a fost de aproximativ jumătate din cea a primelor două zile, sugerând faptul că farmacocinetica dexrazoxanului este dependentă de doză. Valorile generale și valoarea medie a ASC_{0-24} comparate pe zile au fost foarte asemănătoare; nu par să existe acumulări semnificative de dexrazoxan.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu doze repetate de dexrazoxan au demonstrat că principalele organe - țintă erau țesuturile supuse diviziunii celulare rapide: măduva osoasă, țesutul limfoid, testiculele și tractul digestiv. Ca urmare, mielosupresia este frecventă. Efectele aparente au fost mai puternice în cazul administrării cronice, decât al administrării acute. Toxicitatea în cazul administrării în asociere cu doxorubicina a fost aditivă și nu a fost sinergică.

S-a demonstrat că dexrazoxan prezintă activitate mutagenă. Potențialul carcinogen al dexrazoxan nu a fost investigat, totuși a fost raportată asocierea razoxan (amestec racemic de dexrazoxan și levrazoxan) cu dezvoltarea unor tumori maligne la șoareci (neoplasme limfoide) și șobolani (carcinoame uterine) după administrarea pe o perioadă mare de timp. Ambele efecte sunt de așteptat pentru această clasă de compuși.

Există un număr limitat de date privind fertilitatea din studiile efectuate la animale, însă s-au observat modificări testiculare la șobolani și iepuri în urma administrării repetate.

Compusul înrudit razoxan s-a dovedit embriotoxic la șoareci, șobolani și iepuri și teratogen la șobolani și șoareci.

Când șoarecii cu extravazare experimentală de daunorubicină au fost tratați cu dexrazoxan asociat sistematic cu tratamentul topic cu DMSO pe zona de piele afectată de daunorubicină, 67% dintre șoareci au dezvoltat mici leziuni cutanate, în timp ce tratamentul cu dexrazoxan singur a prevenit complet necroza cutanată indusă de daunorubicină la un alt grup de șoareci. În consecință, dimetilsulfoxidul (DMSO) nu trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează dexrazoxan pentru tratarea extravazării cauzate de antracelină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flacon cu pulbere
nu este cazul

Sticlă cu solvent

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu hexahidrat

Acetat de sodiu trihidrat

Gluconat de sodiu

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere și solvent:

3 ani.

După reconstituire și diluare:

Stabilitatea chimică și fizică s-a demonstrat pentru o perioadă de 4 ore, în condiții de păstrare la 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 4 ore la temperaturi între 2 și 8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra flacoanele și sticlele în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere Savene :

Flacon de 36 ml din sticlă brună (de tip I), cu dop din cauciuc clorobutilic și capac detașabil.

Solvent Savene:

500 ml soluție în sticle fabricate din sticlă de tip I (Ph.Eur.).

Mărimi de ambalaj:

Savene este disponibil sub formă de trusă de urgență cu 10 flacoane cu pulbere Savene și 3 sticle cu solvent Savene, prevăzute cu 3 cârlige pentru sticle.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de perfuzie, pulberea Savene trebuie reconstituită cu 25 ml de solvent Savene pentru a se obține o concentrație de dexrazoxan de 20 mg pe ml.

Concentratul are o culoare galben pal. Concentratul trebuie apoi diluat în continuare cu restul de solvent Savene.

În timpul reconstituirii și diluării trebuie manifestată precauție și trebuie adoptate procedurile standard de manipulare a medicamentelor citotoxice. Preparatul nu trebuie manipulat de o membră însărcinată a personalului. Se recomandă să folosiți mănuși și alte articole de îmbrăcăminte de protecție pentru a evita contactul cu pielea. Au fost raportate reacții la nivelul pielii în urma contactului cu dexrazoxan. Dacă pulberea sau soluția intră în contact cu pielea sau mucoasele, spălați imediat și meticolos cu apă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/350/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări 28 iulie 2006
Data ultimei reînnoiri 18 iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL (PRODUCĂTORII) RESPONSABIL (RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII ȘI RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru formularea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest produs medicamentos sunt specificate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și actualizările ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (RMP)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE TRUSĂ (1 TRUSĂ CU 10 FLACOANE CU PULBERE ȘI 3 STICLE CU SOLVENT)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Savene 20 mg/ml pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
dexrazoxan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține dexrazoxan 500 mg (589 mg clorhidrat de dexrazoxan).
După reconstituire cu 25 ml solvent Savene, 1 ml de concentrat conține dexrazoxan 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**Excipienți pulbere Savene:**

Nu există

Excipienți solvent Savene:

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu hexahidrat

Acetat de sodiu trihidrat

Gluconat de sodiu

Hidroxid de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane cu dexrazoxan 500 mg
3 sticle cu solvent 500 ml și 3 cârlige pentru sticle

Trusă de urgență pentru tratamentul extravazării cauzate de antraciclină

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREAȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se administra sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea agenților citotoxici.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Concentratul și soluția diluată pot fi păstrate la 2 – 8 °C timp de 4 ore.

