

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Savene 20 mg/ml prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg deksrazoksana (589 mg deksrazoksanklorida).
Nakon rekonstitucije s 25 ml otapala lijeka Savene, jedan ml sadrži 20 mg deksrazoksana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Boca s otapalom:

Kalij 98 mg/500 ml ili 5,0 mmol/l

Natrij 1,61 g/500 ml ili 140 mmol/l

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bočica s praškom:

Bijeli do bjelkasti liofilizat.

Boca s otapalom:

Bistra izotonična otopina (295 mOsm/l, pH približno 7,4).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Savene je indiciran u odraslih osoba za liječenje ekstrapazacije antraciklina.

4.2 Doziranje i način primjene

Savene se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u uporabi antitumorskih lijekova.

Doziranje

Lijek treba davati jednom dnevno, 3 uzastopna dana. Preporučena doza je:

Prvi dan: 1000 mg/m²

Drugi dan: 1000 mg/m²

Treći dan: 500 mg/m²

Prvu infuziju treba dati što je moguće prije, unutar prvih šest sati od nezgode.

Liječenje drugog i trećeg dana treba započeti u isti sat (+/- 3 sata) kao i prvi dan.

U bolesnika površine tijela veće od 2 m² jedna doza ne smije prekoračiti 2000 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min), potrebno je smanjiti dozu lijeka Savene za 50 % (vidjeti dio 4.4. i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Deksrazoksan nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i njegova se uporaba u takvih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nisu procijenjene sigurnost i djelotvornost u starijih osoba te se uporaba deksrazoksana ne preporučuje u takvih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Savene u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljeni i nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Naznačena doza mora biti primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 1-2 sata u veliku venu jednog od udova ili nekog drugog područja izuzev područja zahvaćenog ekstravazacijom. Postupci hlađenja, kao što su ledeni oblozi, moraju biti uklonjeni s tog područja barem 15 minuta prije primjene lijeka Savene kako biste omogućili dostatan protok krvi.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Žene u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Istovremeno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kontinuirano praćenje

Nakon liječenja treba redovito raditi lokalni pregled do izlječenja.

Ako postoji sumnja da je kroz isti intravenski pristup došlo do ekstravazacije drugih spojeva koji izazivaju mjehuriće, a ne antraciklina, primjerice, vinkristina, mitomicina i vinorelbina, Savene neće biti učinkovit u liječenju učinaka tih spojeva.

S obzirom da će se Savene davati bolesnicima koji primaju citotoksičnu terapiju antraciklinima, njegov će se citotoksični potencijal (osobito rezultirajući reverzibilnom hematološkom toksičnošću s najnižom vrijednosti 11.-12. dan) zbrojiti s onim od druge primijenjene kemoterapije. Zbog toga treba redovito kontrolirati hematološke parametre.

Praćenje funkcija jetre i bubrega

S obzirom da može doći do disfunkcije (porast transaminaza i bilirubina) jetre (osobito nakon doza većih od 1000 mg/m² deksrazoksana), preporuča se rutinski raditi testove jetrene funkcije prije svakog davanja deksrazoksana bolesnicima koji imaju poznati poremećaj funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

S obzirom da se zbog disfunkcije bubrega može smanjiti brzina eliminacije deksrazoksana, bolesnike koji već imaju oštećenu funkciju bubrega treba pratiti kako bi se uočili znakovi hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.2 za preporuke za doziranje u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <40 ml/min)).

Anafilaktička reakcija

U bolesnika liječenih deksrazoksanom i antraciklinima uočena je anafilaktička reakcija uključujući angioedem, reakcije na koži, bronhospazam, respiratorni distres, hipotenziju i gubitak svijesti (vidjeti dio 4.8). Prije primjene treba temeljito razmotriti povijest alergija na deksrazoksan (vidjeti dio 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Budući da deksrazoksan ima mutagenu aktivnost i da se upotrebljava s antraciklinima za koje se zna da imaju citotoksična, mutagena i embriotoksična svojstva, spolno aktivnim muškarcima i ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da ne začnu dijete / da ne zatrudne i da upotrebljavaju

učinkovite kontraceptivne mjere tijekom liječenja i do šest mjeseci nakon liječenja. Žene moraju odmah obavijestiti svojeg liječnika ako zatrudne (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Sadržaj kalija i natrija

Otapalo lijeka Savene sadrži 98 mg kalija po boci od 500 ml. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili u bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija. Treba pažljivo kontrolirati razinu kalija u plazmi u bolesnika s rizikom od razvoja hiperkalemije.

