

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Savene 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan (als 589 mg Dexrazoxanhydrochlorid).
Nach Rekonstitution mit 25 ml Savene-Lösungsmittel enthält 1 Milliliter (ml) 20 mg Dexrazoxan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Infusionsflasche mit Lösungsmittel:

Kalium 98 mg/500 ml, oder 5,0 mmol/l

Natrium 1,61 g/500 ml, oder 140 mmol/l

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchstechflasche mit Pulver: weißes bis cremefarbenes Lyophilisat.

Infusionsflasche mit Lösungsmittel: klare isotonische Lösung (295 mosmol/l, pH ca. 7,4).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Savene ist für die Behandlung einer Anthracyclin-Paravasation (Extravasation) bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Savene muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung

Die Behandlung muss einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben werden. Die empfohlene Dosis ist:

Tag 1:	1.000 mg/m ²
Tag 2:	1.000 mg/m ²
Tag 3:	500 mg/m ²

Die erste Infusion muss so bald wie möglich und innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Vorfall eingeleitet werden. Die Behandlung an den Tagen 2 und 3 muss zur selben Zeit wie am ersten Tag (+/- 3 Stunden) begonnen werden.

Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 2 m² darf die Einzeldosis 2000 mg nicht übersteigen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <40 ml/min) sollte die Dosis von Savene um 50 % reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Studien bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wurden nicht durchgeführt, weshalb die Anwendung bei derartigen Patienten nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dexrazoxan wurden bei älteren Menschen nicht untersucht. Die Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Savene bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen und es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die angezeigte Dosis muss über 1-2 Stunden als intravenöse Infusion in eine große Vene einer anderen Extremität oder eines anderen Bereichs der von der Extravasation betroffenen Extremität verabreicht werden. Kühlmittel, wie z. B. Eisbeutel, müssen mindestens 15 Minuten vor der Verabreichung von Savene aus diesem Bereich entfernt worden sein, um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine schwangerschaftsverhütenden Methoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Impfung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ständige Überwachung

Nach der Behandlung muss regelmäßig bis zum Rückgang der Krankheitserscheinungen eine lokale Untersuchung durchgeführt werden.

Wenn ein Verdacht auf Extravasation durch andere gewebeschädigende Substanzen als Anthracycline, z. B. Vincristin, Mitomycin und Vinorelbin durch denselben intravenösen Zugang besteht, hat Savene keine Wirkung gegen die Reaktionen dieser Verbindungen.

Da Savene Patienten verabreicht wird, die sich einer zytotoxischen Therapie mit Anthracyclinen unterziehen, addiert sich dessen zytotoxisches Potenzial (was insbesondere zu einer reversiblen hämatologischen Toxizität mit einem Nadir an den Tagen 11-12 führt) zu dem der anderen verabreichten Chemotherapie. Daher ist eine regelmäßige hämatologische Überwachung erforderlich.

Überwachung der Leber- und Nierenfunktionen

Da Funktionsstörungen der Leber (Anstieg von Transaminasen und Bilirubin) auftreten können (insbesondere nach Dosen von mehr als 1.000 mg/m² Dexrazoxan), wird empfohlen, bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen vor jeder Gabe von Dexrazoxan routinemäßige Leberfunktionstests durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Da die Ausscheidungsrate von Dexrazoxan durch Funktionsstörungen der Niere verringert sein kann, müssen Patienten mit beeinträchtigten Nierenfunktionen hinsichtlich Anzeichen einer hämatologischen Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <40 ml/min).

Anaphylaktische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Hautreaktionen, Bronchospasmus, Luftnot/respiratorische Beschwerden, Hypotonie und Bewusstlosigkeit wurden bei Patienten beobachtet, die mit Dexrazoxan und Anthracyclinen behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Verabreichung sollte sorgfältig auf eine allergische Prädisposition auf Dexrazoxan geachtet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Da Dexrazoxan mutationsauslösende Wirkungen besitzt und die Anwendung zusammen mit Anthracyclinen erfolgt, die bekanntermaßen zytotoxische, mutagene und embryotoxische Eigenschaften aufweisen, müssen sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter darauf hingewiesen werden, dass sie während und bis 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen bzw. nicht schwanger werden dürfen und dass sie wirksame Verhütungsmittel anwenden müssen. Frauen, die schwanger werden, müssen unverzüglich ihren Arzt informieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Kalium- und Natriumgehalt

Das Savene-Lösungsmittel enthält 98 mg Kalium pro 500 ml Flasche. Dies muss bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion oder Patienten unter kontrollierter Kaliumdiät berücksichtigt werden. Der Plasmakaliumspiegel bei zu Hyperkaliämie neigenden Patienten muss engmaschig überwacht werden.