A se păstra flacoanele și sticlele în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Conține substanțe citotoxice.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/350/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17.IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

< Cod de bare 2D care cuprinde identificatorul unic.>

18.IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Savene 20 mg/ml pulbere pentru concentrat
dexrazoxan
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

2. MOD DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg dexrazoxan

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**STICLĂ CU SOLVENT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Solvent pentru Savene

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu,
Clorură de potasiu,
Clorură de magneziu hexahidrat,
Acetat de sodiu trihidrat,
Gluconat de sodiu,
Hidroxid de sodiu,
Apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

500 ml solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluarea cu substanța concentrată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține substanțe citotoxice după diluarea cu substanța concentrată.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A se utiliza în decurs de 4 ore după diluare, în condiții de păstrare la 2-8 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/350/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17.IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

< Nu se aplică.>

18.IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

< Nu se aplică.>

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacienți

Savene 20 mg/ml pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă Dexrazoxan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect, Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Savene și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Savene
3. Cum să utilizați Savene
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Savene
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Savene și pentru ce se utilizează

Savene conține substanța activă dexrazoxan, care acționează ca antidot împotriva medicamentelor folosite pentru tratarea cancerului numite antraciline.

Majoritatea medicamentelor anticanceroase sunt administrate intravenos (în venă). Ocazional se produce un accident și medicamentul este perfuzat în exteriorul venei și în țesutul înconjurător sau se scurge din venă în țesutul înconjurător. Acest fenomen se numește extravazare. Este o complicație gravă și poate produce o deteriorare severă a țesuturilor.

Savene este utilizat pentru tratamentul extravazărilor provocate de antraciline la adulți.. Acesta poate reduce gradul de vătămare a țesuturilor cauzată de extravazarea provocată de antraciline.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Savene

Nu utilizați Savene:

- Dacă sunteți alergic la dexrazoxan sau la oricare dintre celelalte componente acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- Dacă doriți să rămâneți gravidă și nu utilizați măsuri contraceptive adecvate
- Dacă alăptați
- Dacă vi se administrează vaccinul împotriva febrei galbene

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a utiliza Savene:

- Savene trebuie să vi se administreze numai dacă aveți o extravazare ca urmare a chimioterapiei cu antraciline. În timpul tratamentului cu Savene, zona în care a avut loc extravazarea va fi examinată în mod regulat și vi se vor efectua periodic analize de sânge pentru verificarea globulelor sanghelui.
- Dacă aveți probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră vă va monitoriza activitatea ficatului în timpul tratamentului
- Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele de modificare a globulelor din sânge.

Copii și adolescenți

Savene nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 18 ani.

Savene împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

- Este important în mod special să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
- Vaccinuri: nu trebuie să utilizați Savene dacă vi se va administra vaccinul împotriva febrei galbene și nu se recomandă să utilizați Savene dacă vi se va administra un vaccin care conține particule de virus viu.
- Un medicament denumit DMSO (care este o cremă pentru tratarea anumitor boli ale pielii)
- Fenitoină (un tratament împotriva crizelor epileptice) (Savene ar putea reduce eficacitatea acestui medicament).
- Anticoagulante (medicamente care subțiază sângele) (ar putea fi necesară monitorizarea mai frecventă a sângelui dumneavoastră)
- Ciclosporină sau tacrolimus (ambele tratamente slăbesc sistemul imunitar al organismului și se utilizează pentru prevenirea rejektului de organ în urma unui transplant de organ)
- Medicamente mielosupresoare (scad producția de globule roșii, albe sau coagulante din sânge)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări, înainte de a lua acest medicament.

Savene nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Savene.

Indiferent dacă sunteți bărbat sau femeie, dacă sunteți activi sexual, este recomandat să utilizați mijloace contraceptive eficiente pentru a preveni sarcina în timpul tratamentului și timp de 6 luni după acesta, (vezi pct. 2, „Nu utilizați Savene”).

