

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Savene 20 mg/ml pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 500 mg deksrazoksāna (589 mg deksrazoksāna hidrohlorīda).

Pēc izšķīdināšanas ar 25 ml Savene šķīdinātāja, katrs ml koncentrāta satur 20 mg deksrazoksāna (*Dexrazoxane*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šķīdinātāja pudele:

kālijs 98 mg/500 ml vai 5,0 mmol/l;

nātrijs 1,61 g/500 ml vai 140 mmol/l.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Pulvera flakons:

balts vai gandrīz balts liofilizāts.

Šķīdinātāja pudele:

dzidrs izotonisks šķīdums (295 mOsmol/l, pH aptuveni 7,4).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Savene indicēts pieaugušajiem antraciklīna ekstravazācijas seku ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Savene jālieto ārsta, kam ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā, uzraudzībā.

Devas

Savene jālieto vienu reizi dienā 3 dienas pēc kārtas. Ieteicamā deva:

1. dienā: 1000 mg/m²

2. dienā: 1000 mg/m²

3. dienā: 500 mg/m²

Pirmā infūzija jāsāk, cik ātri vien iespējams, sešu stundu laikā pēc nelaimes gadījuma.

2. un 3. dienā ārstēšana jāsāk tajā pašā stundā, kad tā tika sākta 1. dienā (+/- 3 stundas).

Pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir lielāks par 2 m², atsevišķa deva nedrīkst pārsniegt 2000 mg.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <40 ml/min) Savene deva ir jāsamazina par 50% (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deksrazoksāns nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Drošums un efektivitāte gados vecākiem cilvēkiem nav novērtēta un šādiem pacientiem deksrazoksāna lietošana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Savene lietošanas drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta, turklāt nav pieejami dati.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

Norādījumus par zāļu šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā

Indicētā deva 1–2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā jāievada lielā ekstremitātes vai rajona, ko nav skārusi ekstravazācija, vēnā. Lai nodrošinātu pietiekamu asins plūsmu, vismaz 15 minūtes pirms Savene ievades šajā rajonā jāpārtrauc dzesēšanas procedūras, piemēram, ledus kompresu lietošana.

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām, kas norādītas 6.1. apakšpunktā
- Reproductīvā vecuma sievietes, kas nelieto pretapaugļošanās līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Zīdīšanas periods (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaikus vakcinācija ar dzeltenā drudža vakcīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstoša uzraudzība

Pēc ārstēšanas, līdz simptomu izzušanai regulāri jāveic lokāla izmeklēšana.

Ja ir aizdomas par citu vezikantu, nevis antraciklīnu ekstravazāciju caur to pašu i.v. pieeju, piemēram, vinkristīna, mitomicīna un vinorelbīna ekstravazāciju, Savene nebūs efektīvs pret šo vielu izraisītajām parādībām.

Tā kā Savene tiks ievadīts pacientiem, kam veic citotoksisku terapiju ar antraciklīnus saturošiem ķīmijterapijas līdzekļiem, un tādēļ tā citotoksiskā ietekme (īpaši izraisot atgriezenisku hematoloģisku toksicitāti ar maksimumu 11. – 12. dienā) papildinās citu lietoto ķīmijterapijas līdzekļu citotoksisko ietekmi. Tādēļ regulāri jāveic hematoloģiska uzraudzība.

Aknu un nieru darbības uzraudzība

Tā kā iespējami aknu darbības traucējumi (transamināžu un bilirubīna līmeņa palielināšanās) (īpaši pēc deksrazoksāna devu, kas pārsniedz 1000 mg/m², lietošanas), pirms katras deksrazoksāna lietošanas pacientiem ar zināmiem aknu darbības traucējumiem ieteicams veikt tradicionālās aknu darbības pārbaudes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tā kā nieru darbības traucējumi var mazināt deksrazoksāna eliminācijas ātrumu, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jānovēro, vai nerodas hematoloģiskas toksicitātes pazīmes (lai uzzinātu par devas ieteikumiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <40 ml/min), skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anafilaktiska reakcija

Ar deksrazoksānu un antraciklīniem ārstētiem pacientiem ir novērota anafilaktiska reakcija, tostarp angiodēma, ādas reakcijas, bronhospazmas, elpošanas traucējumi, hipotensija un samaņas zudums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ievadīšanas rūpīgi jāizskata iepriekšēja alerģiska reakcija uz deksrazoksānu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes fertīlā vecumā/pretapauglošanās līdzekļi vīriešiem un sievietēm

Ņemot vērā to, ka deksrazoksānam piemīt mutagēnā iedarbība un, ka to lieto kopā ar antraciklīniem, kam piemīt citotoksiskas, mutagēnas un embriotoksiskas īpašības, gan seksuāli aktīvi vīrieši, gan sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē, ka ir jāizvairās kļūt par bērna tēvu/ jāizsargājas no grūtniecības un terapijas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc terapijas jālieto efektīva kontracepcija. Ja sievietēm ir iestājusies grūtniecība, viņām par to nekavējoties jāinformē savs ārsts (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Kālija un nātrija saturs

Savene šķīdinātājs satur 98 mg kālija katrā 500 ml pudelē. Tas jāņem vērā pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu. Pacientiem ar hiperkaliēmijas risku stingri jākontrolē kālija līmenis plazmā.