Das Savene-Lösungsmittel enthält außerdem 1,61 g Natrium pro 500 ml Flasche, was 81 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für Erwachsene entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert bei:

- Gelbfieberimpfstoff: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:

- Anderen abgeschwächten Lebendimpfstoffen: Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten erhöht, deren Immunsystem durch die Grundkrankheit oder durch gleichzeitige Chemotherapie bereits abgeschwächt ist. Ein inaktivierter Impfstoff sollte verwendet werden soweit vorhanden (z.B. Poliomyelitis).
- Dimethylsulfoxid (DMSO) soll nicht bei Patienten verwendet werden, denen Dexrazoxan zur Behandlung einer Anthracyclin-Extravasation verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.3).
- Phenytoin: zytotoxische Wirkstoffe können die Absorption von Phenytoin verringern, was zu einer Verschlimmerung von Krämpfen führt. Dexrazoxan wird nicht in Kombination mit Phenytoin empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung ist sorgfältig abzuwägen:

- Ciclosporin, Tacrolimus: Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer lymphoproliferativen Krankheit.

Übliche Wechselwirkungen aller zytotoxischen Wirkstoffe:

- Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Patienten mit malignen Erkrankungen wird häufig eine Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln durchgeführt. Da zytotoxische Wirkstoffe mit oralen gerinnungshemmenden Mitteln in Wechselwirkung treten können, müssen mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelte Patienten häufiger überwacht werden.
- Dexrazoxan kann sich zur Toxizität addieren, die durch den Chemotherapiezyklus induziert wurde, bei dem diese stattgefunden hat. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Für Dexrazoxan spezifische Wechselwirkung:

- Tests mit den 5 wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzymen CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 zeigten, dass keines von diesen durch Dexrazoxan gehemmt wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Doxorubicin (50 bis 60 mg/m²) oder Epirubicin (60 bis 100 mg/m²) hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Dexrazoxan. In Studien hatte Dexrazoxan keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Doxorubicin. Studien haben begrenzte Hinweise auf eine mögliche erhöhte Epirubicin-Clearance ergeben, wenn Dexrazoxan vorab gegeben wurde. Dies trat bei hohen Dosen von Epirubicin (120 -135 mg/m²) auf. In diesen Studien wurde Dexrazoxan vor der Gabe des Anthracyclins angewendet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Da Dexrazoxan mutationsauslösende Wirkungen besitzt und die Anwendung zusammen mit Anthracyclinen erfolgt, die bekanntermaßen zytotoxische, mutagene und embryotoxische Eigenschaften aufweisen, müssen sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter darauf hingewiesen werden, dass sie während und bis 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen bzw. nicht schwanger werden dürfen und dass sie wirksame Verhütungsmittel anwenden müssen. Frauen, die schwanger werden, müssen unverzüglich ihren Arzt informieren (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten für die Anwendung von Dexrazoxan bei schwangeren Frauen. Dexrazoxan kann Schädigungen des Fötus nach sich ziehen, wenn das Arzneimittel bei schwangeren Frauen angewendet wird. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Dexrazoxan sollte bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexrazoxan in der Muttermilch ausgeschieden wird. Wegen der möglichen schweren Nebenwirkungen beim Stillen von Säuglingen, die Dexrazoxan ausgesetzt sind, ist das Stillen während der Therapie mit Savene kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien liegen begrenzte Daten zur Fertilität vor. Nach wiederholter Gabe wurden bei Ratten und Kaninchen Veränderungen an den Hoden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel, Schläfrigkeit und Synkopen wurden bei wenigen in die Savene-Studien TT01 und TT02 eingeschlossenen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dexrazoxan hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Reihe von veröffentlichten und mehr als 1.000 Patienten umfassenden Berichten wurde ein einheitliches Muster dosisabhängiger Nebenwirkungen gezeigt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit/Erbrechen, Knochenmarksuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie), Reaktionen an der Injektionsstelle, Durchfall, Stomatitis und Anstieg der Lebertransaminasen (ALT/AST). Alle Nebenwirkungen waren rasch reversibel.

Die folgenden Informationen basieren auf 2 klinischen Studien, TT01 und TT02, in denen Savene Patienten gegeben wurde, bei denen es zu einer Extravasation kam und die bereits Chemotherapiezyklen erhielten.

Die Nebenwirkungen entsprachen den typischen Nebenwirkungen bei einer standardmäßigen Chemotherapie und bei Dexrazoxan: Übelkeit/Erbrechen bei ca. einem Drittel der Patienten, Neutrozytopenie und Thrombozytopenie bei ca. der Hälfte der Patienten, seltener Erhöhung der Konzentration von Leberenzymen (ALT/AST).

Die in den zwei Studien beobachteten Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgelistet.

Auftreten von Nebenwirkungen (MedDRA) in den Studien TT01 und TT02 (N=80 Patienten)

(Die Zahlen für Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems werden in einer separaten Tabelle der Laboruntersuchungen aufgeführt.)

