

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Savene 20 mg/ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di dexrazoxano (589 mg di dexrazoxano cloridrato).
Ogni ml del prodotto contiene 20 mg di dexrazoxano, previa ricostituzione con 25 ml del solvente di Savene.

Eccipienti con azione o effetto noti:

Flacone con il solvente:

Potassio 98 mg/500 ml o 5,0 mmol/l

Sodio 1,61 g/500 ml o 140 mmol/l

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Flaconcino con la polvere:

Polvere liofilizzata di colore tra bianco e biancastro.

Flacone con il solvente:

Soluzione isotonica limpida (295 mOsm/l, pH circa 7,4).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Savene è indicato per il trattamento dello stravasato di antraciclina negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Savene deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nell'impiego di medicinali contro il cancro.

Posologia

Il trattamento deve essere somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi. La dose raccomandata è:

Giorno 1: 1.000 mg/m²

Giorno 2: 1.000 mg/m²

Giorno 3: 500 mg/m²

La prima infusione deve iniziare il prima possibile e, in ogni caso, entro le prime sei ore dall'evento. Il trattamento del Giorno 2 e del Giorno 3 deve iniziare alla stessa ora del Giorno 1 (+/- 3 ore).

Per i pazienti con una superficie corporea superiore a 2 m², la singola dose non deve superare i 2.000 mg.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (clearance della creatinina < 40 ml/min), la dose di Savene deve essere ridotta del 50% (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non c'è esperienza sull'uso di Dexrazoxano nei pazienti con funzione epatica ridotta e il suo impiego in questi pazienti va evitato (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

La sicurezza e l'efficacia del farmaco non sono state studiate negli anziani e l'uso del dexrazoxano in questi pazienti va evitato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Savene nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso, dopo ricostituzione e diluizione.

Per le istruzioni su ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

La dose indicata deve essere somministrata sotto forma di infusione endovenosa nel corso di 1 o 2 ore in una grande vena di un arto o di un'area diverso (a) da quello (a) interessato (a) dallo stravasato.

Misure di raffreddamento, come ad es., impacchi di ghiaccio, devono essere rimosse dalla zona d'interesse almeno 15 minuti prima della somministrazione di Savene per consentire una circolazione sanguigna sufficiente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).
- Vaccinazione concomitante con vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio continuo

La sede d'interesse va esaminata regolarmente dopo il trattamento, fino a risoluzione dell'evento.

In caso di sospetto stravasato di composti vescicanti diversi dalle antracicline attraverso lo stesso accesso endovenoso, ad es., vincristina, mitomicina e vinorelbina, Savene non avrebbe alcuna efficacia sugli effetti scatenati da tali composti.

Poiché Savene deve essere somministrato a pazienti sottoposti a terapia citotossica con antracicline, il suo potenziale citotossico (che provoca in particolare una tossicità ematologica reversibile con il punto più basso ai giorni 11-12), si aggiungerà quindi a quello dell'altra chemioterapia somministrata. È necessario, quindi, sottoporre il paziente a regolare monitoraggio ematologico.

Monitoraggio della funzione epatica e renale.

Dal momento che si può manifestare una disfunzione epatica (aumento di transaminasi e bilirubina, specialmente dopo dosi di dexrazoxano superiori a 1.000 mg/m²), si raccomanda di effettuare analisi di routine della funzione epatica prima di ogni somministrazione di dexrazoxano, nei pazienti con disturbi accertati della funzione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Dal momento che la disfunzione renale può ridurre la velocità di eliminazione del dexrazoxano, i pazienti con funzione renale compromessa, devono essere tenuti sotto controllo per monitorare eventuali segni di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni relative al dosaggio nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (clearance della creatinina < 40 ml/min).

Reazione anafilattica

Reazioni anafilattiche comprese angioedema, reazioni cutanee, broncospasmo, sofferenza respiratoria, ipotensione e perdita di coscienza, sono state osservate in pazienti trattati con dexrazoxano e antracicline (vedere paragrafo 4.8). Un'eventuale storia pregressa di allergia al dexrazoxano deve essere accuratamente considerata prima della somministrazione (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Dal momento che Dexrazoxano possiede una certa attività mutagena e viene utilizzato insieme con antracicline di cui sono note proprietà citotossiche, mutagene ed embriotossiche, è necessario informare sia gli uomini che le donne sessualmente attivi/e di non generare figli/intraprendere una gravidanza e di utilizzare misure contraccettive efficaci durante la terapia e fino a sei mesi dopo il trattamento. Le donne devono informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Contenuto di sodio e di potassio

Il solvente di Savene contiene 98 mg di potassio per flacone da 500 ml. Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti con funzione renale ridotta o pazienti che seguono una dieta controllata a basso contenuto di potassio. La concentrazione plasmatica di potassio deve essere strettamente monitorata nei pazienti a rischio di iperpotassiemia.