Otapalo lijeka Savene također sadrži 1,61 g natrija po boci od 500 ml, što odgovara 81 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna uporaba s:

cjepivom za žutu groznicu: rizik od smrtonosne generalizirane vakcinalne bolesti (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istovremena uporaba s:

- drugim živim oslabljenim cjevovima: rizik od sistemske, moguće smrtonosne bolesti. Ovaj rizik je povećan kod osoba koje su već imunosuprimirane zbog svoje osnovne bolesti ili istodobne kemoterapije. Upotrijebite inaktivno cjepivo u tim slučajevima (poliomijelitis)
- U bolesnika kojima se za liječenje ekstrapiracije antraciklina daje deksrazoksan, ne smije se upotrebljavati dimetilsulfoksid (DMSO) (vidjeti dio 5.3)
- Fenitoin: citotoksične tvari mogu smanjiti apsorpciju fenitoina što može dovesti do pogoršanja konvulzija. Deksraksan se ne preporučuje u kombinaciji s fenitoinom.

Pažljivo procijeniti istovremenu uporabu sa sljedećim:

ciklosporin, takrolimus: prekomjerna imunosupresija s rizikom od limfoproliferativne bolesti.

Interakcije koje su uobičajene za sve citotoksične lijekove:

- zbog povećanog rizika od tromboze u bolesnika oboljelih od malignih bolesti, česta je uporaba lijekova protiv zgrušavanja. Bolesnike koji primaju lijekove protiv zgrušavanja treba češće nadzirati jer citotoksične tvari mogu imati interakciju s oralnim antikoagulantima.
- Deksraksan može povećati toksičnost izazvanu ciklusom kemoterapije tijekom koje je došlo do neželjenosti, što zahtijeva pažljivo praćenje hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).

Interakcije specifične za deksrazoksan:

Kad je testiran uz pet glavnih izoenzima citokroma P450: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4, deksrazoksan nije inhibirao nijednog od njih.

Istodobna primjena doksorubicina (50 do 60 mg/m²) ili epirubicina (60 do 100 mg/m²) nije značajno utjecala na farmakokinetiku deksrazoksana. U ispitivanjima deksrazoksan nije utjecao na farmakokinetiku doksorubicina. Postoje ograničeni dokazi iz ispitivanja koji upućuju na to da se klirens epirubicina može povećati ako je deksrazoksan prethodno primijenjen, što se pojavilo pri visokim dozama epirubicina (120-135 mg/m²). Potrebno je napomenuti da je u ovim ispitivanjima deksrazoksan primijenjen prije primjene antraciklina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija kod muškaraca i žena

Budući da deksrazoksan ima mutageni aktivnost i da se upotrebljava s antraciklinima za koje se zna da imaju citotoksična, mutagena i embriotoksična svojstva, spolno aktivnim muškarcima i ženama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati da ne začnu dijete / da ne zatrudne i da upotrebljavaju učinkovite kontraceptivne mjere tijekom liječenja i do šest mjeseci nakon liječenja. Žene moraju odmah obavijestiti svojeg liječnika ako zatrudne (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Ne postoje podaci o korištenju deksrazoksana tijekom trudnoće. Deksraksan može izazvati oštećenja ploda ako se primjenjuje u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Deksraksan se ne smije davati trudnicama osim ako je jasno neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deksrazoksan u majčino mlijeko. Zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava u dojenih beba izloženih deksrazoksanu, tijekom liječenja lijekom Savene dojenje je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Dostupni su ograničeni podaci o plodnosti iz ispitivanja na životinjama, no nakon ponavljanih doza u štakora i kunića uočene su promjene na testisima (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kod nekoliko bolesnika uključenih u TT01 i TT02 ispitivanja lijeka Savene prijavljene su vrtoglavica, pospanost i sinkopa (vidjeti dio 4.8). Deksraksan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Brojna objavljena izvješća koja obuhvaćaju više od 1000 bolesnika pokazala su uniforman uzorak ovisnosti nuspojava o dozi. Najčešće nuspojave su mučnina/povraćanje, supresija koštane srži (neutropenija, trombocitopenija), reakcije na mjestu uboda injekcije, dijareja, stomatitis i porast jetrenih transaminaza (ALT/AST). Sve nuspojave su brzo reverzibilne.

Sljedeći podaci se temelje na dva klinička ispitivanja, TT01 i TT02, o primjeni lijeka Savene u bolesnika s ekstrapacijom koji već primaju kemoterapijske cikluse.

Nuspojave su bile tipične za standardnu kemoterapiju i deksrazoksan: mučnina/povraćanje u oko trećine bolesnika, neutropenija i trombocitopenija u oko polovine bolesnika te puno rjeđe povišena koncentracija jetrenih enzima (ALT/AST).

