

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Savene 20 mg/ml prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg deksrazoksana (589 mg deksrazoksan klorida).

En ml vsebuje 20 mg deksrazoksana po rekonstituciji s 25 ml vehikla Savene.

Pomožne snovi z znanimi učinki:

Steklenica z vehiklom:

Kalij 98 mg/500 ml oz. 5,0 mmol/l

Natrij 1,61 g/500 ml oz. 140 mmol/l

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Viala s praškom:

bel do belkast liofilizat.

Steklenica z vehiklom:

bistra izotonična raztopina (295 mOsm/l, pH pribl. 7,4).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Savene je indicirano za zdravljenje antraciklinske ekstravazacije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Savene je treba uporabiti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri uporabi zdravil proti raku.

Odmerjanje

Zdravljenje traja 3 zaporedne dni, enkrat dnevno.

Priporočeni odmerek je:

prvi dan: 1.000 mg/m²

drugi dan: 1.000 mg/m²

tretji dan: 500 mg/m²

S prvo infuzijo je treba začeti čim prej, v roku prvih šest ur po dogodku. Zdravljenje je treba drugi in tretji dan začeti ob isti uri (+/- 3 ure), kot prvi dan.

Pri bolnikih, katerih površina telesa presega 2 m², posamezni odmerek ne sme preseči 2.000 mg.

Ledvične okvare

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 40 ml/min) je treba odmerek Savene zmanjšati za 50 % (oglejte si poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Deksrazoksana niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter, zato uporaba zdravila pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Starostniki

Varnosti in učinkovitosti zdravila pri starostnikih niso preučevali, zato uporaba deksrazoksana pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Savene pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem si oglejte poglavje 6.6.

Indiciran odmerek je treba dati kot intravensko infuzijo, ki traja 1-2 uri, v veliko veno na okončini/področju, ki ga ekstrasvazacija ni prizadela. Na tem področju je treba prenehati s postopki hlajenja, npr. z ledenimi obkladki, vsaj 15 minut pred dajanjem zdravila Savene, da se vzpostavi zadostna prekrvavitev.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasno cepljenje s cepivom proti rumeni mrzlici (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nepretrgano spremljanje

Po zdravljenju je treba prizadeto področje redno pregledovati, dokler stanje ne preneha.

Če obstaja sum na ekstrasvazacijo z vezikulacijskimi snovmi, ki niso antraciklini, skozi isti IV pristop (npr. z vinkristinom, mitomicinom in vinorelbinom), zdravilo Savene ne bo učinkovito proti učinkom teh snovi.

Ker se zdravilo Savene daje bolnikom, ki prejemajo citotoksično zdravljenje z antraciklini, se citotoksični potencial zdravila (zlasti nastali reverzibilni hematološki toksikološki učinki z nadirjem 11. in 12. dan) prišteje citotoksičnemu potencialu drugih uporabljenih kemoterapevtikov. Zato je potrebno redno hematološko spremljanje.

Spremljanje delovanja jeter in ledvic.

Ker lahko, zlasti po odmerkih deksrazoksana nad 1.000 mg/m², pride do disfunkcije jeter (zvišane vrednosti transaminaz in bilirubina), je pri bolnikih z dokazano okvaro jeter priporočljivo opraviti redne preiskave jetrne funkcije pred vsakim odmerkom deksrazoksana (glejte poglavje 4.2).

Ker lahko moteno delovanje ledvic zniža stopnjo izločanja deksrazoksana, je treba pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic spremljati znake hematološke toksičnosti (oglejte si poglavje 4.2, ki vsebuje priporočila za odmerjanje pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 40 ml/min)).

Anafilaktična reakcija

Pri bolnikih, zdravljenih deksrazoksanom in antraciklini, so opazili anafilaktične reakcije, vključno z angioedemom, kožnimi reakcijami, bronhospazmom, dihalno stisko, hipotenzijo in izgubo zavesti (glejte poglavje 4.8). Pred uporabo deksrazoksana je treba skrbno preveriti, ali ima bolnik alergijo na deksrazoksan v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ker deksrazoskan predstavlja vir mutagene aktivnosti in se uporablja z antraciklini, za katere je znano, da imajo citotoksične, mutagene in embriotoksične lastnosti, je treba spolno aktivnim moškim in ženskam v rodni dobi svetovati, da ne zaplodijo otroka/zanosijo ter naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Ženske morajo svojega zdravnika nemudoma obvestiti, če zanosijo (glejte poglavje 4.3 in 4.6).

Vsebnost kalija in natrija

Vehikel zdravila Savene vsebuje 98 mg kalija v 500 ml steklenici. Pri zdravljenju je treba biti pozoren na bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic ali pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija. Plazemsko raven kalija je treba natančno spremljati pri bolnikih, pri katerih se lahko pojavi hiperkaliemija.