Il solvente di Savene contiene anche 1,61 g di sodio per flacone da 500 ml, equivalenti all'81% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS per un adulto, pari a 2 g.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Impiego contemporaneo controindicato:

Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia vaccinica generalizzata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.3).

Impiego contemporaneo da evitare:

- Altri vaccini vivi attenuati: rischio di malattia sistemica, potenzialmente fatale. Il rischio è più alto nei pazienti già immunocompromessi a causa della malattia di base o di contemporanea chemioterapia. Usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite).
- Il dimetilsolfossido (DMSO) non deve essere usato nei pazienti cui viene somministrato dexrazoxano per il trattamento dello stravasamento indotto dalle antracicline (vedere paragrafo 5.3)
- Fenitoina: gli agenti citotossici possono ridurre l'assorbimento della fenitoina con conseguente esacerbazione delle convulsioni. La combinazione di Dexrazoxano con fenitoina va evitata.

Impiego contemporaneo da valutare attentamente:

ciclosporina, tacrolimus: eccessiva immunosoppressione con rischio di malattia linfoproliferativa.

Interazioni comuni a tutti i citotossici:

- Visto l'aumento del rischio di trombosi nei pazienti con malattie maligne, l'impiego di trattamenti anticoagulanti è frequente. I pazienti trattati con anticoagulanti devono essere monitorati più spesso, poiché gli agenti citotossici possono interferire con gli anticoagulanti orali.
- Dexrazoxano può potenziare la tossicità indotta dal ciclo di chemioterapia durante il quale si è manifestato l'evento e richiedere un attento monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.4).

Interazione specifica del dexrazoxano:

Durante le analisi condotte su cinque isoenzimi principali del citocromo P450: CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, nessuno di questi è stato inibito dal dexrazoxano.

La somministrazione contemporanea di doxorubicina (da 50 a 60 mg/m²) o di epirubicina (da 60 a 100 mg/m²), non ha influenzato significativamente la farmacocinetica di dexrazoxano. Negli studi, dexrazoxano non ha influenzato la farmacocinetica di doxorubicina. Da studi sono emerse limitate evidenze che suggeriscono che la clearance di epirubicina può essere aumentata quando viene

somministrato prima dexrazoxano; ciò si è verificato ad alte dosi di epirubicina (120-135 mg/m²). Si noti che in questi studi dexrazoxano veniva somministrato prima dell'antraciclina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Dal momento che Dexrazoxano possiede una certa attività mutagena e viene utilizzato insieme con antracicline di cui sono note proprietà citotossiche, mutagene ed embriotossiche, è necessario informare sia gli uomini che le donne sessualmente attivi/e di non generare figli/intraprendere una gravidanza e di utilizzare misure contraccettive efficaci durante la terapia e fino a sei mesi dopo il trattamento. Le donne devono informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso del dexrazoxano in donne in gravidanza. Dexrazoxano può avere effetti dannosi sul feto se somministrato a donne in gravidanza. Negli studi sugli animali è stata osservata una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dexrazoxano non deve essere somministrato a donne in gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se il dexrazoxano venga escreto nel latte umano. A causa del potenziale rischio di reazioni avverse gravi nei bambini esposti al dexrazoxano a seguito di allattamento con latte materno, l'allattamento con latte materno durante la terapia con Savene è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli studi disponibili sugli animali mostrano dati limitati sulla fertilità, tuttavia in ratti e conigli sono stati osservati cambiamenti a livello testicolare in seguito a somministrazioni ripetute (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Capogiri, sonnolenza e sincope, sono state osservate in pochi pazienti studi negli studi condotti su Savene TT01 e TT02 (vedere paragrafo 4.8). Dexrazoxano ha un'influenza limitata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Una serie di "reports" pubblicati, condotti su oltre 1.000 pazienti, ha mostrato un profilo uniforme di reazioni avverse dipendenti dal dosaggio. Le reazioni avverse più comuni sono nausea/vomito, soppressione midollare (neutropenia, trombocitopenia), reazioni al sito di iniezione, diarrea, stomatite e aumento delle transaminasi epatiche (ALT/AST). Tutte le reazioni avverse osservate erano rapidamente reversibili.

Le informazioni che seguono si basano su due studi clinici, TT01 e TT02, condotti su Savene somministrato ai pazienti con stravasato, già sottoposti a cicli di agenti chemioterapici.

Le reazioni avverse erano quelle generalmente osservate con la chemioterapia standard e anche con dexrazoxano: nausea/vomito in circa un terzo dei pazienti, neutropenia e trombocitopenia in circa la metà dei pazienti, più raramente aumento della concentrazione degli enzimi epatici (ALT/AST). Le reazioni avverse osservate nei due studi sono elencate di seguito.