Savene šķīdinātājs satur arī 1,61 g nātrija katrā 500 ml pudelē, kas ir līdzvērtīgi 81% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindicēta lietošana vienlaikus ar šādiem līdzekļiem:

Dzeltenā drudža vakcīna: letālas ģeneralizētas vakcinācijas slimības risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

- citas dzīvas novājinātas vakcīnas: sistēmiskas, potenciāli letālas slimības risks. Šis risks ir palielināts cilvēkiem, kuriem imunitāte jau ir nomākta pamatslimības dēļ vai vienlaicīgas ķīmijterapijas dēļ. Gadījumos, kad tās ir pieejamas, jālieto inaktivētās vakcīnas (piemēram, poliomielīta vakcīna).
- pacientiem, kam antraciklīnu ekstravazācijas seku ārstēšanai ir ievadīts deksrazoksāns, nav atļauts lietot dimetilsulfoksīdu (DMSO) (skatīt 5.3. apakšpunktu).
- fenitoīns: citotoksiskie līdzekļi var mazināt fenitoīna uzsūkšanos, izraisot krampju saasināšanos. Deksrazoksānu nav ieteicams lietot kombinācijā ar fenitoīnu.

Vienlaikus lietošana jāveic uzmanīgi:

Ciklosporīni, takrolīms: pārmērīgs imunitātes nomākums ar limfoproliferatīvas slimības risku.

Mijiedarbības veidi, kas kopīgi visiem citotoksiskajiem līdzekļiem:

- Tā kā pacienti ar ļaundabīgām slimībām ir pakļauti lielākam trombozes riskam, bieži tiek izmantota ārstēšana ar antikoagulantiem. Pacienti, kuri ārstēti ar antikoagulantiem, biežāk jākontrolē, jo citotoksiskie līdzekļi var mijiedarboties ar perorālajiem antikoagulantiem.
- Deksrazoksāns var palielināt ķīmijterapijas cikla, kura laikā notikusi ekstravazācija, toksicitāti, tādēļ uzmanīgi jākontrolē hematoloģiskie raksturlielumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Deksrazoksānam specifiska mijiedarbība:

Veicot pārbaudes ar pieciem galvenajiem citohroma P450 izoenzīmiem CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4, deksrazoksāns neinhibēja nevienu no šiem enzīmiem.

Kombinēta doksorubicīna (50 līdz 60 mg/m²) vai epirubicīna (60 līdz 100 mg/m²) lietošana būtiski neietekmēja deksrazoksāna farmakokinētiku. Pētījumos deksrazoksāns neietekmēja doksorubicīna farmakokinētiku. Ir ierobežoti pierādījumi no pētījumiem, kas liecina, ka epirubicīna klīrenss var pastiprināties, kad deksrazoksāns tiek ievadīts iepriekš, tas notika ar lielām epirubicīna devām (120-135 mg/m²). Jāņem vērā, ka šajos pētījumos deksrazoksāns tika lietots pirms antracilīna lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes fertīlā vecumā/pretapauglošanās līdzekļi vīriešiem un sievietēm

Ņemot vērā to, ka deksrazoksānam piemīt mutagēnā iedarbība un, ka to lieto kopā ar antraciklīniem, kam piemīt citotoksiskas, mutagēnas un embriotoksiskas īpašības, gan seksuāli aktīvi vīrieši, gan sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē, ka ir jāizvairās kļūt par bērna tēvu/ jāizsargājas no grūtniecības un terapijas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc terapijas jālieto efektīva kontracepcija. Ja

sievietēm ir iestājusies grūtniecība, viņām par to nekavējoties jāinformē savs ārsts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav datu par deksrazoksāna lietošanu grūtniecēm. Dekssrazoksāns var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecei. Pētījumi dzīvniekiem norāda uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dekssrazoksānu nedrīkst lietot grūtniecēm, ja nav skaidru indikāciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deksrazoksāns izdalās mātes pienā. Tā kā zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti deksrazoksāna iedarbībai, iespējamās nopietnas nevēlamas reakcijas, Savene lietošanas laikā barošana ar krūti ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ir pieejami ierobežoti fertilitātes dati no pētījumiem dzīvniekiem, taču pēc atkārtotas devu ievadīšanas žurkām un trušiem tika novērotas izmaiņas sēkliniekos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dažiem Savene pētījumos TT01 un TT02 iekļautajiem pacientiem ir novēroti reiboņi, miegainība un sinkope (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dekssrazoksāns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Vairākos publicētos ziņojumos, kas ietver vairāk nekā 1000 pacientu, konstatēts vienvēidīgs no devas lieluma atkarīgu blakusparādību spektrs. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša/vemšana, kaulu smadzeņu nomākums (neitropēnija, trombocitopēnija), reakcijas injekcijas vietā, caureja, stomatīts un aknu transamināžu (AlAT/AsAT) koncentrācijas paaugstināšanās. Visas blakusparādības ātri izzuda.

Tālāk sniegtā informācija pamatota ar diviem klīniskiem pētījumiem, TT01 un TT02, kuru laikā Savene lietots pacientiem ar ekstravazāciju, kas jau saņem ķīmijterapijas līdzekļu ciklus.