Vehikel zdravila Savene vsebuje tudi 1,61 g natrija v 500 ml steklenici, kar je enako 81 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba je kontraindicirana v naslednjih primerih:

Cepivo proti rumeni mrzlici: Tveganje za smrtno generalizirano vakcinijo (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva v naslednjih primerih:

- Ostala živa oslABLJena cepiva: Tveganje za sistemsko, možno smrtno bolezen. To tveganje je večje pri osebah, ki imajo zaradi obstoječe bolezni ali hkratne kemoterapije oslABLJeno delovanje imunskega sistema. Uporabite inaktivirano cepivo, če obstaja (pri poliomielitisu).
- Bolniki, ki za zdravljenje antraciklinske ekstravazacije prejmejo deksrazoskan, ne smejo prejeti dimetilsulfoksida (DMSO) (glejte poglavje 5.3).
- Fenitoin: sočasna uporaba citotoksičnega zdravila lahko zmanjša absorpcijo fenitoina, kar lahko poslabša epileptične krče. Deksrazoskan ni priporočljiv ob sočasnem zdravljenju s fenitoinom.

Sočasno uporabo je treba pazljivo preučiti v naslednjih primerih:

Ciklosporin, takrolimus: Čezmerna imunska supresija s tveganjem za limfoproliferativne bolezni.

Interakcije skupne vsem citotoksikom:

- zaradi nevarnosti trombotičnega dogodka bolniki z malignimi boleznimi pogosto prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje. Bolnike, ki se zdravijo z antikoagulantami je treba pogosteje spremljati, saj lahko pride do interakcije med citotoksičnimi zdravili in peroralnimi antikoagulantami.
- Deksrazoskan lahko prispeva k toksičnim učinkom, ki jih sproži cikel kemoterapije, med katerim je prišlo do dogodka. Zaradi tega je potrebno natančnejše spremljanje hematoloških parametrov (glejte poglavje 4.4).

Interakcija, specifična za deksrazoskan:

Pri preizkušanju petih glavnih izoenzimov citokroma P450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4) niso odkrili inhibitornih učinkov deksrazoksana nanje.

Sočasno dajanje doksorubicina (50–60 mg/m²) ali epirubicina (60–100 mg/m²) ni znatno vplivalo na farmakokinetiko deksrazoksana. V raziskavah deksrazoskan ni vplival na farmakokinetiko doksorubicina. Obstaja le malo dokazov iz raziskav, ki kažejo, da se lahko očistek epirubicina poveča s predhodnim dajanjem deksrazoksana, to se je zgodilo pri velikih odmerkih epirubicina (120-135 mg/m²). Upoštevati je potrebno, da so osebe v teh raziskavah prejele deksrazoskan pred antracilinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ker deksrazoskan predstavlja vir mutagene aktivnosti in se uporablja z antraciklini, za katere je znano, da imajo citotoksične, mutagene in embriotoksične lastnosti, je treba spolno aktivnim moškim in

ženskam v rodni dobi svetovati, da ne zaplodijo otroka/zanosijo ter naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem. Ženske morajo svojega zdravnika nemudoma obvestiti, če zanosijo (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi deksrazoksana pri nosečnicah. Uporaba deksrazoksana pri nosečnicah lahko škoduje plodu. Študije na živalih kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Deksrazoksana ne smete dajati nosečnicam, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se deksrazoksan izloča v materino mleko. Zaradi potencialno resnih neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih, ki so izpostavljeni deksrazoksanu, je dojenje med zdravljenjem z zdravilom Savene kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Na voljo so omejeni podatki o plodnosti iz študij na živalih, vendar so bile pri podganah in kuncih pri ponavljajočih se odmerkih opazne spremembe na modih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili vključeni v preučevanje zdravila Savene (študiji TT01 in TT02), so poročali o omotici, somnolenci in sinkopi (glej poglavje 4.8).

Deksrazoksan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Številna objavljena poročila, ki so obravnavala več kot 1.000 bolnikov, so pokazala enakomeren vzorec od odmerka odvisnih neželenih učinkov. Najbolj pogosti neželeni učinki so slabost/bruhanje, supresija kostnega mozga (nevtropenija, trombocitopenija), reakcije na mestu injiciranja, driska, stomatitis in zvišane vrednosti jetrnih transaminaz (ALT/AST). Vsi neželeni učinki so bili hitro reverzibilni.

Naslednji podatki temeljijo na dveh kliničnih študijah (TT01 in TT02) zdravila Savene, ki so ga uporabili pri bolnikih z ekstravazacijo, ki so že prejeli cikle kemoterapevtikov.

Opazili so neželene učinke, značilne za standardno kemoterapijo in deksrazoksan: slabost/bruhanje so opazili pri približno tretjini bolnikov, nevtropenijo in trombocitopenijo pri približno polovici bolnikov, redkeje pa zvišane ravni jetrnih encimov (ALT/AST).