U nastavku su navedene nuspojave uočene u ta dva ispitivanja.

Incidencija nuspojava (MedDRA) u ispitivanjima TT01 i TT02 (n=80 bolesnika)

(Uočite da su brojevi za poremećaje krvožilnog i limfnog sustava opisani u posebnoj tablici laboratorijskih ispitivanja)

Zabilježene nuspojave su navedene prema sljedećoj učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Postoperativna infekcija
	Često	Infekcija Neutropenijska infekcija
Poremećaji imunološkog sustava	Nije poznato	Anafilaktičke reakcije
	Nije poznato	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica
		Gubitak osjeta
		Sinkopa
		Tremor

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Krvožilni poremećaji	Često	Flebitis
		Površinski tromboflebitis
		Venska tromboza uda
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja
		Upala pluća
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Povraćanje
		Dijareja
		Stomatitis
		Suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Alopecija
		Svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mijalgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Vaginalno krvarenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol na mjestu injiciranja
	Često	Pireksija
		Flebitis na mjestu injiciranja
		Eritem na mjestu injiciranja
		Umor
		Induracija na mjestu injiciranja
		Oteklina na mjestu injiciranja
		Periferni edem
		Pospanost
Pretrage	Često	Smanjena težina
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Komplikacija rane

Incidencija odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova u ispitivanjima TT01 i TT02 (n=80 bolesnika)

Laboratorijski testovi	Broj bolesnika s vrijednostima nakon početka ispitivanja	CTC stupanj 3-4	
		N	%
Hemoglobin	80	2	2,5 %
Leukociti	80	36	45,0 %
Neutrofili	78	36	46,2 %
Trombociti	80	17	21,3 %
Natrij (snižen)	79	5	6,3 %
Kalij (snižen)	79	2	2,5 %
Kalij (povišen)	79	0	0,0 %
Alkalna fosfataza	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 %
Ukupni kalcij (snižen)	28	2	7,1 %

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi predoziranja najčešće su leukopenija, trombocitopenija, mučnina, povraćanje, dijareja, reakcije na koži i alopecija. Liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: detoksikacijske tvari za antineoplastične tvari, ATK oznaka: V03AF02

Dva farmakodinamička svojstva deksrazoksana su opisana u literaturi:

1. prevencija kardiotsičnosti antraciklina i
2. antineoplastično djelovanje

Mehanizam djelovanja

Deksrazoksan ima dva glavna mehanizma djelovanja:

1. Kelacija željeza, posebno putem njegovog prstenasto otvorenog metabolita, tako smanjujući oksidativni stres ovisan o željezu koji dovodi do kardiotsičnosti uzrokovane antraciklinom.
2. Inhibicija topoizomerase II.

Nije poznato u kojoj mjeri svaki od ova dva mehanizma doprinosi preventivnom učinku na uništavanje tkiva nakon ektravazacije antraciklina.

Kao što je opisano u nekoliko ispitivanja, vjerojatno je kelirajuće svojstvo odgovorno za povećano izlučivanje željeza i cinka u urinu te za smanjenje serumske koncentracije kalcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički program za Savene (deksrazoksan) je uključivao dva otvorena ispitivanja jedne skupine u više centara.

Glavna svrha svakog ispitivanja je bila ispitati djelotvornost intravenski primijenjenog lijeka Savene u sprječavanju oštećenja tkiva pri slučajnoj ektravazaciji antraciklina, sprječavajući tako podvrgavanje bolesnika rutinskom kirurškoj eksciziji zahvaćenog tkiva.

Zbog male učestalosti navedenog stanja, za usporedbu su se mogli koristiti samo povijesni podaci (pokazujući stopu kirurških zahvata od 35-50%, u jednoj zemlji 100% slučajeva potvrđenih biopsijom).

U oba je ispitivanja režim doziranja bio isti. Liječenje lijekom Savene je moralo započeti unutar 6 sati od nezgode te je bilo ponovljeno nakon 24 i 48 sati. Prva i druga doza bile su 1000 mg/m² a treća je bila 500 mg/m².

Uvjet za uključanje u dio ispitivanja djelotvornosti bio je taj da je ektravazacija antraciklina bila dokazana fluorescentnom mikroskopijom na jednoj ili više biopsija.

U svrhu ispitivanja, u procjenu učinkovitosti nisu bili uključeni bolesnici s ektravazacijom iz katetera za centralni venski pristup (CVK).