Blakusparādības ir tādas pašas, kādas raksturīgas standarta ķīmijterapijai un arī deksrazoksānam: slikta dūša/vemšana aptuveni vienai trešdaļai pacientu, neitropēnija un trombocitopēnija aptuveni pusei pacientu, retāk aknu enzīmu (AlAT/AsAT) koncentrācijas paaugstināšanās. Tālāk minētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas abos šajos klīniskajos pētījumos.

Blakusparādību, kas ir saistītas vai iespējami saistītas ar ārstēšanu, sastopamība (pēc MedDRA terminoloģijas) pētījumos TT01 un TT02 (n = 80 pacienti)

(Jāatzīmē, ka asins un limfātiskās sistēmas traucējumus raksturojošie skaitļi aprakstīti atsevišķā laboratorisko izmeklējumu tabulā)

Novērotās nevēlamās blakusparādības norādītas, izmantojot šādus sastopamības apzīmējumus:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Sastopamības biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Infekcija pēc operācijas
	Bieži	Infekcijas
		Neitropēniska infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Anafilaktiskas reakcijas

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Sastopamības biežums	Nevēlamās blakusparādības
	Nav zināmi	Hipersensitivitāte
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
		Jūtīguma zudums
		Sinkope
		Trīce
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Flebīts
		Virspusējs tromboflebīts
		Ekstremitāšu vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži	Elpas trūkums
		Pneimonija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša
	Bieži	Vemšana
		Caureja
		Stomatīts
		sausā mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Alopēcija
		Nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muskuļu sāpes
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Maksts asiņošana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Sāpes injekcijas vietā
		Pireksija
		Flebīts injekcijas vietā
		Eritēma injekcijas vietā
		Nespēks
		Sacietējums injekcijas vietā
		Tūska injekcijas vietā
		Perifēra tūska
Miegainība		
Izmeklējumi	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Brūces komplikācijas

Laboratorisko noviržu sastopamība pētījumos TT01 un TT02 (n = 80 pacienti)

Laboratoriskā analīze	Pacientu skaits ar attiecīgo vērtību pēc pētījuma sākuma	3. – 4. pakāpe pēc KTK	
		N	%
Hemoglobīns	80	2	2,5%
Leikocīti	80	36	45,0%
Neitrofilie leikocīti	78	36	46,2%
Trombocīti	80	17	21,3%
Nātrijs (hiponatrēmija)	79	5	6,3%
Kālijs (hipokaliēmija)	79	2	2,5%
Kālijs (hiperkaliēmija)	79	0	0,0%
Sārmainā fosfatāze	77	0	0,0%
Bilirubīns	77	1	1,3%
AsAT	57	2	3,5%
AlAT	71	3	3,9%

Laboratoriskā analīze	Pacientu skaits ar attiecīgo vērtību pēc pētījuma sākuma	3. – 4. pakāpe pēc KTK	
		N	%
Kreatinīns	76	2	2,6%
LDH	78	0	0,0%
Kopējais kalcijs (hipokalcēmija)	28	2	7,1%

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas pazīmes un simptomi ietver leukopēniju, trombocitopēniju, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, ādas reakcijas un alopēciju. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: detoksikācijas līdzekļi pretvēža terapijai, ATĶ kods: V03AF02

Literatūrā aprakstītas divas deksrazoksāna farmakodinamiskās īpašības

1. Antraciklīna kardiotoxicitātes profilakse un
2. Antineoplastiska iedarbība

Darbības mehānisms

Deksrazoksānam ir divi galvenie darbības mehānismi:

1. helātu veidošanās ar dzelzi, īpaši ar tā metabolīta ar atvērtu gredzenu starpniecību, tādējādi mazinot no dzelzs atkarīgo oksidatīvo stresu, kas izraisa antraciklīna kardiotoxicitāti;
2. topoizomerāzes II inhibīcija.

Nav zināms, kādā apjomā katrs no šiem mehānismiem veicina audus aizsargājošu efektu pēc antraciklīna ekstravazācijas.

Šī helātu veidošanas spēja, iespējams, arī rada palielinātu dzelzs un cinka izdalīšanos ar urīnu un samazinātu kalcija koncentrāciju serumā, kas aprakstīta dažos pētījumos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Savene (deksrazoksāna) klīniskā programma ietvēra divus atklātus, vienas grupas, daudzcentru pētījumus.

Katra pētījuma kopējais mērķis bija izpētīt intravenozi ievadīta Savene efektivitāti audu bojājuma novēršanā nejaušas antraciklīna ekstravazācijas gadījumā un tādējādi tradicionālās bojāto audu ķirurģiskas ekscīzijas novēršanā.

Stāvokļa retās sastopamības dēļ salīdzināšanai var izmantot tikai vēsturiskos datus (kas liecina par operācijas biežumu 35 – 50%, vienā valstī 100% ar biopsiju apstiprinātos gadījumos).

Abos pētījumos dozēšanas shēma bija vienāda. Ārstēšana ar Savene bija jāsāk 6 stundu laikā pēc ekstravazācijas un jāatkārto pēc 24 un 48 stundām. Pirmā un otrā deva bija 1000 mg/m², trešā deva bija 500 mg/m².

Prasība iekļaušanai pētījuma efektivitātes daļā bija vienā vai vairākās biopsijās ar fluorescentu mikroskopiju pierādīta antraciklīna ekstravazācija.