Neželeni učinki, ki so jih opazili v omenjenih dveh študijah, so napisani spodaj.

Pojavnost neželenih učinkov (MedDRA) v študijah TT01 in TT02 (n=80 bolnikov)

(Številke za „Bolezni krvi in limfatičnega sistema“ so navedene v ločeni tabeli laboratorijskih preiskav)

Pogostnost neželenih učinkov je opisana sledeče:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$).

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	postoperativne okužbe
	Pogosti	Okužbe
		nevtropenična okužba
Bolezni imunskega sistema	Neznana	anafilaktične reakcije
	Neznana	Preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zmanjšani apetit
Bolezni živčevja	Pogosti	Omotica
	Pogosti	izguba čutov
		sinkopa tremor
Žilne bolezni	Pogosti	Flebitis
	Pogosti	površinski tromboflebitis
	Pogosti	venska tromboza okončine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Dispneja
	Pogosti	Pljučnica
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	slabost
	Pogosti	Bruhanje
		Driska
		Stomatitis
		suha usta
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Alopecija
		Pruritus
		Mialgija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	
Motnje reprodukcije in bolezni dojk	Pogosti	krvavitev iz nožnice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	bolečine na mestu injiciranja
	Pogosti	Pireksija
		flebitis na mestu injiciranja
		eritem na mestu injiciranja, utrujenost induracija na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, periferni edem, somnia
Preiskave	Pogosti	zmanjšana telesna masa
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	zapleti ran

Pojavnost nenormalnosti rezultatov laboratorijskih preiskav v TT01 in TT02 (n=80 bolnikov)

Laboratorijska preiskava	Št. bolnikov s preiskavo po izhodiščni vrednosti	CTC stopnja 3-4	
		N	%
Hemoglobin	80	2	2,5 %
Levkociti	80	36	45,0 %
Nevtrofilci	78	36	46,2 %
Trombociti	80	17	21,3 %
Natrij (hipo)	79	5	6,3 %
Kalij (hipo)	79	2	2,5 %
Kalij (hiper)	79	0	0,0 %
Alkalna fosfataza	77	0	0,0 %
Bilirubin	77	1	1,3 %

Laboratorijska preiskava	Št. bolnikov s preiskavo po izhodiščni vrednosti	CTC stopnja 3-4	
		N	%
AST	57	2	3,5 %
ALT	71	3	3,9 %
Kreatinin	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Skupni kalcij (hipo)	28	2	7,1 %

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja so verjetno levkopenija, trombocitopenija, slabost, bruhanje, driska, kožne reakcije in alopecija. Zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaščito organizma pred toksičnostjo citostatikov, oznaka ATC: V03AF02

Farmakodinamični lastnosti deksrazoksana sta opisani v literaturi:

1. Preprečevanje kardiotoksičnosti antraciklina in
2. Antineoplastično delovanje

Mehanizem delovanja

Deksrazoksan ima dva glavna mehanizma delovanja:

1. Kelacija železa, zlasti preko odprtega presnovka z obročem, s čimer se zmanjša od železa odvisni oksidativni stres, ki je odgovoren za kardiotoksičnost antraciklinov.
2. Zaviranje topoizomerase II.

Ni znano, v kakšni meri opisana mehanizma prispevata k preventivnemu učinku pri uničevanju tkiva po antraciklinski ekstrapoziciji.

Sposobnost kelacije je verjetno odgovorna tudi za povečano izločanje železa in cinka v urinu ter znižane serumske koncentracije kalcija, ki jih opisujejo v nekaj študijah.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični program za zdravilo Savene (deksrazoksan) je obsegal dve odprti multicentrični študiji brez primerjalne skupine.

Skupni namen obeh preskušanj je bil raziskati učinkovitost intravensko uporabljenega zdravila Savene pri preprečevanju poškodb tkiva zaradi nenamerno ekstrapoziranega antraciklina in s tem preprečevanje rutinskega kirurškega izrezovanja prizadetega tkiva pri teh bolnikih.

Zaradi redkosti stanja je bilo možno za primerjavo uporabiti le zgodovinske podatke (ki kažejo stopnjo uporabe kirurškega posega 35-50 %, v eni državi 100 % v primerih, dokazanih z biopsijo).

V obeh študijah je bil režim odmerjanja enak. Zdravljenje z zdravilom Savene se je moralo začeti v 6 urah po dogodku. Zdravljenje so ponovili po 24 ter 48 urah. Prvi in drugi odmerek sta bila 1.000 mg/m², tretji pa je bil 500 mg/m².

Kriterij za vključitev v del študije, ki je preučeval učinkovitost, je bil dokaz antraciklinske ekstravazacije s fluorescenčno mikroskopijo enega ali več biopsijskih vzorcev.