Die Nebenwirkungen werden mit folgenden Häufigkeiten angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Systemorganklassen (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	postoperative Infektion
	Häufig	Infektion, neutropenische Infektion
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktionen
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verringertes Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Sensibilitätsverlust, Synkope, Tremor
Gefäßerkrankungen	Häufig	Phlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Venenthrombose der Extremitäten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen, Diarrhoe, Stomatitis, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Fieber, Phlebitis an der Injektionsstelle, Hautrötung an der Injektionsstelle, Fatigue, Verhärtung an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Somnolenz
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Wundkomplikationen

Auftreten anormaler Laborwerte in den Studien TT01 und TT02 (Patienten=80)

Labortest	Anz. d. Patienten mit Post-Baseline-Wert	CTC-Grad 3 – 4	
		Anzahl	%
Hämoglobin	80	2	2,5 %
Leukozytenzahl	80	36	45,0 %
Neutrophile	78	36	46,2 %
Thrombozyten	80	17	21,3 %
Hyponatriämie	79	5	6,3 %
Hypokaliämie	79	2	2,5 %
Hyperkaliämie	79	0	0,0 %
Alkalische Phosphatase	77	0	0,0 %
Bilirubin	77	1	1,3 %
AST	57	2	3,5 %
ALT	71	3	3,9 %
Kreatinin	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Hypokalzämie gesamt	28	2	7,1 %

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind wahrscheinlich Leukopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautreizungen und Haarausfall. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika

ATC-Code: V03AF02

Zwei pharmakodynamische Eigenschaften von Dexrazoxan sind in der Literatur beschrieben:

1. Prävention der Kardiotoxizität von Anthracyclin und
2. Antineoplastische Wirkung

Wirkungsmechanismus

Dexrazoxan hat 2 Hauptwirkungsmechanismen:

1. Eisen-Chelatbildung insbesondere durch seine ringöffnenden Metabolite, wodurch die eisenabhängige oxidative Belastung verringert wird, die die Anthracyclin-induzierte Kardiotoxizität verursacht.
2. Hemmung der Topoisomerase II.

In welchem Ausmaß diese beiden Mechanismen jeweils zur vorbeugenden Wirkung gegen eine Gewebeerstörung nach einer Extravasation durch Anthracyclin beitragen, ist nicht bekannt.

Die chelatbildende Eigenschaft ist wahrscheinlich auch für die gesteigerte Ausscheidung von Eisen und Zink über den Harntrakt und die verringerte Serumkonzentration von Calcium verantwortlich, wie in einigen wenigen Studien beschrieben wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Programm für Savene (Dexrazoxan) umfasste 2 offene, einarmige, multizentrische Studien.

Das Ziel der einzelnen Studien war die Erforschung der Wirksamkeit von intravenös gegebenem Savene bei der Verhinderung von Gewebeschäden durch versehentlich ausgetretenes Anthracyclin, um somit den Patienten zu ersparen, sich einer routinemäßigen operativen Exzision des geschädigten Gewebes zu unterziehen.

Aufgrund der Seltenheit des Leidens konnten lediglich historische Daten zum Vergleich hinzugezogen werden (sie zeigten Operationsraten von 35-50 % in einem Land, 100 % in durch Biopsien bestätigten Fällen).

In beiden Studien war das Dosierungsregime gleich. Die Behandlung mit Savene musste innerhalb von 6 Stunden nach dem Vorfall begonnen werden und wurde nach 24 und 48 Stunden wiederholt. Die erste und zweite Dosis betrug 1.000 mg/m^2 , und die dritte Dosis 500 mg/m^2 .

Eine Voraussetzung für die Aufnahme in den Wirksamkeitsteil der Studie war, dass die Anthracyclin-Extravasation durch eine Fluoreszenzmikroskopie einer oder mehrerer Biopsien nachgewiesen wurde.

Patienten mit Extravasationen durch einen zentralvenösen Zugang (CVAD) wurden aus Studiengründen nicht in die Beurteilung der Wirksamkeit einbezogen.

Patienten mit Neutrozytopenie und Thrombozytopenie mit einem höheren Toxizitätswert als Grad 1 auf der CTC-Skala wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen.

In die Studie **TT01** wurden 23 Patienten aufgenommen. Sie erhielten eine Behandlung mit Savene. Achtzehn Patienten konnten bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie weitere 5 Patienten lediglich bezüglich Giftwirkung ausgewertet werden. Bei keinem der Patienten war ein chirurgischer Eingriff erforderlich.

In die Studie **TT02** wurden 57 Patienten aufgenommen. Sie erhielten eine erste Dosis Savene. 36 Patienten konnten bezüglich Wirksamkeit ausgewertet werden. Nur einer der 36 Patienten musste sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen.

In beiden Studien haben alle Patienten Anthracyclin erhalten. Das am häufigsten angewendete Anthracyclin war Epirubicin (56 % der Patienten).

In beiden Studien hat die Dexrazoxan-Behandlung die Ausbildung einer Nekrose verhindert; sie ermöglichte bei den meisten Patienten (70,4 %) eine Fortsetzung der Krebsbehandlung nach Plan und hat das Auftreten von Folgekrankheiten verringert (nur wenige und leichte Langzeitfolgen wurden beobachtet).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Savene darf nur intravenös verabreicht werden.