Pētījuma mērķu dēļ efektivitātes vērtēšanā netika iekļauti pacienti ar ekstravazāciju no centrālās venozās piekļuves ierīces (CVAD).

Pacienti ar neitropēniju un trombocitopēniju > 1. pakāpi pēc KTK (*Common Toxicity Criteria* jeb kopējiem toksicitātes kritērijiem) netika iekļauti klīniskos pētījumos.

Pētījumā **TT01** tika iekļauti 23 pacienti, un viņi saņēma ārstēšanu ar Savene. 18 pacientiem varēja novērtēt efektivitāti un drošumu un vēl pieciem pacientiem varēja novērtēt tikai toksicitāti. Nevienam no pacientiem nebija nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās.

Pētījumā **TT02** tika iekļauti 57 pacienti, un viņi saņēma pirmo Savene devu. 36 pacientiem varēja novērtēt efektivitāti. Tikai vienam no 36 pacientiem bija nepieciešama operācija.

Abos pētījumos visi pacienti bija saņēmuši antraciklīnu. Kopumā visbiežāk lietotais antraciklīns bija epirubicīns (56% pacientu).

Abos pētījumos ārstēšana ar deksrazoksānu novērsa nekrozes veidošanos, ļāva turpināt vēža ārstēšanu kā plānots lielākajai daļai (70,4 %) pacientu un samazināja seku rašanos (novēroja tikai dažas un vieglas ilgtermiņa sekas).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Savene jāievada tikai intravenozi.

Izkliede

Bibliogrāfiskie dati liecina, ka deksrazoksāna kinētika serumā pēc intravenozas ievadīšanas notiek atvērta divu frakciju modeļa veidā neatkarīgi no izmantotās shēmas un devas. Šķietamais izkļiedes tilpums ir 0,13 - 1,3 l/kg (vidēji 0,49 l/kg). Izkļiedes tilpums nav atkarīgs no devas. AUC bija proporcionāli devai. Izkliede audos notiek ātri, augstāko neizmainīta pamatsavienojuma un hidrolizēta preparāta koncentrāciju sasniedzot aknās un nierēs. Aptuveni 2% deksrazoksāna saistās ar olbaltumiem.

Biotransformācija

Deksrazoksāns tiek pakļauts intracelulārai hidrolīzei vispirms līdz diviem tā viena gredzena atvērtiem starpproduktiem (B un C) un tad līdz divgredzenu atvērtai formai (ADR-925), kam ir EDTA līdzīga struktūra un kas ir spēcīgs dzelzs un divvērtīgo katjonu, piemēram, kalcija jonu, helātu veidotājs.

Eliminācija

Deksrazoksānam ir divfāziska eliminācijas kinētika. Sākotnējie eliminācijas pusperiodi (alfa) ir 0,18 - 1 h (vidēji 0,34 h), un terminālie eliminācijas pusperiodi ir 1,9-9,1 h (vidēji 2,8 h). Kopumā ar urīnu izdalās 34–60% nemainīta deksrazoksāna. Sistēmiskais klīrenss nav atkarīgs no devas. Informācija par metabolītu farmakokinētiku ir iegūta no viena pētījuma ar pieciem pacientiem. Viena gredzena atvērta metabolīta B un metabolīta C vidējie eliminācijas pusperiodi ir attiecīgi 0,9 – 3,9 h (n = 5) un 0,5 – 0,8 h (n = 3). Divgredzenu atvērtā metabolīta ADR-925 eliminācijas pusperiods literatūrā nav norādīts. Ziņots, ka ADR-925 daudzums 15 min laikā pēc 1500 mg/m² infūzijas palielinās trīs reizes un saglabājas relatīvi nemainīgs plato līmenī 4 stundas un pēc tam samazinās aptuveni uz pusi pēc 24 stundām.

In vitro deksrazoksāna pētījumos ar cilvēka mikrosomām tika novērota liela deksrazoksāna stabilitāte, kas liecina, ka būtisks metabolisms ar citohroma P450 starpniecību ir maz ticams.

Nav pieejami pietiekami dati, lai izdarītu noteiktus secinājumus par tādiem raksturīgiem farmakokinētikas faktoriem kā vecums, dzimums, rase un ķermeņa masa. Farmakokinētikas atšķirības cilvēku vidū un vienam cilvēkam nav sistemātiski pētītas. Nelielam skaitam pacientu atšķirības dažādu

cilvēku starpā, aprēķinātas kā svārstību koeficients (SK %), galvenajiem farmakokinētiskajiem raksturlielumiem tika noteiktas kā aptuveni 30 %.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar normāliem pētījuma dalībniekiem (kreatinīna klīrens (CLCR) >80 ml/min), ietekme bija 2 reizes lielāka pētījuma dalībniekiem ar vidēji smagiem (CLCR no 30 līdz 50 ml/min) līdz smagiem (CLCR <30 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Modelēšana norādīja, ka līdzvērtīgu ietekmi (AUC_{0-inf}) var panākt, ka deva tiktu samazināta par 50% pētījuma dalībniekiem ar CLCR, kas mazāks par 40 ml/min, salīdzinājumā ar kontroles pētījuma dalībniekiem (CLCR >80 ml/min) (skatiet 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētika pacientiem ar ekstravazācijām