V vrednotenju učinkovitosti niso vključili bolnikov, ki so imeli ekstravazacije iz pripomočka za centralni venski pristop (CVAD - central venous access device).

Bolniki z nevtropenijo in trombocitopenijo > kriterij toksičnosti (CTC) stopnje 1 (kriterij splošne toksičnosti) niso bili vključeni v klinične študije.

V študiji **TT01** so vključili 23 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Savene. Osemnajst bolnikov je bilo mogoče vrednotiti za učinkovitost in varnost, pet bolnikov pa le za toksičnost. Bolniki niso potrebovali kirurškega posega.

V študiji **TT02** so vključili 57 bolnikov, ki so prejeli prvi odmerek zdravila Savene. Za učinkovitost zdravila je bilo ovrednotenih 36 bolnikov. En bolnik izmed 36 je potreboval kirurški poseg. V obeh raziskavah so vsi bolniki prejeli antraciklin. Najpogosteje so bolniki prejeli antraciklin epirubicin (56 % bolnikov).

V vrednotenju učinkovitosti niso vključili bolnikov, ki so imeli ekstravazacije iz pripomočka za centralni venski pristop (CVAD - central venous access device).

V obeh študijah je zdravljenje z deksrazoksanom preprečilo razvoj nekroze in pri večini bolnikov (70,4 %) omogočilo nadaljevanje zdravljenja raka po režimu in zmanjšalo pojavnost posledic (opazili so le nekaj blagih dolgoročnih posledic).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Savene lahko uporabljate le intravensko.

Porazdelitev

Podatki v literaturi kažejo, da serumska kinetika deksrazoksana pri intravenskem dajanju sledi odprtemu modelu dveh kompartmentov neodvisno od režima in odmerka. Navidezni volumen porazdelitve je 0,13-1,3 l/kg (mediana 0,49 l/kg). Volumen porazdelitve je neodvisen od odmerka. Vrednosti površine pod krivuljo (AUC) so sorazmerne odmerku. Porazdelitev po tkivih je hitra: nespremenjena starševska spojina ima najvišjo koncentracijo, v jetrih in ledvicah se pojavijo hidrolizirani produkti. Na beljakovine je vezano 2 % deksrazoksana.

Biotransformacija

Deksrazoksan se znotrajcelično najprej hidrolizira v odprta intermedijata z enim obročem (B in C) in nato v odprto obliko z dvema obročema (ADR-925), ki je po strukturi podobna EDTA in je močan kelator železa in dvovalentnih kationov (npr. kalcijevih ionov).

Izločanje

Deksrazoksan ima dvofazno kinetiko izločanja. Začetni razpolovni časi izločanja (alfa) so 0,18-1 h (mediana 0,34 h), končni razpolovni časi izločanja pa 1,9-9,1 h (mediana 2,8 h). Skupni izplen nespremenjenega deksrazoksana v urinu je 34 - 60 %. Sistemski očistek je neodvisen od odmerka. Farmakokinetika presnovkov je bila določena v eni študiji s petimi bolniki. Povprečni razpolovni čas izločanja je za odprti intermedij z enim obročem B 0,9-3,9 h (n=5), za odprti intermedij z enim obročem C pa 0,5-0,8 h (n=3). Razpolovni čas izločanja odprtega presnovka z dvema obročema ADR-925 v literaturi ni objavljen. Ugotovili so, da se raven ADR-925 v 15 min po infuziji 1.500 mg/m² zviša na trikratno raven, nato ostane relativno konstantna na platoju 4 ure, zatem pa se zniža na približno polovico po 24 urah.

V študijah deksrazoksana *in vitro* na človeških mikrosomih so dokazali visoko stabilnost deksrazoksana, kar kaže, da se v večji meri ne presnavlja preko citokroma P450.

Zaradi pomanjkljivih podatkov ni mogoče postaviti dokončnih zaključkov o intrinzičnih farmakokinetičnih dejavnikih, kot so starost, spol, rasa in telesna masa. Variabilnost znotraj posameznika in med posamezniki ni bila sistematično preučena. Na osnovi omejenega števila bolnikov, je bila variabilnost med posamezniki za glavne farmakokinetične parametre, izračunana kot koeficient variacije (CV- coefficient of variation %), ocenjena na približno 30 %.