Incidenza delle reazioni avverse (MedDRA) negli studi TT01 e TT02 (Numero di pazienti = 80)

(Nota: i valori relativi alle Alterazioni ematiche del sistema linfatico sono descritti in una tabella a parte relativa agli esami ematologici)

Le reazioni avverse riportate sono elencate in base alla seguente frequenza:

Molto comuni ($\geq 1/10$)
 Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)
 Non comuni ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$)
 Rari ($\geq 1/10,000$ e $< 1/1,000$)
 Molto rari ($< 1/10,000$)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRa	Frequenza	Reazioni avverse	
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezione post-operatoria	
	Comune	Infezione Infezione neutropenica	
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattiche	
	Non nota	Ipersensibilità	
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto	
Disturbi del sistema nervoso	Comune	Capogiro	
		Deficit sensoriale	
		Sincope	
		Tremore	
Patologie vascolari	Comune	Flebite	
		Tromboflebite superficiale	
		Trombosi venosa di un arto	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea	
		Polmonite	
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea	
	Comune	Vomito	
		Diarrea	
		Stomatite	
		Bocca secca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia	
		Prurito	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Emorragia vaginale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione	
		Comune	Piressia
		Flebite in sede di iniezione	
		Eritema in sede di iniezione	
		Stanchezza	
		Indurimento in sede di iniezione	
		Tumefazione in sede di iniezione	
		Edema periferico	
		Sonnolenza	
		Esami diagnostici	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Complicazioni di ferita	

Incidenza di anomalie dei valori ematologici negli studi TT01 e TT02 (Numero di pazienti = 80)

Analisi di laboratorio	N° di pazienti con valori al di sopra di quelli basali	Grado CTC 3-4	
		N	%
Emoglobina	80	2	2,5%
Conta leucocitaria (WBC)	80	36	45,0%
Neutrofilo	78	36	46,2%
Piastrine	80	17	21,3%
Sodio (Ipo)	79	5	6,3%
Potassio (Ipo)	79	2	2,5%
Potassio (Iper)	79	0	0,0%
Fosfatasi alcalina	77	0	0,0%
Bilirubina	77	1	1,3%
AST	57	2	3,5%
ALT	71	3	3,9%
Creatinina	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Calcio totale (Ipo)	28	2	7,1%

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I segni e i sintomi di un sovradosaggio comprendono in genere leucopenia, trombocitopenia, nausea, vomito, diarrea, reazioni cutanee e alopecia. Il trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti antineoplastici, codice ATC: V03AF02

Due proprietà farmacodinamiche del dexrazoxano sono descritte in letteratura:

1. Prevenzione della cardiotoxicità da antracicline e
2. Azione antineoplastica

Meccanismo d'azione

Il dexrazoxano ha due principali meccanismi d'azione:

1. La chelazione del ferro, specialmente attraverso il suo metabolita ad anello aperto, riduce lo stress ossidativo ferro-dipendente che causa la cardiotoxicità indotta dalle antracicline.
2. Inibizione della topoisomerasi II.

Non è noto in che misura ciascuno di questi meccanismi contribuisca all'effetto preventivo sulla distruzione tissutale, conseguente allo stravasamento di antracicline.

La proprietà chelante è probabilmente anche responsabile di un aumento dell'escrezione urinaria di ferro e zinco e, come descritto da alcuni studi, di una riduzione della concentrazione sierica di calcio.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma clinico di Savene (dexrazoxano) comprendeva due studi multicentrici, in aperto, a braccio singolo.

L'obiettivo generale di ciascuno studio era quello di investigare il profilo di efficacia di Savene somministrato per via endovenosa, nella prevenzione del danno tissutale dovuto a stravasamento accidentale di antraciclina evitando, di conseguenza, di sottoporre i pazienti alla consueta procedura di escissione chirurgica del tessuto interessato.

Vista la rarità della condizione, per il confronto è possibile usare solo dati storici (che dimostrano tassi di incidenze chirurgiche del 35-50 %, in un solo paese 100 % nei casi comprovati da biopsia).

Nei due studi, il regime posologico era lo stesso. Il trattamento con Savene doveva iniziare entro 6 ore dall'evento e veniva ripetuto dopo 24 e 48 ore. La prima e la seconda dose era di 1.000 mg/m² e la terza era di 500 mg/m².

Un requisito per l'inclusione nella fase di valutazione dell'efficacia dello studio era che lo stravasamento di antraciclina venisse documentata mediante microscopia a fluorescenza di una o più biopsie.

Ai fini dello studio, per la valutazione di efficacia non sono stati reclutati i pazienti con stravasamento correlato all'impiego di dispositivi di accesso venoso centrale (CVAD).

Non sono stati reclutati negli studi clinici condotti i pazienti con neutropenia e trombocitopenia > CTC grado I (Common Toxicity Criteria).