Bolesnici s neutropenijom i trombocitopenijom stupnja > 1 prema uobičajenim kriterijima toksičnosti (CTC) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja.

U ispitivanje **TT01** uključena su 23 bolesnika koji su primili terapiju lijekom Savene. U osamnaest bolesnika su se mogle procijeniti djelotvornost i sigurnost, a u preostalih pet mogla se je procijeniti samo toksičnost. Nitko od bolesnika nije trebao kiruršku intervenciju.

U ispitivanje **TT02** uključeno je 57 bolesnika koji su primili prvu dozu lijeka Savene. U 36 bolesnika se je mogla procijeniti djelotvornost. Samo je jedan od 36 bolesnika trebao kiruršku intervenciju.

U oba ispitivanja svi su bolesnici primili antraciklin. Općenito uzevši, najčešći antraciklin koji su primili bio je epirubicin (56% bolesnika).

U oba ispitivanja, kod većine bolesnika (70,4%) liječenje deksrazoksanom spriječilo je razvoj nekroze, omogućilo nastavak planiranog liječenja raka te smanjilo pojavu sekvele (uočeno je samo nekoliko blagih dugotrajnih sekvela).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Savene se mora davati isključivo intravenski.

Distribucija

Bibliografski podaci pokazuju da kinetika deksrazoksana u serumu nakon intravenske primjene slijedi otvoreni model s dva odjeljka neovisan o rasporedu i dozi. Pravidni volumeni distribucije su 0,13-1,3 l/kg (medijan 0,49 l/kg). Volumen distribucije neovisan je o dozi. Površine ispod krivulje (AUC) bile su proporcionalne dozi. Distribucija u tkivu je brza, s najvišim razinama nepromijenjenog ishodišnog spoja i hidroliziranog produkta koji se pojavljuju u jetri i bubrezima. Oko 2% deksrazoksana veže se na proteine.

Biotransformacija

Deksrazoksan najprije prolazi unutarstaničnu hidrolizu do svoja dva jednoprstenasta otvorena intermedijarna spoja (B i C) te potom do otvorenog dvoprstenastog oblika (ADR-925) čija je struktura slična EDTA-i te je snažni kelator željeza i dvovalentnih kationa kao što su ioni kalcija.

Eliminacija

Deksrazoksan pokazuje bifazičnu kinetiku eliminacije. Početno poluvrijeme eliminacije (alfa) iznosi 0,18-1 h (medijan 0,34 h), a završno poluvrijeme eliminacije 1,9-9,1 h (medijan 2,8 h). Ukupni postotak urinarnog povrata nepromijenjenog deksrazoksana je 34-60%. Sistemski klirens je neovisan o dozi. Farmakokinetika metabolita je izvedena iz jednog ispitivanja na pet bolesnika. Srednje poluvrijeme eliminacije otvorenog jednoprstenastog metabolita B iznosi 0,9-3,9 h (n=5), a metabolita C 0,5-0,8 h (n=3). Poluvrijeme eliminacije otvorenog dvoprstenastog metabolita ADR-925 nije navedeno u literaturi. Zabilježeno je da se ADR-925 povećava trostruko unutar 15 minuta nakon infuzije od 1500 mg/m² i 4 sata ostaje relativno nepromijenjen na platou te se zatim u 24 sata smanji na pola.

In-vitro ispitivanja deksrazoksana na ljudskim mikrosomima su pokazala njegovu visoku stabilnost što ukazuje na to da je mala vjerojatnost da se glavni metabolizam odvija putem citokroma P450.

Nema dovoljno dostupnih podataka temeljem kojih bi se utvrdili unutarnji farmakokinetički faktori kao što su starosna dob, spol, rasa i težina. Inter- i intraindividualne farmakokinetičke varijabilnosti nisu sustavno ispitivane. Temeljeno na ograničenom broju bolesnika, interindividualna varijabilnost izračunata kao koeficijent varijacije (CV %) procijenjena je na otprilike 30% glavnih farmakokinetičkih parametara.