Ledvična okvara

V primerjavi z zdravimi poskusnimi osebami (očistek kreatinina (CLCR) > 80 ml/min), je bila izpostavljenost pri osebah z zmerno (CLCR 30–50 ml/min) do hudo (CLCR < 30 ml/min) okvaro ledvic 2-krat večja. Modeliranje je pokazalo, da bi lahko enako izpostavljenost (AUC_{0-inf}) dosegli, če bi odmerke pri osebah s CLCR v vrednosti manj kot 40 ml/min zmanjšali za 50 % v primerjavi s kontrolnimi osebami (CLCR > 80 ml/min) (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetika pri bolnikih z ekstravazacijami

Klinična raziskava TT04 je vključevala 6 bolnic, ki so se zdravile zaradi antraciklinskih ekstravazacij. Namen raziskave je bil preveriti farmakokinetiko 3-dnevnega režima odmerjanja deksrazoksana in njegovo učinkovitost pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi antraciklinske ekstravazacije. Sistemski očistki so bili podobni med 1. dnevom (9,9 l/h \pm 3,1) in 2. dnevom (11,1 l/h \pm 4,5) in se niso razlikovali od vrednosti očistkov, ki so navedeni v literaturi. Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja deksrazoksana je znašal 30,5 l \pm 11,1 za 1. dan in 35,8 l \pm 19,7 za 2. dan. Razpolovni čas terminalne eliminacije je bil konsistenten od 1. do 3. dne (2,1–2,2 h). Povprečne vrednosti AUC_{0-24} za 1. in 2. dan so bile med seboj primerljive, AUC_{0-last} za 3. dan pa je bil približno za polovico vrednosti prvih dveh dni, kar kaže, da je farmakokinetika deksrazoksana odvisna od odmerka. Skupni razpon in povprečne vrednosti AUC_{0-24} med posameznimi dnevi so zelo podobne, kar kaže na zanemarljivo stopnjo kopičenja deksrazoksana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov deksrazoksana kažejo, da so bila najprej prizadeta tkiva s hitro delitvijo celic: kostni mozeg, limfna tkiva, testisi in prebavni trakt. Mielosupresija je potemtakem pogosta. Zabeleženi učinki so bili očitnejši pri kroničnem dajanju kot pri akutnem dajanju. Toksičnost v kombinaciji z doksorubicinom je bila aditivna in ne sinergistična. Dokazano je bilo, da je deksrazoksana mutagen. Karcinogenega potenciala deksrazoksana še niso raziskali, vendar je dolgoročno dajanje razoksana (racemno zmes deksrazoksana in levrazoksana), povezano s pojavom malignih tvorbo pri miših (limfatične neoplazme) in podganah (maternični karcinomi). Za to skupino spojin se pričakujeta oba učinka.

Na voljo so omejeni podatki o plodnosti iz študij na živalih, vendar so bile pri podganah in kuncih pri ponavljajočih se odmerkih opazne spremembe na modih.

Za sorodno spojino razoksana so ugotovili embriotoksičnost pri miših, podganah in kuncih ter teratogenost pri podganah in miših.

Ko so miši z eksperimentalno izzvano daunorubicinsko ekstravazacijo zdravili s sistemskim deksrazoksanom in zunanjo uporabo DMSO na delu kože, prizadetem zaradi daunorubicina, so se pri 67 % miši pojavile majhne kožne ranice. V drugi skupini miši, ki so bile zdravljene samo z deksrazoksanom, je deksrazoksana popolnoma preprečil nekrozo kože, izzvano z daunorubicinom. Zato se dimetilsulfoksid (DMSO) ne sme uporabiti pri bolnikih, ki za zdravljenje antraciklinske ekstravazacije prejemajo deksrazoksana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala s praškom
brez

Steklenica z vehiklom

natrijev klorid

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

natrijev acetat trihidrat

natrijev glukonat

natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek in vehikel:

3 leta

Po rekonstituciji in redčenju:

Dokazana je bilo da, je pripravljena raztopina pri temperaturi 2 do 8 °C kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik, pri čemer shranjevanje ne sme biti daljše od 4 ur pri 2 do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale in steklenice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji ali redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek Savene:

36 ml viala tipa I jantarne barve z zamaškom iz klorobutilne gume in izvlečno zaporko.

Vehikel Savene:

500 ml raztopina v steklenicah iz stekla tipa I (po Evropski farmakopeji).

Velikosti pakiranja:

Zdravilo Savene je na voljo v kompletu za nujno uporabo z 10 vialami praška Savene in 3 steklenicami vehikla Savene s 3 obešali za steklenice.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred infundiranjem je treba prašek Savene pripraviti s 25 ml vehikla Savene, da nastane koncentracija 20 mg deksrazoksana na ml.

Pripravljena raztopina je rahlo rumene barve.

Pripravljeni koncentrat je treba nato dodatno razredčiti v preostanku vehikla Savene.