Nello studio **TT01**, sono stati reclutati e sottoposti a trattamento con Savene 23 pazienti. Diciotto (18) sono stati studiati per il profilo di efficacia e sicurezza e gli altri cinque (5) pazienti sono stati studiati solo per il profilo di tossicità. In nessuno dei pazienti è stato necessario ricorrere all'intervento chirurgico.

Per lo studio **TT02**, sono stati reclutati 57 pazienti e sottoposti alla prima dose di Savene. 36 pazienti sono stati valutati per il profilo di efficacia. Solo uno dei 36 pazienti è stato necessario l'intervento chirurgico.

In entrambi gli studi, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento a base di antraciline. In generale, l'antraciclina più usata dai pazienti è stata l'epirubicina (56 % dei pazienti).

In entrambi gli studi, il trattamento con dexrazoxano è riuscito a prevenire lo sviluppo di necrosi, nella maggior parte dei pazienti, (70,4 %), ha consentito di proseguire il trattamento antitumorale così come era stato programmato, e ha ridotto l'incidenza dei postumi (sono stati osservati solo pochi postumi a lungo termine di lieve entità).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Savene deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Distribuzione

Dati biografici dimostrano che, dopo somministrazione endovenosa, le caratteristiche cinetiche di dexrazoxano nel siero seguono un modello aperto a due compartimenti, che non dipende dalla posologia e dalle dosi. I volumi di distribuzione apparente sono di 0,13-1,3 l/kg (media 0,49 l/kg). Il volume di distribuzione è indipendente dalla dose. Le aree sotto la curva di concentrazione erano proporzionali al dosaggio. La distribuzione nei tessuti è rapida. I livelli più alti del composto progenitore inalterato e del prodotto idrolizzato si osservano nel fegato e nei reni. Circa il 2% del dexrazoxano si lega alle proteine.

Biotrasformazione

il dexrazoxano subisce un primo processo di idrolisi intracellulare che lo trasforma nei suoi due prodotti intermedi con un anello aperto (B e C) e poi nella forma a due anelli aperti (ADR-925), che ha

una struttura simile all'EDTA ed è un forte chelante del ferro e dei cationi bivalenti come gli ioni calcio.

Eliminazione

il dexrazoxano mostra una cinetica di eliminazione bifasica. L'emivita di eliminazione iniziale (alfa) è di 0,18-1 ora (mediana 0,34 ore), mentre quella di eliminazione terminale 1,9-9,1 ore (mediana 2,8 ore). Il recupero urinario totale di dexrazoxano immodificato è del 34-60 %. La *clearance* sistemica non dipende dal dosaggio. La farmacocinetica dei metaboliti deriva da un solo studio condotto su cinque (5) pazienti. L'emivita di eliminazione media del metabolita B e del metabolita C ad un anello aperto è rispettivamente di 0,9-3,9 ore (n=5) e 0,5-0,8 ore (n=3). L'emivita di eliminazione del metabolita a due anelli aperti ADR-925 non è documentata in letteratura. E' stato osservato che ADR-925 aumenta di tre volte entro 15 minuti dall'infusione di 1.500 mg/m² e di restare relativamente costante per 4 ore, per poi diminuire a circa la metà a 24 ore di distanza.

Studi *in vitro* sul dexrazoxano nei microsomi umani hanno evidenziato una elevata stabilità del principio attivo, il che indica che il metabolismo principale attraverso il citocromo P450 è piuttosto improbabile.

Non sono disponibili dati sufficienti per poter trarre conclusioni certe in merito ai fattori farmacocinetici intrinseci quali età, sesso, etnia e peso. Le variabili farmacocinetiche inter- e intraindividuali non sono state studiate in modo sistematico. Sulla base di un numero limitato di pazienti, per i parametri farmacocinetici principali, la variabilità interindividuale, calcolata sotto forma di coefficiente di variazione (CV %), è stata stimata circa essere circa il 30 %.

Compromissione renale

Rispetto ai soggetti normali (*clearance* della creatinina (CLCR) > 80 ml/min), l'esposizione è stata 2 volte maggiore nei soggetti con compromissione renale da moderata (CLCR da 30 a 50 ml/min) a grave (CLCR < 30 ml/min). Il modello utilizzato ha suggerito che l'esposizione equivalente (AUC_{0-inf}) potrebbe essere raggiunta se i dosaggi fossero ridotti del 50% nei soggetti con CLCR inferiore a 40 ml/min, rispetto ai soggetti di controllo (CLCR > 80 ml/min).