Klīniskajā pētījumā TT04 piedalījās 6 sievietes, kam tiek veikta antraciklīna ekstravazāciju ārstēšana. Pētījuma mērķis bija pārbaudīt deksrazoksāna 3 dienu devu režīma farmakokinētiku un zāļu efektivitāti pacientiem ar antraciklīna ekstravazāciju. 1. dienas ($9,9 \text{ l/h} \pm 3,1$) un 2. dienas ($11,1 \text{ l/h} \pm 4,5$) sistēmiskais klīrens bija līdzīgs un neatšķīrās no tā, par kuru ziņots literatūrā. Deksrazoksāna līdzsvara koncentrācijas tilpuma izkliede $30,5 \text{ l} \pm 11,1$ pirmajā dienā un $35,8 \text{ l} \pm 19,7$ otrajā dienā. Terminālais eliminācijas pusperiods bija nemainīgs no 1. līdz 3. dienai ($2,1 - 2,2 \text{ st}$). Vidējais AUC_{0-24} vērtības 1. un 2. dienā bija savstarpēji salīdzināmas, un AUC_{0-last} 3. dienā bija aptuveni puse no pirmo divu dienu rādītājiem, norādot, ka deksrazoksāna farmakokinētika ir atkarīga no devas. Kopējais AUC_{0-24} diapazons un vidējais rādītājs starp dienām bija ļoti līdzīgi. Nešķiet, ka notiek jebkāda būtiska deksrazoksāna uzkrāšanās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar deksrazoksānu pierādīts, ka primārie mērķorgāni bija audi, kuros notiek ātra šūnu dalīšanās - kaulu smadzenes, limfoīdie audi, sēklinieki un gremošanas trakts. Tādējādi mielosupresija ir sastopama bieži. Redzamā ietekme ilgstošas lietošanas laikā bija izteiktāka nekā akūtas lietošanas gadījumā. Toksicitāte, lietojot kombinācijā ar doksorubicīnu, bija papildinoša un nebija sinerģiska.

Pierādīts, ka deksrazoksānam piemīt mutagēna aktivitāte. Deksrazoksāna kancerogēnās īpašības nav pētītas, tomēr ziņots, ka razoksāns (deksrazoksāna un levrazoksāna racēmiskais maisījums) ir saistīts ar ļaundabīgu audzēju veidošanos pelēm (limfoīdi jaunveidojumi) un žurkām (dzemdes karcinomas) pēc ilgstošas lietošanas. Abu veidu iedarbība ir iespējama šai savienojumu klasei.

Ir pieejami ierobežoti fertilitātes dati no pētījumiem dzīvniekiem, taču pēc atkārtotas devu ievadīšanas žurkām un trušiem tika novērotas izmaiņas sēkliniekos.

Pierādīts, ka līdzīgais razoksāns ir embriotoksisks pelēm, žurkām un trušiem un teratogēns žurkām un pelēm.

Kad peles ar eksperimentāli izraisītu daunorubicīna ekstravazāciju tika ārstētas ar deksrazoksānu sistēmiski kombinācijā ar lokālu DMSO terapiju uz daunorubicīna skartā ādas apvidus, 67% peļu attīstījās nelielas ādas brūces, bet ārstēšana tikai ar deksrazoksānu pilnīgi novērsa daunorubicīna izraisītu ādas nekrozi citā peļu grupā. Tādējādi dimetilsulfoksīdu jeb DMSO nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ievadīts deksrazoksāns, lai ārstētu antraciklīna ekstravazācijas sekas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulvera flakons

nav

Šķīdinātāja pudele

Nātrijs hlorīds

Kālijs hlorīds

Magnija hlorīda heksahidrāts

Nātrijs acetāta trihidrāts

Nātrijs glukonāts

Nātrijs hidroksīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris un šķīdinātājs:

3 gadi.

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas:

ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 4 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C – 8 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja zāles netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 4 stundas temperatūrā 2 °C – 8 °C

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonus un pudeles ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Savene pulveris:

36 ml tilpuma dzintarkrāsas I. hidrolītiskās klases stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni un noņemamu vāciņu.

Savene šķīdinātājs:

500 ml šķīdinātāja pudelēs, kas izgatavotas no I hidrolītiskās klases stikla.

Iepakojumu lielumi:

Savene ir pieejams kā pirmās palīdzības komplekts un sastāv no 10 Savene pulvera flakoniem, 3 Savene šķīdinātāja pudelēm un 3 pudeļu pakaramajiem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms infūzijas Savene pulveris jāšķīdina ar 25 ml Savene šķīdinātāja, lai iegūtu koncentrāciju 20 mg deksrazoksāna/ml. Pagatavotais koncentrāts ir gaiši dzeltens. Pēc tam šis koncentrāts jāatšķaida ar atlikušo Savene šķīdinātāja daudzumu.