Pri rekonstituciji in redčenju je treba ravnati previdno ter upoštevati običajne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi zdravili. S pripravkom ne smejo ravnati nosečnice. Priporočljiva je uporaba rokavic in drugih zaščitnih oblačil, da preprečite stik s kožo. Po stiku z deksrazoksanom so poročali o

kožnih reakcijah. Če prašek ali raztopina prideta v stik s kožo ali sluznicami, prizadeto področje nemudoma temeljito sperite z vodo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/350/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve 28. julij 2006
Datum zadnjega podaljšanja 18. julij 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve redno posodobljenih poročil o varnosti tega zdravila so opredeljene na seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), ki je naveden v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh naknadnih posodobitvah, objavljenih na spletnem portalu Evropske agencije za zdravila.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KOMPLET V ŠKATLI (KOMPLET VSEBUJE 10 VIAL S PRAŠKOM IN 3 STEKLENICE VEHIKLA)

1. IME ZDRAVILA

Savene 20 mg/ml prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje deksrazoksana

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 500 mg deksrazoksana (589 mg deksrazoksana klorida).
Po pripravi s 25 ml vehikla Savene, 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg deksrazoksana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi – prašek Savene:
brez

Pomožne snovi – vehikel Savene:
natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
natrijev acetat trihidrat
natrijev glukonat
natrijev hidroksid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje
10 vial s 500 mg deksrazoksana.
3 steklenice s 500 ml vehikla in 3 obešala za steklenice.

Komplet za nujno uporabo za zdravljenje antraciklinske ekstravazacije.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabiti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri uporabi citotoksičnih zdravil.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Koncentrat in razredčena raztopina se lahko hrani 4 ure pri 2 do 8 °C.

Viale in steklenice shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vsebuje citotoksike.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/350/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

<PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka} >

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Savene 20 mg/ml praška za koncentrat
deksrazoksán
Intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 mg deksrazoksana

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**STEKLENICA Z VEHIKLOM****1. IME ZDRAVILA**

Vehikel zdravila Savene

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

natrijev klorid,
kalijev klorid,
magnezijev klorid heksahidrat,
natrijev acetat trihidrat,
natrijev glukonat,
natrijev hidroksid,
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

500 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intravenska uporaba po redčenju koncentrata v vehiklu.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Po redčenju koncentrata v vehiklu vsebuje citotoksike.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Raztopino uporabite v 4 urah po razredčitvi, shranjeno pri temperaturi od 2-8 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/350/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Navedba smiselno ni potrebna.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

<Navedba smiselno ni potrebna.>

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Savene 20 mg/ml prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje deksrazoksan

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Savene in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Savene
3. Kako uporabljati zdravilo Savene
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Savene
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Savene in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Savene vsebuje učinkovino deksrazoksan, ki deluje kot antidot (protistrup) proti antraciklinom, ki se uporabljajo za zdravljenje raka.

Večina zdravil proti raku se daje intravensko (v veno). V določenih primerih se zdravilo nenamerno infundira izven vene v okolnje tkivo, oziroma izteče iz vene v okolnje tkivo. Temu dogodku pravimo ekstravazacija. Ekstravazacija je resen zaplet, saj lahko povzroči hude poškodbe tkiva.

Zdravilo Savene se uporablja za zdravljenje ekstravazacije antraciklina pri odraslih. Zmanjša lahko obseg poškodb tkiva, ki nastanejo zaradi ekstravazacije antraciklina.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Savene

Ne uporabljajte zdravila Savene:

- če ste alergični na deksrazoksan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če načrtujete zanositev in ne uporabljate ustrezne kontracepcije
- če dojite
- če ste prejeli cepivo proti rumeni mrzlici

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Zdravilo Savene lahko prejmete le, če je pri vas prišlo do ekstravazacije v zvezi s kemoterapijo, ki vključuje antraciklin.
- Med zdravljenjem z zdravilom Savene vam bodo redno pregledovali območje ekstravazacije in opravljali preiskave krvi, da bodo preverjali celice v krvi.
- Če imate težave z jetri, bo zdravnik med zdravljenjem spremljal delovanje jeter.
- Če imate težave z ledvicami, vas bo zdravnik spremljal za znake sprememb krvnih celic.

Otroci in mladostniki

Zdravila Savene pri otrocih, mlajših od 18 let ne smete uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Savene

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej pomembno je, da zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če jemljete ali boste morda jemali katero koli od naslednjih zdravil:

- Cepiva: zdravila Savene ne smete prejeti, če boste cepljeni proti rumeni mrzlici, hkrati pa uporaba zdravila Savene ni priporočljiva, če boste prejeli cepivo, ki vsebuje delce živih virusov.
- Izdelek, imenovan DMSO (v obliki krem za zdravljenje nekaterih kožnih bolezni).
- Fention (zdravilo proti epileptičnim krčem) (zdravilo Savene lahko zmanjša učinkovitost tega zdravila).
- Antikoagulanti (sredstva za redčenje krvi) (morda bo treba pogosteje spremljati kri).
- Ciklosporin ali takrolimus (obe zdravili oslabita imunski sistem in se uporabljata za preprečevanje zavračanja organov po presaditvah).
- Mielosupresivna zdravila (zmanjšajo nastajanje rdečih krvničk, belih krvničk in krvnih ploščic).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Savene vam ne smejo dajati, če ste noseči.