Farmacocinetica nei pazienti con stravaso

La sperimentazione clinica TT04 è stata condotta su 6 pazienti di sesso femminile in trattamento con antraciclina per stravaso. L'obiettivo era esaminare la farmacocinetica di dexrazoxano in un regime di dosaggio di 3 giorni con antraciclina, e la sua efficacia nei pazienti con stravaso. Le *clearances* sistemiche erano simili tra il giorno 1 (9,9 l/ora ± 3,1) e il giorno 2 (11,1 l/ora ± 4,5) e non differivano da quelle riportate in letteratura. Allo stato stazionario (*steady state*), il volume di distribuzione di dexrazoxano era 30,5 l ± 11,1 per il giorno 1 e 35,8 l ± 19,7 per il giorno 2. L'emivita di eliminazione terminale è stata coerente durante i giorni 1 - 3 (2,1-2,2 ore). I valori medi di AUC₀₋₂₄ per il giorno 1 e per il giorno 2 erano comparabili l'uno con l'altro e l'AUC_{0-last} al giorno 3 era circa la metà dei primi due giorni, suggerendo che la farmacocinetica di dexrazoxano sia dipendente dalla dose. Gli intervalli e i valori medi complessivi di AUC₀₋₂₄ tra i giorni erano molto simili e non sembra esserci alcun accumulo significativo di dexrazoxano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dexrazoxano, a dosi ripetute, hanno evidenziato che i principali organi bersaglio coinvolti erano i tessuti che subiscono una rapida divisione cellulare: midollo osseo, tessuto linfoide, testicoli e tratto digerente. La mielosoppressione è pertanto comune. Gli effetti visibili erano più intensi durante la somministrazione cronica rispetto a quella acuta. La tossicità combinata con doxorubicina era di tipo additivo e non sinergico.

Il dexrazoxano ha mostrato possedere un'attività mutagena. Anche se il potenziale carcinogeno del dexrazoxano non è stato studiato, il razoxano, (la miscela racemica di dexrazoxano e levrazoxano), ha mostrato un'associazione con lo sviluppo di neoplasie maligne nel topo (neoplasie linfoide) e nei ratti (carcinomi uterini), dopo la somministrazione per periodi di tempo prolungati. Entrambi gli effetti sono previsti per questa classe di composti.

Gli studi disponibili sugli animali mostrano dati limitati sulla fertilità, tuttavia in ratti e conigli sono stati osservati cambiamenti a livello testicolare in seguito a somministrazioni ripetute.

Il prodotto correlato razoxano ha mostrato effetti embriotossici in topi, ratti e conigli e un'azione teratogena nei ratti e nei topi.

Con dexrazoxano, per via sistemica, associato al trattamento topico con DMSO sull'area cutanea interessata dagli effetti della daunorubicina, il 67 % dei topi sviluppava piccole ferite cutanee, mentre, in un altro gruppo di topi, il trattamento con dexrazoxano da solo preveniva completamente la necrosi cutanea indotta dalla daunorubicina. Pertanto, per il trattamento dello stravasato di antraciclina, il dimetilsolfossido (DMSO) non deve essere impiegato nei pazienti a cui viene somministrato dexrazoxano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino con la polvere
nessuno

Flacone con il solvente
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Magnesio cloruro esaidrato
Acetato di sodio triidrato
Gluconato di sodio
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Polvere e solvente:
3 anni.

Dopo ricostituzione e diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 4 ore, se la preparazione viene conservata a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità di chi utilizza il prodotto e non devono superare le 4 ore a 2-8 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Tenere i flaconcini e i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione e diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Savene polvere:

flaconcino di vetro tipo I, color ambra, da 36 ml con tappo di gomma clorobutilica e capsula di chiusura rimovibile.

Savene solvente:

soluzione da 500 ml in flaconi di vetro Tipo- I (Ph.Eur.).

Confezioni:

Savene è disponibile come kit di emergenza contenente 10 flaconcini di Savene polvere e 3 flaconi di Savene solvente, insieme a 3 ganci per flaconi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'infusione, Savene polvere deve essere ricostituito con 25 ml di Savene solvente per ottenere una concentrazione di 20 mg di dexrazoxano/ml.

Il concentrato è leggermente giallo. La soluzione concentrata ricostituita deve essere poi diluita ulteriormente con la parte rimanente di Savene solvente.