Verteilung

Bibliographische Daten haben gezeigt, dass die Serumkinetik von Dexrazoxan nach einer intravenösen Gabe unabhängig von Plan und Dosis einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell folgt. Die scheinbaren Verteilungsvolumen betragen $0,13\text{--}1,3 \text{ l/kg}$ (Mittelwert $0,49 \text{ l/kg}$). Das Verteilungsvolumen ist dosisunabhängig. Die AUCs waren dosisproportional. Die Gewebeverteilung vollzieht sich schnell, wobei die höchste Konzentration der unveränderten Stammverbindung und des hydrolysierten Produkts in der Leber und den Nieren zu finden ist. Ungefähr 2 % von Dexrazoxan sind proteingebunden.

Biotransformation

Dexrazoxan unterzieht sich einer intrazellulären Hydrolyse zuerst mit seinen beiden offenen Ein-Ring-Zwischenprodukten (B und C) und danach mit der offenen Zwei-Ring-Form (ADR-925), die eine EDTA-ähnliche Struktur aufweist und als starker Chelatbildner von Eisen und zweiwertigen Kationen als Calciumionen fungiert.

Elimination

Dexrazoxan zeigt eine biphasische Eliminationskinetik. Die anfängliche Eliminationshalbwertszeit (Alpha) beträgt 0,18–1 h (Mittelwert 0,34 h), und die terminale Eliminationshalbwertszeit 1,9–9,1 h (Mittelwert 2,8 h). Die vollständige Ausscheidung von unverändertem Dexrazoxan über den Harntrakt beträgt 34–60 %. Die systemische Clearance ist dosisunabhängig. Die Pharmakokinetik der Stoffwechselprodukte wird aus einer einzelnen Studie mit 5 Patienten abgeleitet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit des geöffneten Ein-Ring-Stoffwechselprodukts B und des Stoffwechselprodukts C betragen 0,9–3,9 h (n = 5) beziehungsweise 0,5–0,8 h (n = 3). Die Eliminationshalbwertszeit des geöffneten Zwei-Ring-Stoffwechselprodukts ADR-925 wird in der Literatur nicht angegeben. ADR-925 erhöht sich Berichten zufolge innerhalb von 15 Minuten nach Infusion von 1.500 mg/m² auf das Dreifache und bleibt danach 4 Stunden lang relativ konstant auf einem Plateau. Anschließend erfolgt nach 24 h eine Abnahme auf ca. die Hälfte.

In-vitro-Studien zu Dexrazoxan bei Tests in menschlichen Mikrosomen haben eine hohe Stabilität von Dexrazoxan gezeigt, was darauf hinweist, dass ein größerer Stoffwechsel über das Cytochrom P450 unwahrscheinlich ist.

Es gibt keine ausreichenden Daten, um endgültige Rückschlüsse auf intrinsische pharmakokinetische Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht, Rasse und Gewicht, zu ziehen. Inter- und intra-individuelle pharmakokinetische Variabilitäten wurden nicht systematisch untersucht. Basierend auf einer begrenzten Zahl von Patienten wurde die als Koeffizient der Variation (CV %) berechnete interindividuelle Variabilität für die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter per Schätzung auf ca. 30 % veranschlagt.

Nierenfunktionsstörungen

Im Vergleich zu normalen Patienten (Kreatinin-Clearance (CLCR) >80 ml/min) war die Exposition in Patienten mit mittelschwerer (CLCR 30 bis 50 ml/min) bis schwerer (CLCR <30 ml/min) Nierenfunktionsstörung um das Zweifache höher. Modellversuche deuten darauf hin, dass eine gleichwertige Exposition (AUC_{0-inf}) erreicht werden kann, wenn die Dosis bei Patienten mit einer CLCR < 40 ml/min im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (CLCR >80 ml/min) um 50 % reduziert wird (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei Patienten mit Paravasation

Die klinische Studie TT04 wurde mit 6 weiblichen Patienten, die aufgrund von Anthracyclin-Paravasation behandelt wurden, durchgeführt. Die Ziele waren die Untersuchung der Pharmakokinetik bei einem Dosierungsschema von Dexrazoxan über 3 Tage und der Wirksamkeit bei Patienten mit Anthracyclin-Paravasation. Die systemische Clearance war ähnlich an Tag 1 (9,9 l/h ± 3,1) und Tag 2 (11,1 l/h ± 4,5) und unterschied sich nicht von der in der Literatur berichteten. Das Steady-State-Verteilungsvolumen von Dexrazoxan betrug 30,5 l ± 11,1 an Tag 1 und 35,8 l ± 19,7 an Tag 2. Die terminale Eliminationshalbwertszeit blieb während der Tage 1 - 3 konstant (2,1 – 2,2 h). Die mittleren AUC₀₋₂₄-Werte an den Tagen 1 und 2 waren vergleichbar und der AUC_{0-last}-Wert an Tag 3 war im Vergleich zu den Tagen 1 und 2 um die Hälfte reduziert. Daraus lässt sich schließen, dass die Pharmakokinetik von Dexrazoxan dosisabhängig ist. Die insgesamten Spannweiten und Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ waren an den 3 Tagen sehr ähnlich. Eine signifikante Akkumulation von Dexrazoxan scheint nicht aufzutreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Dexrazoxan haben gezeigt, dass die Zielorgane in erster Linie Gewebe waren, die einer schnellen Zellteilung unterliegen: Knochenmark, lymphoides Gewebe, Hoden und Verdauungstrakt. Myelosuppression wird daher häufig beobachtet. Die