Oštećenje funkcije bubrega

U usporedbi s normalnim ispitanicima (klirens kreatinina (CLCR) >80 ml/min), izlaganje je bilo dvostruko veće u ispitanika s umjerenim (CLCR od 30 do 50 ml/min) do teškim (CLCR <30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Modeliranje pokazuje da bi se istovjetna izloženost (AUC_{0-inf}) mogla postići kad bi se doziranje kod ispitanika s CLCR-om manjim od 40 ml/min smanjilo za 50 % u odnosu na kontrolne ispitanike (CLCR >80 ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika u bolesnika s ekstravazacijama

Kliničko ispitivanje TT04 provedeno je na šest bolesnika koje su primale terapiju kod ekstravazacije antraciklina. Cilj je bio pregledati farmakokinetiku trodnevnog režima doziranja deksrazoksana i njegovu djelotvornost u bolesnika kod ekstravazacije antraciklina. Sistemski klirens bio je sličan između prvog dana ($9,9 \text{ l/h} \pm 3,1$) i drugog dana ($11,1 \text{ l/h} \pm 4,5$) i nije se razlikovao od onih navedenih u literaturi. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže deksrazoksana bio je $30,5 \text{ l} \pm 11,1$ za prvi dan te $35,8 \text{ l} \pm 19,7$ za drugi dan. Terminalno poluvrijeme eliminacije bilo je dosljedno od prvog do trećeg dana (2,1 – 2,2 h). Srednje vrijednosti za AUC_{0-24} za prvi dan i drugi dan bile su usporedive jedna s drugom, a $AUC_{0-\text{last}}$ trećeg dana bio je približno upola manji nego prva dva dana, što ukazuje na to da farmakokinetike deksrazoksana ovise o dozi. Ukupni rasponi i srednja vrijednost za AUC_{0-24} tijekom dana bili su vrlo slični. Ne čini se da je došlo do značajnog nakupljanja deksrazoksana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponavljanih doza s deksrazoksanom pokazala su da su glavni ciljni organi bila tkiva čije se stanice brzo dijele: koštana srž, limfatično tkivo, testisi i probavni trakt. Zbog toga je česta mijelosupresija. Vidljivi učinci bili su veći pri kroničnoj nego akutnoj primjeni. Toksičnost u kombinaciji s doksorubicinom bila je aditivna, a ne sinergistička.

Deksrazoksan pokazuje mutagenu aktivnost. Karcinogeni potencijal deksrazoksana nije istražen. Međutim, zabilježeno je da je razoksan (racemična smjesa deksrazoksana i levrazoksana) povezan s razvojem zloćudnih tumora u miševa (limfatičke neoplazme) i štakora (karcinomi maternice) nakon dulje primjene. Oba ova učinka očekivana su za ovu skupinu spojeva.

Dostupni su ograničeni podaci o plodnosti iz ispitivanja na životinjama, no nakon ponavljanih doza u štakora i kunića uočene su promjene na testisima.

Srodni razoksan pokazao se embriotoksičan u miševa, štakora i zečeva te teratogen u štakora i miševa.

Kad se miševa s eksperimentalnom ekstravazacijom daunorubicina sistemski liječilo deksrazoksanom u kombinaciji s lokalnom primjenom DMSO-a na područje kože zahvaćeno daunorubicinom, kod 67% miševa pojavile su se male rane na koži, dok se kod druge grupe miševa, gdje je primijenjen samo deksrazoksan, u potpunosti spriječeno pojavljivanje nekroze izazvane daunorubicinom. U bolesnika kojima se za liječenje ekstravazacije antraciklina daje deksrazoksan, ne smije se upotrebljavati dimetilsulfoksid (DMSO).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bočica s praškom

nema

Boca s otapalom

natrijev klorid

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

natrijev acetat trihidrat

natrijev glukonat

natrijev hidroksid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prašak i otapalo:
3 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je tijekom 4 sata ako se čuva na temperaturi od 2 do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulje od 4 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Bočice i boce čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak Savene:

Bočica volumena 36 ml, jantarne boje, od stakla tipa I s čepom napravljenim od klorobutilne gume i zatvaračem koji se odvrće.

Otapalo lijeka Savene:

500 ml otopine u staklenim bocama tipa I (Ph.Eur.).

Veličina pakiranja:

Savene je dostupan kao set za hitne slučajeve koji sadrži 10 bočica praška Savene i 3 boce otapala lijeka Savene koji se isporučuje s tri vješalice za boce.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije infuzije, prašak Savene mora se rekonstituirati s 25 ml otapala lijeka Savene kako bi se dobila koncentracija od 20 mg deksrazoksana po ml. Koncentrat je žućkast. Nakon toga koncentrat treba dodatno razrijediti u preostalom otapalu lijeka Savene.