Există informații limitate privind efectele Savene asupra fertilității – dacă aveți nelămuriri în această privință, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-au raportat cazuri de amețelă, oboseală și leșin la câțiva pacienți tratați cu Savene. Se consideră că tratamentul are o influență limitată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Savene conține potasiu și sodiu

Solventul Savene conține 98 mg de potasiu per flacon de 500 ml care poate fi nociv persoanelor care urmează o dietă cu restricție de potasiu sau care au probleme renale. Dacă aveți un risc de creștere a nivelului de potasiu din sânge, veți avea nevoie de monitorizare medicală.

De asemenea, solventul Savene conține 1,61 g de sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/de masă) per flacon de 500 ml. Acesta este echivalentul a 81% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu din produsele alimentare pentru un adult.

3. Cum să utilizați Savene

Savene vă va fi administrat sub controlul unui doctor cu experiență în utilizarea tratamentelor anticanceroase.

Doza recomandată

Doza va depinde de înălțimea, greutatea și funcția rinichilor dumneavoastră. Medicul vă va calcula suprafața corpului în metri pătrați (m²) pentru a determina doza care trebuie să vi se administreze.

Doza recomandată pentru adulți (cu o funcție a rinichilor normală) este:

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

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă aveți probleme ale rinichilor.
Savene vă va fi administrat prin perfuzie într-una din vene. Perfuzia va dura 1-2 ore.

Frecvența administrării

Veți primi perfuzia o dată pe zi, timp de 3 zile consecutive. Prima perfuzie va fi administrată cât mai curând posibil și în primele șase ore după extravazarea cu un medicament de tip antraciclină. Perfuzia cu Savene vă va fi administrată la aceeași oră, în fiecare zi de tratament.

Savene nu va fi utilizat din nou la momentul următorului ciclu de antracicline, decât dacă apare din nou extravazare.

Dacă vi se administrează mai mult Savene decât trebuie

Dacă vi se administrează mai mult Savene decât trebuie, veți fi monitorizat îndeaproape, cu o atenție deosebită la globulele sanguine, semne gastrointestinale potențiale, reacții ale pielii și căderea părului.

Dacă Savene intră în contact cu pielea, zona afectată trebuie clătită imediat cu apă din abundență.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și pot necesita asistență medicală imediată

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate la pacienți, în timpul tratamentului cu Savene (frecvență necunoscută):

- Reacții alergice, simptome cum sunt mâncărime (prurit), erupție trecătoare pe piele, umflarea feței/gâtului, respirație șuierătoare, dispnee sau dificultăți de respirație, modificări la nivelul conștienței, hipotensiune arteriale, leșin.

Dacă prezentați oricare dintre simptomele de mai sus, adresați-vă imediat unui medic.

Alte reacții adverse posibile sunt enumerate mai jos:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Greață
- Reacții la nivelul locului de injectare (durere, piele roșie, umflată sau dureroasă sau întărirea pielii la nivelul locului de injectare)
- Reducerea numărului de globule albe și trombocite
- Infecția (după o operație sau alte infecții)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Vărsături
- Diaree
- Oboseală, somnolență, senzație de amețeală, leșin
- Reducere a simțurilor (vedere, miros, auz, pipăit, gust)
- Febră
- Inflamații în vasul de sânge unde este administrat tratamentul (flebită)
- Inflamație a unui vas de sânge de sub piele, de multe ori cu un mic cheag de sânge
- Cheag de sânge în venă, de obicei, într-un braț sau picior

- Inflamații la nivelul gurii
- Senzație de gură uscată
- Căderea părului
- Mâncărime (prurit)
- Scădere a greutății, scădere a poftei de mâncare
- Dureri musculare, tremor (spasme musculare)
- Sângerare vaginală
- respirație dificilă
- Pneumonie (infecție pulmonară)
- Umflarea mâinilor sau picioarelor (edem)
- Complicații ale plăgilor
- Modificări ale funcției hepatice (acestea pot fi depistate în urma unor analize de laborator)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Savene

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe eticheta flaconului cu pulbere sau pe eticheta sticlei cu solvent, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

Păstrați flacoanele cu pulbere și sticlele cu solvent în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină.

6. Conținutul pachetului și alte informații

Ce conține Savene

- Substanța activă este dexrazoxan. Fiecare flacon conține dexrazoxan 500 mg sub formă de clorhidrat de dexrazoxan 589 mg.
- Celelalte substanțe sunt: Solventul care conține clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu hexahidrat, acetat de sodiu trihidrat, gluconat de sodiu, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Savene și conținutul trusei de urgență

Trusa Savene constă din pulbere Savene pentru concentrat (pulbere albă până la aproape albă) și solvent Savene. O trusă de urgență conține 10 flacoane cu Savene pulbere și 3 sticle cu solvent Savene prevăzute cu 3 cârlige pentru sticle.