offensichtlichen Auswirkungen waren bei der chronischen Anwendung größer als bei der akuten. Die Toxizität in Kombination mit Doxorubicin war nicht synergistisch, sondern additiv. Es wurde gezeigt, dass Dexrazoxan mutationsauslösende Wirkungen besitzt. Das krebserregende Potenzial von Dexrazoxan wurde zwar nicht erforscht, jedoch konnte herausgefunden werden, dass Razoxan (das racemische Gemisch von Dexrazoxan und Levrazoxan) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum mit der Entwicklung von Malignitäten bei Mäusen (lymphoide Neoplasmen) und Ratten (Uteruskarzinome) verbunden ist. Diese beiden Wirkungen sind bei dieser Stoffgruppe zu erwarten.

Aus tierexperimentellen Studien liegen begrenzte Daten zur Fertilität vor. Nach wiederholter Gabe wurden bei Ratten und Kaninchen Veränderungen an den Hoden beobachtet.

Es wurde gezeigt, dass das verwandte Razoxan bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keim-schädigend ist und bei Ratten und Mäusen Missbildungen verursachen kann.

Wenn Mäuse mit einer experimentellen Daunorubicin-Extravasation mit Dexrazoxan behandelt wurden und systemisch kombiniert eine lokale Behandlung mit Dimethylsulfoxid (DMSO) am Daunorubicin-geschädigten Hautbereich erhielten, entwickelten 67 % der Mäuse kleine Hautwunden, wohingegen die alleinige Dexrazoxan-Behandlung die Daunorubicin-induzierte Hautnekrose bei einer anderen Gruppe von Mäusen völlig verhinderte. Daher darf DMSO nicht bei Patienten angewendet werden, die mit Dexrazoxan behandelt werden, um eine Extravasation durch Anthracycline zu verhindern.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Pulver
keine

Infusionsflasche mit Lösungsmittel
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
Natriumacetat-Trihydrat
Natrium-D-gluconat
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen und Lösungsmittel:
3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität unter Anwendung wurde bei Lagerung zwischen 2 und 8 °C für 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung unter Anwendung und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die nicht mehr als 4 Stunden bei 2 bis 8 °C dauern soll.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflaschen und Infusionsflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Informationen zur Lagerung, Rekonstitution und Verdünnung von Savene siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Savene-Pulver: bernsteinfarbene 36-ml Durchstechflasche vom Glas-Typ I mit einem Chlorobutylkautschuk-Stopfen und einem Flip-off Deckel.

Savene-Lösungsmittel:

500-ml Infusionsflasche aus Glas-Typ I (Ph.Eur.).

Packungsgrößen:

Savene ist in einem Notfall-Set erhältlich, das 10 Durchstechflaschen Savene-Pulver und 3 Infusionsflaschen Savene-Lösungsmittel mit 3 Flaschenaufhängern enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Infusion muss das Savene-Pulver mit 25 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden, um eine Konzentration von 20 mg Dexrazoxan pro ml Lösungsmittel zu erhalten. Das Konzentrat sieht leicht gelb aus. Das Konzentrat muss dann mit dem verbleibenden Savene-Lösungsmittel verdünnt werden.

Beim Handhaben und Zubereiten des Konzentrats sowie der verdünnten Lösung muss mit großer Sorgfalt vorgegangen werden. Außerdem müssen die normalen Verfahrensweisen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln beachtet werden. Die Zubereitung sollte nicht von Schwangeren gehandhabt werden. Zur Vermeidung von Hautkontakt wird das Tragen von Handschuhen und andere Schutzkleidung empfohlen. Nach Kontakt mit Dexrazoxan wurden Hautreaktionen beobachtet. Wenn das Pulver oder die Lösung mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, müssen die betreffenden Stellen umgehend und gründlich mit Wasser gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/350/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung 28. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung 18. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Siehe Annex I: Gebrauchs- und Fachinformation, Abschnitt 4.2)

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (NOTFALL-SET MIT 10 DURCHSTECHFLASCHEN UND 3 INFUSIONSFLASCHEN MIT LÖSUNGSMITTEL)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Savene 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Dexrazoxan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan (als 589 mg Dexrazoxanhydrochlorid).
Nach Rekonstitution mit 25 ml Savene-Lösungsmittel enthält jeder ml an Konzentrat 20 mg
Dexrazoxan.