Šķīdināšanas un atšķaidīšanas laikā jāievēro piesardzība un parastās pareizas citotoksisko līdzekļu lietošanas procedūras. Ar zālēm nedrīkst darboties grūtnieces. Ieteicams izmantot cimds un citu aizsargapģērbu, lai nepieļautu saskari ar ādu. Ziņots par gadījumiem, kad pēc saskares ar deksrazoksānu, rodas ādas reakcijas. Ja pulveris vai šķīdums nonāk saskarē ar ādu vai gļotādām, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet ar ūdeni.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/350/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums 2006. gada 28. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums 2011. gada 18. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA AR KOMPLEKTU (VIENĀ KOMPLEKTĀ IR 10 FLAKONI AR PULVERI UN 3 ŠĶĪDINĀTĀJA PUDELES)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Savene 20 mg/ml pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
dexrazoxane

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs flakons satur 500 mg deksrazoksāna (589 mg deksrazoksāna hidrohlorīda).
Pēc izšķīdināšanas ar 25 ml Savene šķīdinātāja, 1 ml koncentrāta satur 20 mg deksrazoksāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas Savene pulverī:

Nav

Palīgvielas Savene šķīdinātājā:

Nātrija hlorīds

Kālija hlorīds

Magnija hlorīda heksahidrāts

Nātrija acetāta trihidrāts

Nātrija glukonāts

Nātrija hidroksīds

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
10 flakoni pa 500 mg deksrazoksāna
3 pudeles pa 500 ml šķīdinātāja un 3 pudeļu pakaramie

Pirmās palīdzības komplekts antraciklīnu ekstravazācijas seku ārstēšanai

5. LIETOŠANAS IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze citotoksisku līdzekļu lietošanā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Koncentrātu un atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 4 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā.

Uzglabāt flakonus un pudeles ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Satur citotoksisku līdzekli.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

< PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]>

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS AR PULVERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Savene 20 mg/ml pulveris koncentrāta pagatavošanai
dexrazoxane
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 mg deksrazoksāna

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ŠĶĪDINĀTĀJA PUDELE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Savene šķīdinātājs

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds,
Kālija hlorīds,
Magnija hlorīda heksahidrāts,
Nātrija acetāta trihidrāts,
Nātrija glukonāts,
Nātrija hidroksīds,
Ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

500 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc koncentrāta atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc koncentrāta atšķaidīšanas satur citotoksisku vielu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas izlietot četru stundu laikā, ja uzglabāts 2 °C–8 °C temperatūrā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

„Clinigen Healthcare B.V.”

Schiphol Boulevard 359

WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor

1118BJ Schiphol

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/06/350/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

< Nav piemērojams.>

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Savene 20 mg/ml pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Dexrazoxane

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Savene un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Savene lietošanas
3. Kā lietot Savene
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Savene
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Savene un kādam nolūkam to lieto

Savene satur aktīvo vielu deksrazoksānu, kas darbojas kā antidots zālēm ar nosaukumu antraciklīni, ko lieto vēža ārstēšanai.

Lielāko daļu pretvēža līdzekļu ievada intravenozi (vēnā). Dažkārt notiek negadījums un zāles tiek ievadītas ārpus vēnas un apkārtējos audos vai no vēnas noplūst apkārtējos audos. Šo gadījumu sauc par ekstravazāciju. Tas ir nopietns sarežģījums, jo var izraisīt smagu audu bojājumu.

Savene lieto, lai pieaugušajiem ārstētu antraciklīnu ekstravazācijas sekas. Tas var mazināt antraciklīnu ekstravazācijas izraisīto audu bojājumu apjomu.

2. Kas Jums jāzina pirms Savene lietošanas

Nelietojiet Savene šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deksrazoksānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs plānojat grūtniecību un nelietojat atbilstošus pretapaugļošanās līdzekļus;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir ievadīta dzeltenā drudža vakcīna.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Savene lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

- Savene drīkst lietot tikai tad, ja Jums ir ekstravazācija saistībā ar antraciklīnu saturošu ķīmijterapiju;
- ārstēšanas laikā ar Savene Jums regulāri jāpārbauda zona, kur radusies ekstravazācija un regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnas;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi, Jūsu ārsts ārstēšanas laikā uzraudzīs Jūsu aknu darbību;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts kontrolēs pazīmes, kas liecina par asins šūnu pārmaiņām.

Bērni un pusaudži

Savene nedrīkst lietot bērniem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Savene

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām citām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja lietojat vai varētu lietot šādas zāles:

- vakcīnas – Jums nav atļauts lietot Savene, ja Jums paredzēts ievadīt dzeltenā drudža vakcīnu, turklāt Jums nav ieteicams lietot Savene, ja Jums paredzēts ievadīt vakcīnas, kas satur dzīvus vīrusus;
- viela, ko sauc par DMSO (ietilpst dažu ādas slimību ārstēšanai paredzētu krēmu sastāvā);
- fenitoīns (zāles pret krampjiem) (Savene var samazināt šo zāļu efektivitāti);
- antikoagulanti (asins šķīdinātāji) (var būt nepieciešams biežāk pārbaudīt jūsu asinis);
- ciklosporīni vai takrolims (abas šīs zāles vājina organisma imūnsistēmas darbību un tās lieto orgāna atgrūšanas profilaksei pēc orgāna transplantācijas);
- kaulu smadzeņu darbību nomācošās zāles (kavē eritrocītu, leikocītu un/vai trombocītu ražošanu).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat grūtniece, Jums nav atļauts ievadīt Savene.

Kamēr Jūs tiek ārstēta ar Savene, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat seksuāli aktīvs, ieteicams lietot efektīvus pretapaugļošanās līdzekļus, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos terapijas laikā un sešus mēnešus pēc terapijas, neatkarīgi no tā, vai esat vīrietis vai sieviete (skatīt 2. punktu „Nelietojiet Savene šādos gadījumos”).