Concentrația de dexrazoxan în urma reconstituirii cu 25 ml de solvent Savene este de 20 mg/ml. Concentratul are o culoare galben pal.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Dublin 4, Dublin
Irlanda

Producătorul

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

Alte surse de informare

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai personalului medical.

Ghid de preparare a medicamentului Savene 20 mg/ml pulbere și solvent pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de prepararea medicamentului Savene.

1. PREZENTARE

Savene este furnizat sub formă de:

1. Pulbere Savene pentru concentrat
2. Solvent pentru Savene

Pulberea Savene trebuie reconstituită cu 25 ml de solvent Savene pentru a se obține un concentrat ce va trebui diluat în continuare în restul de solvent Savene înainte de administrare.

2. RECOMANDARE PENTRU MANIPULAREA ÎN CONDIȚII DE SIGURANȚĂ

Savene este un agent anticanceros și trebuie adoptate procedurile standard de manipulare și eliminare corespunzătoare, specifice medicamentelor anticanceroase, mai exact:

- Personalul trebuie instruit privitor la reconstituirea medicamentului
- Femeile gravide nu trebuie să lucreze cu acest medicament
- În timpul reconstituirii personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție ce include mască, ochelari și mănuși
- Contactul accidental cu pielea sau ochii trebuie tratat imediat și meticulos, cu apă din abundență

3. PREPARAREA PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ

3.1 Reconstituirea pulberii Savene pentru prepararea concentratului

- 3.1.1 Utilizând o seringă cu ac, aspirați în condiții aseptice, 25 ml de solvent din sticla cu solvent Savene.
- 3.1.2 Injectați tot conținutul seringii în flaconul care conține pulberea Savene.
- 3.1.3 Îndepărtați seringă și acul și amestecați manual prin răsturnări repetate până când pulberea este dizolvată complet. Nu scuturați.
- 3.1.4 Lăsați flaconul cu concentrat să stea timp de 5 minute la temperatura camerei și verificați dacă soluția este omogenă și limpede. Concentratul are o culoare galben pal. Concentratul conține dexrazoxan 20 mg per ml și trebuie utilizat imediat pentru diluarea ulterioară. Nu conține conservant antibacterian.
- 3.1.5 Păstrați și depozitați sticla deschisă cu solvent în condiții aseptice deoarece va fi necesară pentru diluarea ulterioară a concentratului.

3.2 Diluția concentratului

- 3.2.1 Poate fi nevoie de până la patru flacoane cu concentrat Savene pentru obținerea dozei necesare pacientului. Pornind de la doza necesară pacientului în mg, aspirați aseptice în seringă volumul corespunzător care conține dexrazoxan 20 mg per ml din numărul corespunzător de flacoane ce conțin concentrat. Utilizați o seringă gradată și un ac.
- 3.2.2 Injectați volumul necesar de soluție în sticla deschisă cu solvent Savene (vezi pct. 3.1.5). Soluția nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament.
- 3.2.3 Amestecați soluția, agitând ușor sticla cu soluție perfuzabilă.
- 3.2.4 Savene trebuie administrat aseptice sub forma unei perfuzii de 1-2 ore, la temperatura camerei și în condiții normale de lumină.

- 3.2.5 La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, concentratul Savene și soluția perfuzabilă trebuie inspectate vizual înainte de administrare pentru a identifica prezența de particule și a modificărilor de culoare. Soluțiile care conțin un precipitat trebuie aruncate.

4. PĂSTRAREA

4.1 Înainte de reconstituire și diluare:

- A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
- A se păstra flacoanele și sticlele cu solvent în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

4.2 După reconstituire și diluare:

- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire și diluare ulterioară în solvent s-a demonstrat pentru o perioadă de 4 ore, în condiții de păstrare la 2 – 8 °C.
- Pentru a evita potențiala contaminare a medicamentului cu microbi, medicamentul trebuie utilizat imediat.
- Dacă nu este utilizat imediat, medicamentul trebuie păstrat în mod normal la temperaturi cuprinse între 2 și 8 °C (la frigider), pe o perioadă care nu trebuie să depășească 4 ore.

5. ELIMINAREA

Toate elementele utilizate la preparare, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, precum și deșeurile lichide trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.