Morate biti oprezni prilikom rekonstitucije i razrjeđivanja te trebate primjenjivati uobičajene postupke za ispravno rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudne radnice ne smiju rukovati pripravkom. Preporučuje se upotreba rukavica i ostale zaštitne odjeće za sprječavanje kontakta s kožom. Nakon kontakta s deksrazoksanom prijavljene su reakcije na koži. Ako prašak ili otopina dođu u kontakt s kožom ili sluznicom, isperite ih odmah i temeljito s vodom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/350/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. srpnja 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA SETA (1 SET SADRŽI 10 BOČICA PRAŠKA I 3 BOCE OTAPALA)

1. NAZIV LIJEKA

Savene 20 mg/ml prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju deksrazoksan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 500 mg deksrazoksana (589 mg deksrazoksanklorida). Nakon rekonstitucije s 25 ml otapala lijeka Savene, 1 ml koncentrata sadrži 20 mg deksrazoksana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari kod praška Savene:

nema

Pomoćne tvari kod otapala lijeka Savene:

natrijev klorid

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

natrijev acetat trihidrat

natrijev glukonat

natrijev hidroksid

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica s 500 mg deksrazoksana
3 boce s 500 ml otapala i 3 vješalice za boce

Set za hitne slučajeve za liječenje ekstravazacije antraciklina

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Mora se primjenjivati uz nadzor liječnika s iskustvom u uporabi citotoksičnih lijekova.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte na temperaturi ispod 25 °C.

Koncentrat i razrijeđena otopina mogu se čuvati 4 sata na temperaturi od 2 do 8 °C.

Bočice i boce čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sadrži citotoksične tvari.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/350/001

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Savene 20 mg/ml prašak za koncentrat
deksrazoksan
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 mg deksrazoksana

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA OTAPALA

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za lijek Savene

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

500 ml otapala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja koncentrata.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži citotoksične tvari nakon razrjeđivanja koncentrata.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Mora se upotrijebiti unutar 4 sata nakon razrjeđivanja, kada se čuva pri temperaturi od 2 do 8 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/350/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Savene 20 mg/ml prašak i otopalo za koncentrat za otopinu za infuziju deksrazoksan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Savene i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Savene
3. Kako primjenjivati Savene
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Savene
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Savene i za što se koristi

Savene sadrži djelatnu tvar deksrazoksan koja djeluje kao protulijek za antikancerogene lijekove antracikline.

Većina lijekova protiv raka daje se intravenski (u venu). Povremeno može doći do nezgode te se lijek primijeni izvan vene u okolno tkivo ili curi iz vene u okolno tkivo. Taj se događaj naziva ekstravazacija. To je ozbiljna komplikacija jer može izazvati teško oštećenje tkiva.

Savene se koristi za liječenje ekstravazacije antraciklina u odraslih. Može smanjiti oštećenje tkiva koje uzrokuje ekstravazacija antraciklina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Savene

Nemojte uzimati Savene:

- ako ste alergični na deksrazoksan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako planirate ostati trudni i ne primjenjujete odgovarajuće kontraceptivne mjere
- ako dojite
- ako ste primili cjepivo protiv žute groznice.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Savene:

- Savene Vam se treba dati samo ako ste imali ekstravazaciju povezanu s terapijom koja sadrži antraciklin.
- Tijekom liječenja lijekom Savene područje gdje se pojavila ekstravazacija redovito će se pregledavati i redovito ćete raditi krvne pretrage radi provjere krvnih stanica.
- Ako imate problema s jetrom, liječnik će pratiti Vašu funkciju jetre tijekom liječenja.
- Ako imate problema s bubrezima, Vaš će liječnik pratiti znakove promjena krvnih stanica.

Djeca i adolescenti

Savene se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina.

Drugi lijekovi i Savene

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili biste mogli uzeti bilo koji od sljedećih lijekova:

- Cjepiva: ne smijete koristiti Savene ako ćete primiti cjepivo protiv žute groznice i ne preporučuje se koristiti Savene ako ćete primiti cjepivo koje sadrži žive virusne čestice.
- Lijek DMSO (to je krema za liječenje nekih kožnih bolesti)
- Fenitoin (terapija protiv napadaja) (Savene može smanjiti djelotvornost ovog lijeka).
- Antikoagulanse (lijekove koji razrjeđuju krv) (možda ćete morati češće obavljati pretrage krvi).
- Ciklosporin ili takrolimus (oba lijeka oslabljuju imunološki sustav tijela te se koriste za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja).
- Mijelosupresivne lijekove (smanjuju proizvodnju crvenih, bijelih ili koagulacijskih krvnih stanica).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Savene se ne smije primijeniti ako ste trudni.

Ne smijete dojit dok se liječite lijekom Savene.

Ako ste spolno aktivni, savjetuje Vam se primjena učinkovite kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća tijekom liječenja i šest mjeseci nakon liječenja, bez obzira na to jeste li muškarac ili žena (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Savene“).