Ir ierobežota informācija par Savene ietekmi uz fertilitāti – ja Jums tas rada bažas, pārrunājiet to ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem ar Savene ārstētiem pacientiem ir novēroti reiboņi, nogurums un pēkšņi gīboņi. Tiek uzskatīts, ka šīm zālēm ir raksturīga ierobežota ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Savene satur kāliju un nātriju

Savene šķīdinātājs satur 98 mg kālija katrā 500 ml pudelē, kas var būt kaitīgs cilvēkiem, kas ievēro kontrolētu kālija diētu vai pacientiem ar samazinātu nieru funkciju. Ja pastāv risks, ka Jums asinīs varētu palielināties kālija līmenis, ārsts to novēros.

Savene šķīdinātājs satur arī 1,61 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 500 ml pudelē. Tas ir līdzvērtīgi 81% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Savene

Savene Jums tiks ievadīts pretvēža zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Ieteicamā deva

Deva būs atkarīga no Jūsu auguma garuma, ķermeņa masas un nieru funkcijas. Ārsts aprēķinās Jūsu ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (m^2), lai noteiktu devu, kurus Jums jāsaņem. Pieaugušajiem ieteicamā deva (ar normālu nieru funkciju) ir:

Parastā deva pieaugušajiem:

1. dienā: 1000 mg/ m^2 ;
2. dienā: 1000 mg/ m^2 ;
3. dienā: 500 mg/ m^2 .

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var samazināt devu.

Savene tiks ievadīts infūzijas veidā kādā no Jūsu vēnām. Infūzija ilgs 1–2 stundas.

Lietošanas biežums

Jūs saņemsiet infūziju reizi dienā 3 dienas pēc kārtas. Pirmā infūzija tiks veikta pēc iespējas ātrāk un sešu stundu laikā pēc antraciklīnu saturošu zāļu ekstravazācijas. 1., 2. un 3. dienā Savene infūzija tiks veikta tajā pašā laikā katrā ārstēšanas kursa dienā.

Jūsu nākamā antraciklīna lietošanas cikla laikā Savene atkārtoti netiks lietots (izņemot jaunas ekstravazācijas gadījumu).

Ja esat saņēmis vairāk Savene nekā noteikts

Ja esat saņēmis vairāk Savene nekā noteikts, Jūs tiksiet rūpīgi novērots, īpašu uzmanību pievēršot Jūsu asins formelementiem, iespējamajiem simptomiem kuņģa-zarnu traktā, ādas reakcijām un matu izkrišanai.

Ja Savene nonāk saskarē ar ādu, skartā zona nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ūdeni.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas un Jums var būt nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība

Ar Savene ārstētiem pacientiem ir novērotas šādas nopietnas blakusparādības (biežums nav zināms):

- alerģiskas reakcijas, kuru simptomi var būt nieze, izsitumi, sejas/rīkles uztūkums, čīkstēšana krūškurvī, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, apziņas līmeņa izmaiņas, hipotensija (asinsspiediena pazemināšanās) un pēkšņi ģīboņi.

Ja Jums rodas kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas:

Ļoti biežas, var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem:

- slikta dūša;
- reakcijas injekcijas vietā (sāpes injekcijas vietā, apsārtusi, uztūkusi vai sāpīga āda vai ādas sacietējums injekcijas vietā);
- leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās;
- infekcija (pēc operācijas vai citām infekcijām).

biežas: var skart līdz 1 no 10 lietotājiem:

- vemšana;
- caureja;
- noguruma sajūta, miegainība, reibonis vai pēkšņi ģīboņi;
- kādas sajūtas (redzes, ožas, dzirdes, taustes, garšas) pasliktināšanās;
- drudzis;
- asinsvada, kurā ievadītas zāles, iekaisums (flebīts);
- asinsvada, kas atrodas tieši zem ādas, iekaisums, bieži ar nelielu trombu;
- trombs vēnā, parasti rokā vai kājā;
- mutes iekaisums;
- sausums mutē;
- matu izkrišana;
- nieze;
- ķermeņa masas samazināšanās, vājāka ēstgriba;
- muskuļu sāpes, trīce (nekontrolējamas muskuļu kustības);
- maksts asiņošana;
- apgrūtināta elpošana,

- pneimonija (plaušu infekcija);
- roku vai kāju tūska;
- brūces komplikācijas;
- aknu darbības izmaiņas (tās var redzēt testa rezultātos).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Savene

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kārbīņas, flakona etiķetes un šķīdinātāja pudeles etiķetes pēc apzīmējuma „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 C.

Uzglabāt pulvera flakonus un šķīdinātāja pudeles ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Savene satur

- Aktīvā viela ir deksrazoksāns. Katrs flakons satur 500 mg deksrazoksāna, kas atbilst 589 mg deksrazoksāna hidrohlorīda.
- Cita(-as) sastāvdaļa(-as) ir: Šķīdinātājs, kas satur nātrija hlorīdu, kālija hlorīdu, magnija hlorīda heksahidrātu, nātrija acetāta trihidrātu, nātrija glukonātu, nātrija hidroksīdu un ūdeni injekcijām.