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile des Savene-Pulvers:

Keine

Sonstige Bestandteile des Savene-Lösungsmittels:

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid-Hexahydrat

Natriumacetat-Trihydrat

Natrium-D-gluconat

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

10 Durchstechflaschen mit 500 mg Dexrazoxan

3 Infusionsflaschen mit 500 ml Lösungsmittel und 3 Flaschenaufhängern

Notfall-Set zur Behandlung von Anthracyclin-Paravasaten (Extravasaten).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Gabe muss unter Aufsicht eines in der Anwendung von zytotoxischen Wirkstoffen erfahrenen Arztes erfolgen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Das Konzentrat und die verdünnte Lösung können 4 Stunden lang bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden. Durchstechflaschen und Infusionsflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Enthält Zytostatika.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/350/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

< PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]>

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Savene 20 mg/ml Pulver zur Herstellung eines Konzentrates
Dexrazoxan
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg Dexrazoxan

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

INFUSIONSFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Savene

2. WIRKSTOFF(E)

3. LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE

Natriumchlorid,
Kaliumchlorid,
Magnesiumchlorid-Hexahydrat,
Natriumacetat-Trihydrat,
Natrium-D-gluconat,
Natriumhydroxid,
Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

500 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung mit Konzentrat.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Zytostatika nach Verdünnung mit Konzentrat.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb von 4 Stunden nach Verdünnung und unter Aufbewahrung bei 2-8 °C zu benutzen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/350/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<Nicht zutreffend.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

<Nicht zutreffend.>

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Savene 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dexrazoxan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Savene und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Savene beachten?
3. Wie ist Savene anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Savene aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Savene und wofür wird es angewendet?

Savene enthält den Wirkstoff Dexrazoxan, der als Gegenmittel zu krebsbekämpfenden Arzneimitteln, die Anthracycline genannt werden, wirkt.

Die meisten krebsbekämpfenden Arzneimittel werden intravenös (in eine Vene) gegeben. Gelegentlich ereignen sich Zwischenfälle, in denen das Arzneimittel außerhalb der Vene und in das umgebende Gewebe infundiert wird oder es aus der Vene in das umgebende Gewebe austritt. Dieser Vorgang wird Extravasation oder das Ereignis Paravasat genannt. Dabei handelt es sich um eine ernsthafte Komplikation, die schwere Gewebeschädigungen verursachen kann.

Savene wird angewendet, um die Anthracyclin-Extravasation bei Erwachsenen zu behandeln. Er kann das Ausmaß der Gewebeschädigung, die durch die Anthracyclin-Extravasation verursacht wurde, verringern.

2. Was sollten sie vor der Anwendung von Savene beachten?

Savene darf nicht angewendet werden:

- Wenn Sie allergisch gegen Dexrazoxan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- Wenn Sie planen, schwanger zu werden und keine adäquaten schwangerschaftsverhütenden Methoden anwenden
- Wenn Sie stillen
- Wenn Sie Gelbfieberimpfstoff erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Savene anwenden.

- Savene sollte bei Ihnen nur angewendet werden, wenn bei Ihnen in Verbindung mit einer Anthracyclin enthaltenden Chemotherapie eine Extravasation aufgetreten ist.
- Bei der Behandlung mit Savene wird der Bereich, in dem die Extravasation aufgetreten ist, regelmäßig untersucht und es werden regelmäßig Blutuntersuchungen an Ihnen vorgenommen, um Ihre Blutkörperchen zu überprüfen.

- Wenn bei Ihnen Leberprobleme vorliegen, überwacht Ihr Arzt während der Behandlung Ihre Leberfunktion.
- Wenn bei Ihnen Nierenprobleme vorliegen, überwacht Ihr Arzt Ihre Blutkörperchen auf eventuelle Änderungen.

Kinder und Jugendliche

Savene darf nicht bei Kindern unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Savene zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal insbesondere, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder möglicherweise einnehmen werden:

- Impfstoffe: Savene darf nicht angewendet werden, wenn Sie Gelbfieberimpfstoffe erhalten werden, und es wird nicht empfohlen, dass Savene angewendet wird, wenn Sie Impfstoffe mit lebenden Virenpartikeln erhalten werden.
- Ein Stoff, der DMSO genannt wird (eine Creme zur Behandlung von Hauterkrankungen).
- Phenytoin (eine Behandlung gegen Krampfanfälle) (Savene kann die Wirksamkeit dieses Arzneimittels reduzieren)
- Antikoagulantien (Blutverdünnungsmittel) (Ihr Blut muss möglicherweise regelmäßiger überwacht werden)
- Cyclosporin oder Tacrolimus (beide Behandlungen senken die Aktivität des Immunsystems des Körpers und werden angewendet, um der Organ-Abstoßung nach einer Organtransplantation vorzubeugen)
- Knochenmarksunterdrückende Medikamente (verringern die Bildung von roten und weißen Blutzellen sowie Blutgerinnungszellen)

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie schwanger sind, darf Savene nicht verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Savene dürfen Sie nicht stillen.

Wenn Sie sexuell aktiv werden, müssen Sie effektive Verhütungsmethoden anwenden, um während und sechs Monate nach der Behandlung eine Schwangerschaft zu vermeiden. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen (siehe Abschnitt 2 „Savene darf nicht angewendet werden“).

Es liegen begrenzte Informationen über den Einfluss von Savene auf die Fortpflanzungsfähigkeit vor.

Wenn Sie diesbezügliche Bedenken haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Schwindel, Müdigkeit und plötzliche Ohnmacht wurden bei wenigen Patienten berichtet, die mit Savene behandelt wurden. Die Behandlung hat nur begrenzten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Savene enthält Kalium und Natrium

Das Savene-Lösungsmittel enthält 98 mg Kalium pro 500 ml Flasche, das für Patienten mit kaliumarmer Diät oder mit Nierenproblemen schädlich sein kann. Wenn bei Ihnen das Risiko eines hohen Kaliumspiegels im Blut besteht, wird Ihr Arzt dies überwachen.