Prestare attenzione durante la ricostruzione e la diluizione e dovranno essere adottate le consuete procedure per la corretta manipolazione dei medicinali citotossici. La preparazione non deve essere maneggiata da personale in stato di gravidanza. Si raccomanda l'uso di guanti e altri indumenti protettivi per evitare il contatto con la pelle. Reazioni cutanee sono state riferite a seguito di contatto con dexrazoxano. Se la polvere o la soluzione viene a contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/350/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 28 luglio 2006

Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione 18 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa. (Vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA KIT (KIT COSTITUITO DA 10 FLACONCINI E 3 FLACONCINI DI SOLVENTE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Savene 20 mg/ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione dexrazoxano

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 500 mg di dexrazoxano (589 mg di dexrazoxano cloridrato).
Dopo ricostituzione con 25 ml di Savene solvente, 1 ml di concentrato contiene 20 mg di dexrazoxano.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti Savene Polvere:

Nessuno

Eccipienti Savene solvente:

Sodio cloruro

Potassio cloruro

Magnesio cloruro esaidrato

Acetato di sodio triidrato

Gluconato di sodio

Idrossido di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione
10 flaconcini da 500 mg di dexrazoxano
3 flaconi da 500 ml di solvente e 3 ganci per flaconi

Kit di emergenza per il trattamento dello stravasato di antraciclina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, previa ricostituzione e diluizione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da somministrare sotto il controllo di un medico esperto nell'impiego degli agenti citotossici.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Il concentrato e la soluzione diluita possono essere conservati per 4 ore in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Tenere i flaconcini e i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Contiene citotossici.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/350/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATORE UNIVOCO – CODICE A BARRE 2D

<Codice a barre 2D che contiene l'identificatore univoco incluso.>

18. IDENTIFICATORE UNIVOCO – DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

< CP: {numero} [codice prodotto]

NS: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero nazionale di rimborso o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO CON POLVERE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Savene 20 mg/ml polvere per concentrato
dexrazoxano
Uso endovenoso, previa ricostituzione e diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

500 mg dexrazoxano

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE CON SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Solvente per Savene

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro,
Potassio cloruro,
Magnesio cloruro esaidrato,
Acetato di sodio triidrato,
Gluconato di sodio,
Idrossido di sodio,
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Solvente 500 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso, previa diluizione con concentrato.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Contiene citotossici dopo diluizione con concentrato.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Tenere i flaconcini e i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Da utilizzare entro 4 ore dopo la diluizione se conservata in frigorifero (2 °C-8 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/350/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATORE UNIVOCO – CODICE A BARRE 2D

< Non pertinente.>

18. IDENTIFICATORE UNIVOCO – DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

< Non pertinente.>

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Savene 20 mg/ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione Dexrazoxano

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Savene e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Savene
3. Come usare Savene
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Savene
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Savene e a cosa serve

Savene contiene il principio attivo dexrazoxano che agisce come un antidoto al gruppo di farmaci antitumorali chiamati antracicline.

La maggior parte dei farmaci antitumorali vengono somministrati per via endovenosa (in una vena). Talvolta, accidentalmente, può capitare che il farmaco venga iniettato fuori della vena, oppure fuoriesca dalla vena, e venga a contatto con il tessuto circostante. Questo episodio prende il nome di stravasamento. Si tratta di una complicanza seria perché può provocare gravi danni ai tessuti.

Savene viene impiegato per il trattamento degli stravasamenti di antracicline negli adulti. Può ridurre la quantità di danno ai tessuti causato dallo stravasamento di antracicline.

2. Cosa deve sapere prima di usare Savene

Non usi Savene:

- se è allergico al dexrazoxano o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6)
- se sta pianificando una gravidanza e non fa uso di efficaci misure anticoncezionali
- se sta allattando con latte materno
- se le viene somministrato il vaccino contro la febbre gialla

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Savene:

- Savene deve essere impiegato solamente in caso di stravasamento associato alla chemioterapia a base di antracicline.
- Durante il trattamento con Savene deve essere esaminata regolarmente l'area in cui si è verificato lo stravasamento e il paziente deve essere sottoposto(a) regolarmente ad analisi del sangue per controllare le cellule del sangue.
- In caso di problemi epatici, durante la terapia il medico dovrà tenere sotto controllo la funzionalità del fegato.
- In caso di problemi renali, il medico deve effettuare dei controlli per individuare eventuali segni di alterazioni delle cellule del sangue.

Bambini e adolescenti

Savene non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Savene

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo o potrebbe assumere uno dei seguenti medicinali:

- vaccini: non deve usare Savene in caso di somministrazione di vaccino contro la febbre gialla e va evitato l'uso di Savene in caso di assunzione di un vaccino contenente particelle di virus vivo;
- un prodotto chiamato DMSO (che è una crema per trattare alcune malattie della pelle);
- fenitoina, (un trattamento contro le convulsioni), Savene può ridurre l'efficacia di questo medicinale;
- anticoagulanti (fluidificanti del sangue), può essere necessario monitorare più frequentemente i valori del sangue;
- ciclosporina o tacrolimus (entrambi usati per la soppressione del sistema immunitario e per prevenire il rigetto dell'organo dopo un trapianto);
- medicinali mielosoppressivi (riducono la produzione di globuli bianchi, rossi e delle piastrine).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Savene non deve essere somministrato se è in corso una gravidanza.

Durante il trattamento con Savene, non deve allattare al seno.