Savene ārējais izskats un pirmās palīdzības komplekta saturs

Savene komplekts sastāv no Savene pulvera koncentrātam (balts vai gandrīz balts) un Savene šķīdinātāja. Vienā pirmās palīdzības komplektā ir 10 Savene pulvera flakoni, 3 pudeles ar Savene šķīdinātāju un 3 pudeļu pakaramie.

Deksrazoksāna koncentrācija pēc izšķīdināšanas ar 25 ml Savene šķīdinātāja ir 20 mg deksrazoksāna/ml. Šis koncentrāts ir gaiši dzeltens.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta GGGG/mēnesis

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par Savene 20 mg/ml pulvera un šķīdinātāja infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai sagatavošanu lietošanai

Svarīgi, lai Jūs izlasītu visu informāciju par šo procedūru pirms Savene sagatavošanas.

1. ZĀĻU FORMA

Savene ir pieejams šādā veidā:

1. Savene pulveris koncentrātam
2. Savene šķīdinātājs

Savene pulveris pirms lietošanas jāizšķīdina ar 25 ml Savene šķīdinātāja, lai iegūtu koncentrātu, kurš pēc tam jāatšķaida atlikušajā Savene šķīdinātāja daudzumā.

2. IETEIKUMI PAR DROŠU LIETOŠANU

Savene ir pretvēža līdzeklis, un ir jāievēro standarta procedūras par pretvēža līdzekļu pareizu sagatavošanu un iznīcināšanu, proti:

- personāls jāapmāca šo zāļu šķīdināšanā;
- grūtnieces nedrīkst strādāt ar šīm zālēm;
- personālam, kas šķīdina šīs zāles, jāvalkā aizsargtērps, tostarp maska, brilles un cimdi;
- ja notikusi nejauša saskare ar ādu vai acīm, nekavējoties jāveic kārtīga apstrāde ar lielu ūdens daudzumu.

3. SAGATAVOŠANA INTRAVENOZAI IEVADĪŠANAI

3.1 Savene pulvera šķīdināšana, lai sagatavotu koncentrātu

- 3.1.1 Ar šļirci, kurai pievienota adata, aseptiski ievelciet 25 ml Savene šķīdinātāja no pudeles.
- 3.1.2 Injicējiet visu šļirces saturu Savene pulveri saturošā flakonā.
- 3.1.3 Noņemiet šļirci un adatu un sajauciet manuāli, vairākas reizes apgriežot flakonu, līdz pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Nekratīt.
- 3.1.4 Ļaujiet flakonam ar koncentrātu pastāvēt 5 minūtes istabas temperatūrā un pārbaudiet, vai šķīdums ir homogēns un dzidrs. Koncentrāts ir gaiši dzeltens. Koncentrāts satur 20 mg deksrazoksāna/ml, un tas jālieto tūlīt tālākai šķīdināšanai. Tas nesatur antibakteriālus konservantus.
- 3.1.5 Turiet un glabājiet atvērto šķīdinātāja pudeli aseptiskos apstākļos, jo tas ir nepieciešams koncentrāta šķīdināšanai.

3.2 Infūziju koncentrāta atšķaidīšana

- 3.2.1 Lai iegūtu pacientam nepieciešamo devu, var būt nepieciešams līdz četriem flakoniem Savene koncentrāta. Ņemot vērā pacientam nepieciešamo devu, kas izteikta mg, aseptiski ievelciet atbilstošo tilpumu, kas satur 20 mg deksrazoksāna/ml, no atbilstoša skaita flakonu, kas satur koncentrātu. Lietojiet graduētu šļirci ar adatu.
- 3.2.2 Injicējiet nepieciešamo pagatavotā šķīduma tilpumu atpakaļ atvērtajā Savene šķīdinātāja pudelē (skatīt 3.1.5. apakšpunktu). Šķīdumu nedrīkst sajaukt ar citām zālēm.
- 3.2.3 Samaisiet šķīdumu, viegli sakratot infūzijas pudeli.
- 3.2.4 Savene jāievada aseptiski, 1 – 2 stundu ilgas infūzijas veidā istabas temperatūrā un normālā apgaismojumā.
- 3.2.5 Tāpat kā citi parenterāli lietojamie līdzekļi, Savene koncentrāts un infūziju šķīdums pirms lietošanas jāapskata, vai tas nesatur sīkas daļiņas un nav mainījies krāsu. Daļiņas saturoši šķīdumi jāiznīcina.

4. UZGLABĀŠANA

4.1. Pirms izšķīdināšanas un atšķaidīšanas:

- Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Uzglabāt pulvera flakonus un šķīdinātāja pudeles ārējā kartona kastīte, lai pasargātu no gaismas.

4.2. Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

- Ķīmiskā un fiziskā stabilitāte lietošanas laikā pēc izšķīdināšanas un tai sekojošas atšķaidīšanas šķīdinātājā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot temperatūrā 2 °C līdz 8 °C.
- Lai izvairītos no iespējamās zāļu piesārņošanas ar mikrobiem, tās jāizlieto nekavējoties.
- Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, tās jāuzglabā temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C (ledusskapī) un ne ilgāk kā 4 stundas.

5. LIKVIDĒŠANA

Visi zāļu sagatavošanai, ievadīšanai vai tīrīšanai izmantotie materiāli, cimdi, kā arī neizlietotās zāles jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.