Med zdravljenjem z zdravilom Savene ne dojite.

Če ste spolno aktivni, uporabljajte učinkovito kontracepcijo za preprečitev nosečnosti med zdravljenjem in šest mesecev po njem ne glede na to, ali ste moški ali ženska (glejte poglavje 2 »Ne uporabljajte zdravila Savene«).

Na voljo so omejeni podatki o učinku zdravila Savene na plodnost. V primeru dvomov se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Savene, so poročali o omotici, utrujenosti in nenadni omedlevici. Zdravljenje ima omejen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo Savene vsebuje kalij in natrij

Vehikel Savene vsebuje 98 mg kalija v 500 ml steklenici, ki je lahko škodljiv za osebe na dieti z nadzorovanim vnosom kalija ali bolnike z levičnimi težavami. Če imate tveganje za visoke ravni kalija v krvi, jih bo zdravnik spremljal.

Vehikel Savene vsebuje tudi 1,61 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v vsaki 500 ml steklenici. To je enako 81 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

3. Kako uporabljati zdravilo Savene

Zdravilo Savene boste prejeli pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri uporabi zdravil proti raku.

Priporočeni odmerki

Odmerek je odvisen od telesne višine, mase in delovanja ledvic. Zdravnik bo izračunal površino vašega telesa v kvadratnih metrih (m²) in določil odmerek, ki ga morate prejeti. Priporočeni odmerek za odraslo (z normalnim delovanjem ledvic) je:

Prvi dan: 1.000 mg/m²
Drugi dan: 1.000 mg/m²
Tretji dan: 500 mg/m²

Če imate težave z ledvicami, vam lahko zdravnik zniža odmerek.

Zdravilo Savene se daje z infuzijo v veno. Infundiranje traja 1-2 uri.

Pogostnost uporabe

Infuzijo boste dobili enkrat dnevno 3 zaporedne dni. Prvo infuzijo boste dobili čim prej in v roku prvih šest ur po ekstravazaciji z antraciklinskim zdravilom.

Infuzijo zdravila Savene boste vsak dan zdravljenja prejeli ob isti uri.

Zdravila Savene ob naslednjem antraciklinskem ciklu ne boste prejeli, razen, če se ponovno pojavi ekstravazacija.

Če prejmete večji odmerek zdravila Savene, kot bi smeli

Če prejmete več zdravila Savene, kot bi smeli, vas bodo podrobno opazovali s specifičnim poudarkom na spremljanju stanja krvnih celic, potencialnih gastro-intestinalnih znakov, kožnih reakcijah in izgubi las.

Če zdravilo Savene pride v stik s kožo, morate prizadeto območje takoj temeljito sprati z vodo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno pomoč.

Pri bolnikih so med zdravljenjem z zdravilom Savene poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih (pogostnost neznana):

- alergijske reakcije s simptomi, kot so srbenje (pruritus), izpuščaji, otekanje obraza/žrela, piskanje v prsih, zasoplost ali težave pri dihanju, spremembe stopnje zavesti, hipotenzija (nizek krvni tlak), nenadna omedlevica.

Če opazite katerega od zgornjih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Drugi možni neželeni učinki so navedeni spodaj:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- siljenje na bruhanje,
- reakcije na mestu injiciranja (bolečina na mestu injiciranja, rdečica, otekanje ali bolečina na koži mesta injiciranja ali otrdelost kože na mestu injiciranja),
- zmanjšano število levkocitov in trombocitov,
- okužba (po kirurškem posegu ali druge okužbe).

Pogosti: pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov

- bruhanje,
- driska,
- utrujenost, zaspanost, omotica, nenadna omedlevica,
- zmanjšan občutek v čutilih (vid, vonj, sluh, dotik, okus),
- zvišana telesna temperatura,
- vnetje krvne žile na mestu zdravljenja (flebitis),
- vnetje krvne žile tik pod kožo, pogosto z majhnim krvnim strdkom,
- krvni strdek v veni, navadno v roki ali nogi,
- vnetje ust,
- suha usta,
- izguba las,
- srbenje (pruritus),
- izguba telesne mase, izguba teka,
- bolečina v mišicah, tremor (nenadzorovano premikanje mišic),
- krvavitev iz nožnice,
- težave pri dihanju,
- pljučnica (okužba pljuč),
- otekanje rok in nog (edem),
- zapleti z rano,
- spremembe jetrnega delovanja (ki jih lahko opazijo pri krvnih preiskavah).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Savene

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini, nalepki vial s praškom in nalepki steklenice z vehiklom poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale s praškom in steklenice z vehiklom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Savene

- Učinkovina je deksrazoksan. Ena viala vsebuje 500 mg deksrazoksana v obliki 589 mg deksrazoksanova klorida.
- Druge sestavine zdravila so: Vehikel, ki vsebuje natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev acetat trihidrat, natrijev glukonat, natrijev hidroksid in vodo za injekcije.