Se è sessualmente attiva/o si consiglia di usare metodi contraccettivi efficaci per prevenire una gravidanza durante il trattamento e nei sei mesi successivi al trattamento, sia che sia uomo o donna (vedere paragrafo 2 "Non usi Savene").

Le informazioni circa l'effetto di Savene sulla fertilità sono scarse; in caso di dubbi ne parli con il suo medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Capogiri, stanchezza e improvvisi svenimenti sono stati osservati in un piccolo numero di pazienti trattati con Savene. Si ritiene che il trattamento abbia una limitata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Savene contiene potassio e sodio

Savene solvente contiene 98 mg di potassio per flacone da 500 ml, che può essere dannoso per le persone che seguono una dieta a basso contenuto di potassio o che hanno problemi renali. Se presenta un rischio a causa di livelli elevati di potassio nel sangue, il medico monitorerà tali livelli.

Savene solvente contiene anche 1,61 g di sodio (il costituente principale del comune sale da cucina) per flacone da 500 ml. Tale quantità equivale all'81% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata nell'alimentazione di un adulto.

3. Come usare Savene

Savene le sarà somministrato sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di trattamenti contro il cancro.

Dose raccomandata

La dose dipende dall'altezza, dal peso e dalla funzionalità renale del paziente. Il medico deve calcolare la sua area di superficie corporea in metri quadri (m²) per stabilire la dose che deve prendere. La dose raccomandata per i pazienti adulti (con funzionalità renale normale) è:

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

Il medico può ridurre la sua dose se ha problemi renali.

Savene viene somministrato mediante infusione in una vena. L'infusione dura 1 o 2 ore.

Frequenza della somministrazione

L'infusione deve essere praticata una volta al giorno per 3 giorni consecutivi. La prima infusione viene somministrata il prima possibile ed entro le prime sei ore dopo lo stravasato di un'antraciclina.

L'infusione di Savene sarà somministrata alla stessa ora di ciascun giorno di trattamento.

Savene non verrà utilizzato nuovamente durante il successivo ciclo di antraciclina, eccetto nel caso in cui si verifichi un nuovo stravasato.

Se riceve più Savene di quanto deve

Se le viene somministrato più Savene di quanto previsto, sarà monitorato da vicino e con particolare attenzione per: cellule del sangue, possibili sintomi gastro-intestinali, reazioni cutanee e caduta di capelli.

Se Savene viene a contatto con la pelle, l'area interessata deve essere immediatamente e accuratamente sciacquata con acqua.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi e necessitano di attenzione medica immediata

In pazienti trattati con Savene, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati gravi (frequenza non nota):

- reazioni allergiche inclusi prurito, eruzione cutanea, rigonfiamento di faccia/gola, sibilo, dispnea o difficoltà respiratorie, alterazioni dei livelli di coscienza, ipotensione, svenimenti improvvisi.

Se manifesta uno dei sintomi sopraelencati, chiedi immediatamente consiglio al medico.

Altri possibili effetti indesiderati sono i seguenti:

Molto comuni: possono manifestarsi in più di 1 paziente su 10

- Nausea
- Reazioni in sede di iniezione (dolore, pelle arrossata, gonfia o dolorante in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione)
- Riduzione dei globuli bianchi e delle piastrine
- Infezione (in seguito a un intervento chirurgico o altre infezioni)

Comuni: possono manifestarsi fino a interessare 1 paziente su 10

- Vomito
- Diarrea
- Sensazione di stanchezza, sonnolenza, capogiri, svenimenti improvvisi
- Riduzione di uno qualsiasi dei sensi (vista, olfatto, udito, tatto, gusto)
- Febbre
- Infiammazione del vaso sanguigno in cui viene somministrato il trattamento (flebite)

- Infiammazione di un vaso sanguigno subito sotto la cute, spesso con un piccolo coagulo di sangue
- Coagulo di sangue in vena, solitamente in un braccio o in una gamba
- Infiammazione del cavo orale
- Bocca secca
- Perdita dei capelli
- Prurito
- Calo ponderale, perdita dell'appetito
- Dolori muscolari, tremore (movimenti involontari del muscolo)
- Sanguinamento vaginale
- Difficoltà di respirazione
- Polmonite (infezione ai polmoni)
- Gonfiore a braccia o gambe (edema)
- Complicazioni di ferita
- Cambiamenti delle funzioni del fegato (osservabili nei risultati dei test)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Savene

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'etichetta del flaconcino contenente la polvere e sull'etichetta del flacone del solvente dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Tenere i flaconcini con la polvere e i flaconi con il solvente nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Savene

- Il principio attivo è dexrazoxano. Ogni flaconcino contiene 500 mg di dexrazoxano sotto forma di 589 mg di dexrazoxano cloridrato.
- Gli altri componenti sono: il solvente che contiene Sodio cloruro, Potassio cloruro, Magnesio cloruro esaidrato, Acetato di sodio triidrato, Gluconato di sodio, Idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Savene e contenuto del kit di emergenza

Il kit Savene è composto da Savene, polvere per concentrato (polvere di colore da bianco a biancastro) e da Savene solvente. Un kit di emergenza contiene 10 flaconcini di Savene in polvere e 3 flaconi di Savene solvente, insieme con 3 ganci per flaconi.