Das Savene-Lösungsmittel enthält außerdem 1,61 g Natrium (Hauptinhaltsstoff von Speise-/Tafelsalz) pro 500 ml Flasche. Dies entspricht 81 % der empfohlenen maximalen Tagesdosis Natrium für einen Erwachsenen.

3. Wie ist Savene anzuwenden?

Savene wird Ihnen unter Aufsicht eines in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahrenen Arztes gegeben.

Empfohlene Dosis

Die Dosis hängt von Ihrer Körpergröße, Ihrem Gewicht und Ihrer Nierenfunktion ab. Ihr Arzt berechnet Ihre Körperoberfläche in Quadratmetern (m²) und legt die Dosis fest, die Sie bekommen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene (mit normaler Nierenfunktion) ist:

Tag 1: 1.000 mg/m²

Tag 2: 1.000 mg/m²

Tag 3: 500 mg/m²

Ihr Arzt kann Ihre Dosis reduzieren, wenn Sie Nierenprobleme haben.

Sie erhalten Savene durch Infusion in eine ihrer Venen. Die Infusion dauert 1-2 Stunden.

Häufigkeit der Anwendung

Sie erhalten Ihre Infusion einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Die erste Infusion wird so bald wie möglich und innerhalb der ersten 6 Stunden nach Extravasation eines Anthracyclin enthaltenden Arzneimittels gegeben. Die Savene-Infusionen werden an jedem Tag Ihrer Behandlung zur gleichen Tageszeit gegeben. Savene wird nicht erneut bei einer weiteren Anthracyclinbehandlung gegeben, es sei denn dass erneut eine Extravasation auftritt.

Wenn Sie mehr Savene als nötig erhalten

Falls Sie mehr Savene erhalten, als sie sollten, werden Sie mit besonderer Aufmerksamkeit auf Ihre Blutkörperchen, mögliche Anzeichen des Verdauungssystems, Hautreaktionen, oder Haarausfall genau überwacht.

Wenn Savene in Kontakt mit der Haut kommt, muss die betroffene Stelle sofort mit viel Wasser gespült werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein und erfordern eine sofortige medizinische Versorgung.

Während der Behandlung mit Savene wurden die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (Häufigkeit nicht bekannt):

- Allergische Reaktionen, mit Symptomen wie Juckreiz (Pruritus), Hautausschlag, Anschwellen von Gesicht/Rachen, keuchendem Atem, Atemnot oder Kurzatmigkeit, Bewusstseinsveränderungen, niedriger Blutdruck, plötzliche Ohnmacht.

Wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn bei Ihnen eines oder mehrere der obigen Symptome auftreten.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgelistet.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit
- Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen an der Injektionsstelle, gerötete, geschwollene oder schmerzhafte Haut oder Verhärtung der Haut an der Injektionsstelle)
- Abfall der Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen
- Infektion (nach einer Operation oder anderweitige Infektionen)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erbrechen
- Diarrhö
- Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit, plötzliche Ohnmacht
- Verminderte Sinnesempfindung (Sehen, Riechen, Hören, Tasten, Schmecken)
- Fieber
- Entzündung der Blutgefäße an der Applikationsstelle (Phlebitis)
- Entzündung eines dicht unter der Haut liegenden Blutgefäßes, oftmals zusammen mit einem kleinen Blutgerinnsel
- Blutgerinnsel in einer Vene, typischerweise am Arm oder Bein
- Entzündung im Mund
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- Juckreiz (Pruritus)
- Gewichtsverlust, Appetitverlust
- Muskelschmerzen, Tremor (unkontrollierte Muskelbewegungen)
- Vaginalblutung
- Atembeschwerden
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Schwellungen an Armen oder Beinen (Ödem)
- Wundkomplikationen
- Veränderte Leberfunktion (nachweisbar durch Labortests)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Savene aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton sowie der Durchstechflasche mit Pulver nach „Verwendbar bis“ und der Flasche mit Lösungsmittel nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflaschen mit Pulver und die Flaschen mit Lösungsmittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Savene enthält

- Der Wirkstoff ist Dexrazoxan. Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan als 589 mg Dexrazoxanhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Das Lösungsmittel, welches Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumacetat-Trihydrat, Natrium-D-gluconat, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke enthält.

Wie Savene aussieht und Inhalt des Notfall-Sets

Das Savene Notfall-Set besteht aus Savene-Pulver für ein Konzentrat (weißes bis cremefarbenes Pulver) und Savene-Lösungsmittel. Ein Notfall-Set beinhaltet 10 Durchstechflaschen Savene-Pulver und 3 Infusionsflaschen Savene-Lösungsmittel mit 3 Flaschenaufhängern.