Postoje ograničene informacije o učinku lijeka Savene na plodnost: u slučaju zabrinutosti obratite se liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Omaglica, umor i iznenadna nesvjestica uočeni su u nekoliko bolesnika liječenih lijekom Savene.

Smatra se da terapija ima ograničeni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Savene sadrži kalij i natrij

Otapalo lijeka Savene sadrži 98 mg kalija u svakoj boci od 500 ml, koji može biti štetan za bolesnike na prehrani s ograničenjem unosa kalija ili koji imaju problema s bubrezima. Ako kod Vas postoji rizik od visoke razine kalija u krvi, Vaš liječnik će to nadzirati.

Otapalo lijeka Savene također sadrži 1,61 g natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u svakoj boci od 500 ml. To odgovara 81 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Savene

Savene će Vam biti dan pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju raka.

Preporučena doza

Doza ovisi o Vašoj visini, težini i funkciji bubrega. Liječnik će izračunati Vašu površinu tijela u četvornim metrima (m²) kako bi odredio dozu koju trebate primati. Preporučena doza za odrasle (s normalnom funkcijom bubrega) je:

Prvi dan: 1000 mg/m²

Drugi dan: 1000 mg/m²

Treći dan: 500 mg/m²

Liječnik Vam može smanjiti dozu ako imate problema s bubrezima.

Savene će Vam biti dan infuzijom u jednu od vena. Infuzija će trajati 1-2 sata.

Učestalost primjene

Infuziju ćete primati jednom dnevno, 3 uzastopna dana. Prva infuzija će biti dana što je moguće prije i unutar prvih šest sati nakon ekstrapozicije lijeka antraciklina. Infuzija lijeka Savene bit će dana u isto vrijeme svaki dan Vašeg liječenja.

Savene se neće ponovno davati prilikom Vašeg sljedećeg ciklusa antraciklina, osim ako ponovno dođe do ekstrapozicije.

Ako primite više lijeka Savene nego što ste trebali

Ako primite više lijeka Savene nego što trebate, bit ćete pod stalnim nadzorom posebno prateći Vaše krvne stanice, moguće probavne znakove, kožne reakcije i gubitak kose.

Ako Savene dođe u kontakt s kožom, obuhvaćeno područje odmah treba temeljito isprati vodom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne i zahtijevaju trenutnu medicinsku pažnju.

Sljedeće ozbiljne nuspojave prijavljene su u bolesnika tijekom liječenja lijekom Savene (učestalost nije poznata):

- Alergijske reakcije čiji simptomi mogu biti svrbež, osip, oticanje lica/grla, piskanje pri disanju, nedostatak zraka ili teškoće s disanjem, promjene u razini svijesti, nizak krvni tlak, nagla nesvjestica

Ako imate bilo koji od gore navedenih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć.

Druge moguće nuspojave navedene su u nastavku:

Vrlo česte: mogu se pojaviti u više od 1 korisnika na njih 10

- Mučnina
- Reakcije na mjestu primjene injekcije (bol na tom mjestu, crvenilo kože, otečena ili bolna koža na tom mjestu ili otvrdnjavanje kože na tom mjestu)
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica i trombocita
- Infekcija (nakon operacije ili druge infekcije)

Česte: mogu se pojaviti u do 1 korisnika na njih 10

- Povraćanje
- Proljev
- Osjećaj umora, osjećaj pospanosti, osjećaj vrtoglavice, nagla nesvjestica
- Slabljenje bilo kojeg osjeta (vid, njuh, sluh, dodir, okus)
- Vrućica
- Upala krvne žile u koju je ubrizgan lijek (flebitis)
- Upala krvne žile odmah ispod kože, često uz mali krvni ugrušak
- Krvni ugrušak u veni, obično u ruci ili nozi
- Upala u ustima
- Suha usta
- Gubitak kose
- Svrbež
- Gubitak težine, gubitak apetita
- Bol u mišićima, tremor (nekontrolirani pokreti mišića)
- Vaginalno krvarenje
- Otežano disanje
- Upala pluća (plućna infekcija)
- Oticanje ruku i nogu (edem)
- Komplikacije s ranama
- Promjene u funkciji jetre (mogu se vidjeti u nalazima pretraga)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Savene

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, naljepnici bočice s praškom i naljepnici boce s otapalom iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte na temperaturi ispod 25 °C.