La concentrazione di dexrazoxano dopo la ricostituzione con 25 ml di Savene solvente è di 20 mg/ml. Il concentrato è leggermente giallo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il mese/AAAA

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Istruzioni per la preparazione di Savene 20 mg/ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione

Prima di iniziare la preparazione di Savene, è importante leggere interamente il contenuto della procedura.

1. FORMULAZIONE

Savene viene fornito sotto forma di:

1. Savene Polvere per concentrato
2. Solvente per Savene

Prima della somministrazione, la Savene polvere deve essere ricostituita in 25 ml di Savene solvente per ottenere un concentrato che deve essere ulteriormente diluito con Savene solvente rimasto.

2. RACCOMANDAZIONI PER UNA MANIPOLAZIONE SICURA

Savene è un agente antitumorale. È pertanto necessario adottare le normali procedure previste per la corretta manipolazione e lo smaltimento dei farmaci antitumorali, in particolare:

- Il personale deve essere adeguatamente istruito per eseguire le operazioni di ricostituzione del farmaco
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dal lavoro con questo farmaco
- Il personale che manipola questo farmaco, durante la ricostituzione deve indossare indumenti protettivi comprensivi di maschera, occhiali protettivi e guanti
- In caso di contatto accidentale con la pelle o con gli occhi, bisogna intervenire subito e lavare accuratamente con abbondanti quantità di acqua

3. PREPARAZIONE PER USO ENDOVENOSO

3.1 Ricostituzione di Savene polvere per preparare il concentrato

- 3.1.1 Usando una siringa con l'ago inserito, aspirare in condizioni asettiche, 25 ml dal flacone di Savene solvente.
- 3.1.2 Iniettare tutto il contenuto della siringa nel flaconcino contenente Savene polvere.
- 3.1.3 Togliere la siringa con l'ago inserito e mescolare manualmente capovolgendo più volte fino a sciogliere completamente la polvere. Non agitare.
- 3.1.4 Lasciare riposare il flaconcino con il concentrato per 5 minuti a temperatura ambiente e controllare che la soluzione sia omogenea e trasparente. La soluzione concentrata è leggermente gialla.
La soluzione concentrata contiene 20 mg di dexrazoxano/ml e deve essere usata immediatamente per le ulteriori diluizioni. Non contiene conservanti antibatterici.
- 3.1.5 Tenere e conservare il flacone di solvente aperto in condizioni asettiche, in quanto necessario per la diluizione del concentrato.

3.2 Diluizione del concentrato

- 3.2.1 Per ottenere la dose richiesta per il paziente, potrebbero essere necessari fino a quattro flaconcini di Savene concentrato. A seconda della dose richiesta per il paziente espressa in mg, aspirare in condizioni asettiche il corrispondente volume contenente 20 mg di dexrazoxano/ml dal numero richiesto di flaconcini contenenti il concentrato. Usare una siringa graduata con l'ago inserito.
- 3.2.2 Iniettare di nuovo il volume ricostituito richiesto nel flacone aperto di Savene solvente (si veda il punto 3.1.5).
Non mescolare la soluzione con altri farmaci.

- 3.2.3 Mescolare la soluzione agitando delicatamente il flacone per l'infusione.
- 3.2.4 Savene deve essere somministrato in condizioni asettiche mediante infusione di 1 o 2 ore, a temperatura ambiente e in condizioni di luce normale.
- 3.2.5 Come per tutti i prodotti ad uso parenterale, prima della somministrazione, la soluzione concentrata di Savene e la soluzione per infusione devono essere controllate visivamente per verificare l'assenza di particelle e di alterazione del colore. Le soluzioni contenenti un precipitato devono essere eliminate.

4. CONSERVAZIONE

4.1 Prima della ricostituzione e della diluizione

- Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
- Tenere i flaconcini e i flaconi nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

4.2 Dopo la ricostituzione e la diluizione

- La stabilità chimica e fisica durante l'impiego è stata dimostrata per 4 ore se la preparazione viene conservata a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.
- Per evitare possibili contaminazioni microbiche del medicinale, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
- Se non usato immediatamente, il prodotto deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C, per non più di 4 ore.

5. SMALTIMENTO DEL PRODOTTO

Tutti i componenti necessari per la preparazione, la somministrazione o la pulizia, compresi i guanti, e i residui liquidi, devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.