Izgled zdravila Savene in vsebina pakiranja kompleta za nujno uporabo

Komplet zdravila Savene je sestavljen iz (belega do umazano belega) praška za koncentrat Savene in vehikla Savene. En komplet za nujno uporabo vsebuje 10 vial praška Savene in 3 steklenice vehikla Savene s 3 obešali za steklenice.

Koncentracija deksrazoksana po rekonstituciji s 25 ml vehikla Savene je 20 mg/ml. Koncentrat je rahlo rumene barve.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilo

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359
WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Nizozemska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Navodilo za pripravo zdravila Savene 20 mg/ml prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

Pomembno je, da pred pripravo zdravila Savene preberete celoten postopek.

1. FORMULACIJA

Zdravilo je na voljo kot:

1. prašek za koncentrat Savene
2. vehikel Savene

Pred dajanjem je treba prašek Savene pripraviti s 25 ml vehikla Savene, da dobite koncentrat, ki ga je treba dodatno razredčiti v preostanku vehikla Savene.

2. PRIPOROČILA ZA VARNO RAVNANJE

Zdravilo Savene je sredstvo proti raku. Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje, zlasti:

- Osebjem mora biti usposobljeno za pripravo zdravila
- Noseče zdravstvene delavke ne smejo delati s tem zdravilom
- Osebe, ki pripravljajo zdravilo, morajo nositi zaščitna oblačila, vključno z zaščitno masko, zaščitnimi očali in zaščitnimi rokavicami
- V primeru nenamernega stika zdravila s kožo ali očmi, je treba prizadeto področje nemudoma temeljito sprati z obilo vode

3. PRIPRAVA ZA INTRAVENSKO UPORABO

3.1 Priprava praška Savene za pripravo koncentrata

- 3.1.1 Z injekcijsko brizgo, ki ima nameščeno iglo, aseptično povlecite 25 ml iz steklenice z vehiklom Savene.
- 3.1.2 Vbrizgajte celotno vsebino brizge v vialo s praškom Savene.
- 3.1.3 Odstranite injekcijsko brizgo in iglo ter vialo ročno premešajte z večkratnim obračanjem, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
- 3.1.4 Viala s koncentratom naj stoji 5 minut pri sobni temperaturi. Preverite, ali je raztopina homogena in bistra. Koncentrat je rahlo rumene barve. Koncentrat vsebuje 20 mg deksrazoksana na ml. Nemudoma ga morate uporabiti za nadaljnje redčenje. Ne vsebuje konzervansov proti bakterijam.
- 3.1.5 Odprte steklenice z vehiklom shranjujte pod aseptičnimi pogoji, ker boste vehikel potrebovali za redčenje koncentrata.

3.2 Redčenje koncentrata

- 3.2.1 Da dosežete potreben odmerek za bolnika, boste morda potrebovali do štiri viale koncentrata zdravila Savene. Glede na potreben odmerek za bolnika, izražen v mg, aseptično povlecite ustrezen volumen z 20 mg deksrazoksana na ml iz ustreznega števila vial, ki vsebujejo koncentrat. Uporabite graduirano brizgo, ki ima nameščeno iglo.
- 3.2.2 Vbrizgajte potreben volumen nazaj v odprto steklenico z vehiklom Savene (glejte točko 3.1.5). Raztopine ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom.
- 3.2.3 Raztopino premešajte z rahlim stresanjem infuzijske steklenice.
- 3.2.4 Zdravilo Savene je treba dati aseptično kot infuzijo, ki traja 1-2 uri pri sobni temperaturi in normalnimi pogoji osvetlitve.

3.2.5 Kot vsa parenteralna zdravila je treba koncentrat zdravila Savene in raztopino zdravila Savene za infundiranje pred uporabo s prostim očesom preveriti na prisotnost delcev ali razbarvanje. Raztopine, ki vsebujejo oborino, morate zavreči.

4. SHRANJEVANJE

4.1 Pred rekonstitucijo in redčenjem:

- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Viala s praškom in steklenice z vehiklom shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

4.2 Po rekonstituciji in redčenju:

- Dokazali so, da je zdravilo po rekonstituciji in redčenju v vehiklu kemično in fizikalno stabilno do 4 ure, če se shranjuje pri temperaturi 2 do 8 °C.
- Da preprečite morebitno kontaminacijo zdravila z mikrobi, je treba zdravilo uporabiti takoj.
- Če zdravila ne uporabite takoj, shranjevanje ne sme biti daljše od 4 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C (v hladilniku).

5. ODSTRANJEVANJE

Ves material, ki ga uporabite za pripravo, dajanje ali čiščenje (vključno z zaščitnimi rokavicami), ter tekoče odpadke zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.