Bočice s praškom i boce s otapalom čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Savene sadrži

- Djelatna tvar je deksrazoksan. Jedna bočica sadrži 500 mg deksrazoksana u obliku 589 mg deksrazoksanklorida.
- Drugi sastojci su: Otapalo koje sadrži natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, natrijev acetat trihidrat, natrijev glukonat, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

Kako Savene izgleda i sadržaj seta za hitne slučajeve

Set lijeka Savene sadrži Savene prašak za koncentrat (bijeli do bjelkasti prah) i otapalo lijeka Savene. Set za hitne slučajeve sadrži 10 bočica praška Savene i 3 boce otapala lijeka Savene isporučene s tri vješalice za boce.

Koncentracija deksrazoksana nakon pripreme s 25 ml otapala lijeka Savene je 20 mg/ml. Koncentrat je žućkast.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.

Upute za pripremu za uporabu Savene 20 mg/ml praška i otapala za koncentrat za otopinu za infuziju

Važno je pročitati sav sadržaj ovog postupka prije pripremanja lijeka Savene.

1. FORMULACIJA

Savene se isporučuje kao:

1. Savene prašak za koncentrat
2. otapalo za lijek Savene

Prašak Savene mora se rekonstituirati u 25 ml otapala lijeka Savene radi dobivanja koncentrata koji se mora dodatno razrijediti u preostalom otapalu lijeka Savene prije primjene.

2. PREPORUKA ZA SIGURNO RUKOVANJE

Savene je sredstvo protiv raka te je potrebno primijeniti uobičajene postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje lijekova protiv raka:

- osoblje treba proći obuku za rekonstituciju lijeka
- trudne radnice ne smiju rukovati ovim lijekom
- osoblje koje rukuje ovim lijekom tijekom rekonstitucije treba nositi zaštitnu odjeću, uključujući masku, naočale i rukavice
- u slučaju nehotičnog kontakta s kožom ili očima, potrebno ih je odmah i temeljito isprati obilnim količinama vode

3. PRIPREMANJE ZA INTRAVENSKU PRIMJENU

3.1 Rekonstitucija praška Savene za pripremu koncentrata

- 3.1.1 Koristeći štrcaljku s iglom, aseptički izvucite 25 ml iz boce otapala lijeka Savene.
- 3.1.2 Ubrizgajte sav sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom Savene.
- 3.1.3 Uklonite štrcaljku i iglu te ručno izmiješajte višekratnim mijenjanjem smjera dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti.
- 3.1.4 Ostavite koncentrat u bočici 5 minuta pri sobnoj temperaturi i provjerite je li otopina homogena i bistra. Koncentrat je žućkast.
Koncentrat sadrži 20 mg deksrazoksana po ml i treba ga odmah dodatno razrijediti. Ne sadrži antibakterijske konzervanse.
- 3.1.5 Otvorenu bocu s otapalom pohranite u aseptičkim uvjetima jer je potrebna za razrjeđivanje koncentrata.

3.2 Razrjeđivanje koncentrata

- 3.2.1 Kako bi se dobila doza potrebna za bolesnika, može biti nužno upotrijebiti do četiri bočice s koncentratom lijeka Savene. Ovisno o potrebnoj dozi za bolesnika izraženoj u mg, aseptički izvucite odgovarajući volumen s 20 mg deksrazoksana po ml iz odgovarajućeg broja bočica s koncentratom. Upotrijebite štrcaljku s oznakama volumena na kojoj je igla.
- 3.2.2 Ubrizgajte odgovarajući volumen natrag u otvorenu bocu otapala lijeka Savene (vidjeti stavku 3.1.5). Otopina se ne smije miješati s drugim lijekovima.
- 3.2.3 Miješajte otopinu laganim miješanjem boce infuzije.
- 3.2.4 Savene treba primijeniti aseptički kao infuziju koja traje 1-2 sata pri sobnoj temperaturi uz uobičajene uvjete osvjetljenja.
- 3.2.5 Kao i kod svih parenteralnih lijekova, prije primjene potrebno je vizualno provjeriti ima li u koncentratu lijeka Savene i otopini infuzije čestica i je li došlo do promjene boje. Otopine s talogom treba baciti.

4. ČUVANJE

4.1 Prije rekonstitucije i razrjeđivanja:

- Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
- Bočice s praškom i boce otapala držati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

4.2 Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja:

- Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi nakon rekonstitucije i naknadnog razrjeđivanja u otapalu dokazana je tijekom 4 sata ako se čuva na temperaturi od 2 do 8 °C.
- Kako bi se izbjegla potencijalna kontaminacija lijeka mikrobima, lijek treba odmah upotrijebiti.
- Ako se lijek ne upotrijebi odmah, treba ga čuvati pri temperaturi od 2 do 8 °C (u hladnjaku) najdulje 4 sata.

5. ZBRINJAVANJE

Sav pribor za pripremu, primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, kao i tekući otpad treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.