Die Konzentration des Wirkstoffs nach der Rekonstitution mit 25 ml Lösungsmittel beträgt 20 mg Dexrazoxan/ml. Das Konzentrat sieht leicht gelb aus.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**Pharmazeutischer Unternehmer**

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Anweisungen für die Zubereitung von Savene 20 mg/ml Pulver und Lösungsmittel für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es ist wichtig, dass Sie dieses Verfahren vor der Zubereitung von Savene unbedingt vollständig durchlesen.

1. FORMULIERUNG

Savene wird wie folgt geliefert:

1. Savene-Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
2. Lösungsmittel für Savene

Savene-Pulver muss vor der Anwendung in 25 ml Savene-Lösungsmittel rekonstituiert und mit dem restlichen Lösungsmittel verdünnt werden.

2. EMPFEHLUNGEN FÜR DIE SICHERE HANDHABUNG

Savene ist ein krebsbekämpfender Wirkstoff. Die üblichen Verfahrensweisen zur angemessenen Handhabung und Entsorgung von krebsbekämpfenden Arzneimitteln müssen angewendet werden, und zwar:

- Das Personal muss hinsichtlich der Rekonstitution des Arzneimittels geschult werden.
- Schwangere müssen von Arbeiten ausgeschlossen werden, bei denen sie mit diesem Arzneimittel in Berührung kommen.
- Beim Umgang mit diesem Arzneimittel während der Rekonstitution müssen Schutzkleidung, einschließlich Schutzmaske, Schutzbrille und Handschuhe getragen werden.
- Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut oder den Augen müssen die betreffenden Stellen umgehend und gründlich mit reichlich Wasser gespült werden.

3. VORBEREITUNGEN FÜR DIE INTRAVENÖSE GABE

3.1 Rekonstitution von Savene-Pulver zur Herstellung eines Konzentrates

- 3.1.1 Entnehmen Sie mithilfe einer mit einer Nadel ausgestatteten Spritze aseptisch 25 ml aus der Infusionsflasche mit Savene-Lösungsmittel.
- 3.1.2 Injizieren Sie den gesamten Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche mit dem Savene-Pulver.
- 3.1.3 Ziehen Sie die Spritze mit der Nadel wieder heraus, und mischen Sie manuell, indem Sie die Flasche wiederholt umdrehen, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln Sie die Flasche nicht.
- 3.1.4 Lassen Sie die Durchstechflasche mit dem Konzentrat 5 Minuten lang bei Zimmertemperatur stehen, und prüfen Sie danach, ob die Lösung homogen und farblos ist. Das Konzentrat sieht leicht gelb aus.
Das Konzentrat enthält 20 mg Dexrazoxan pro ml und sollte nach Zubereitung umgehend mit dem restlichen Lösungsmittel verdünnt werden. Es enthält keine antibakteriellen Konservierungsmittel.
- 3.1.5 Bewahren Sie die angebrochene Flasche mit Lösungsmittel unter aseptischen Bedingungen auf, da sie zur weiteren Verdünnung des Konzentrats benötigt wird.

3.2 Verdünnung des Konzentrats

- 3.2.1 Es können bis zu 4 Durchstechflaschen mit Savene-Konzentrat nötig sein, um die notwendige Dosis für den Patienten zu erhalten. In Abhängigkeit von der in Milligramm angegebenen erforderlichen Dosis für den Patienten entnehmen Sie auf aseptische Weise das entsprechende Volumen an Konzentrat, welches 20 mg Dexrazoxan pro ml enthält, aus der entsprechenden

Anzahl von Durchstechflaschen mit Konzentrat. Verwenden Sie eine graduierte Spritze mit einer Nadel.

- 3.2.2 Injizieren Sie das erforderliche Volumen an Konzentrat in die angebrochene Infusionsflasche mit dem restlichen Lösungsmittel (siehe Schritt 3.1.5). Die Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
- 3.2.3 Mischen Sie den Inhalt der Infusionsflasche, indem Sie diese vorsichtig schütteln.
- 3.2.4 Savene muss aseptisch bei Zimmertemperatur und unter normalen Lichtverhältnissen als ein- bis zweistündige Infusion gegeben werden.
- 3.2.5 Wie bei allen parenteralen Produkten üblich, muss das Savene-Konzentrat und die Infusionslösung vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffteilchen und Verfärbungen kontrolliert werden. Lösungen, die einen Niederschlag enthalten, müssen entsorgt werden.

4. AUFBEWAHRUNG

4.1 Vor Rekonstitution und Verdünnung:

- Nicht über 25 °C lagern.
- Die Durchstechflaschen mit Pulver und die Flaschen mit Lösungsmittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

4.2 Vor Rekonstitution und Verdünnung:

- Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution und anschließender Verdünnung im Lösungsmittel wurde bei 2 bis 8 °C über 4 Stunden nachgewiesen.
- Um mögliche mikrobielle Verunreinigung zu vermeiden, sollte das Produkt sofort verwendet werden.
- Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, sollte es nicht mehr als 4 Stunden bei einer Temperatur von 2 bis 8 °C (im Kühlschrank) gelagert werden.

5. BESEITIGUNG

Sämtliche für die Zubereitung, Anwendung oder Reinigung verwendeten Artikel, einschließlich Handschuhe sowie flüssige Abfälle müssen entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt werden.