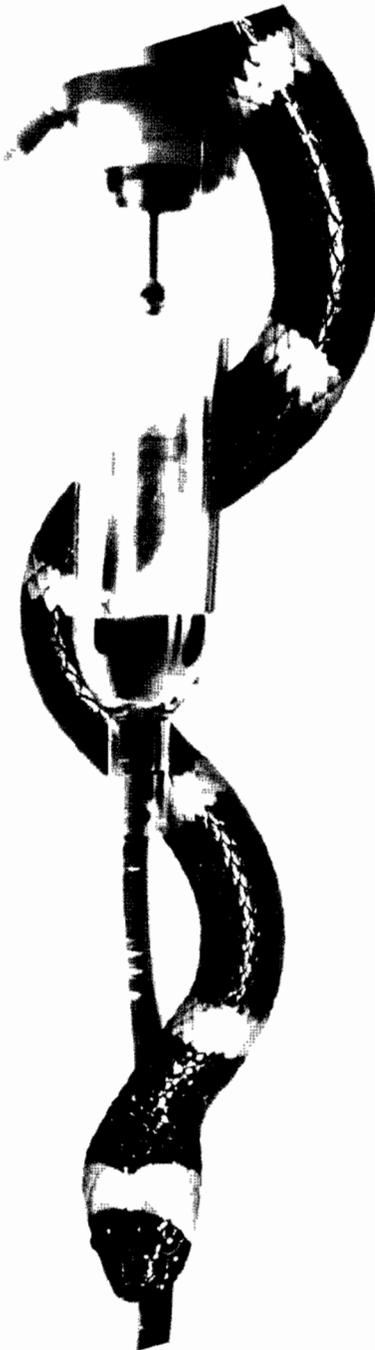


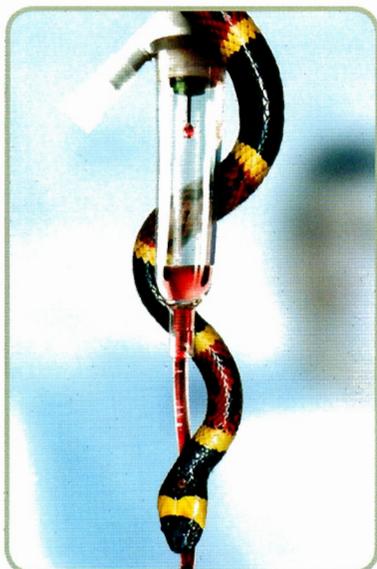
SpePharm

to Special People



savene®
dexrazoxane

ANTIDOTO PER LO STRAVASO DI ANTRACICLINE⁸



SOMMINISTRAZIONE DI SAVENE®

Savene® deve essere somministrato al più presto possibile e comunque nelle 6 ore successive allo stravasamento⁸. Savene® va somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi⁸.

Il dosaggio corretto di Savene® viene determinato in base alla superficie corporea*

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



Savene® è il primo antidoto specificatamente autorizzato per lo stravasamento di antracicline⁸, in grado di prevenirne gli effetti potenzialmente devastanti⁴

* Per i pazienti con superficie corporea superiore a 2 m², la dose unica non deve superare i 2000 mg.

SAVENE® E' DI FACILE PREPARAZIONE

- Savene® si prepara ricostituendo Savene® polvere in 25 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili
- La soluzione ricostituita deve essere poi diluita in una sacca da 500 ml di Savene® diluente

Fase 1: Rimuovere eventuali misure di raffreddamento, come ad es. impacchi di ghiaccio, almeno 15 minuti prima della somministrazione di Savene® e calcolare la superficie corporea del paziente*⁸

La posologia giornaliera di Savene® * è di:
Giorno 1: 1000 mg/m²
Giorno 2: 1000 mg/m²
Giorno 3: 500 mg/m²



Fase 2: Ricostituire Savene® polvere in acqua sterile per preparazioni iniettabili⁸



Fase 3: Aggiungere la soluzione ricostituita ad una sacca (500 ml) di Savene® diluente⁸



Fase 4: Somministrare Savene® per infusione endovenosa per 1-2 ore⁸



Ricordarsi di somministrare nuovamente Savene®:
Seconda dose : 24 +/- 3 ore
Terza dose : 48 +/- 3 ore⁸

* (tempo medio di eliminazione : 2,8h)⁸



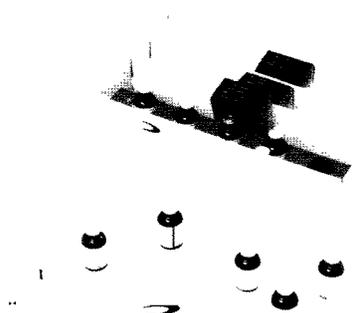


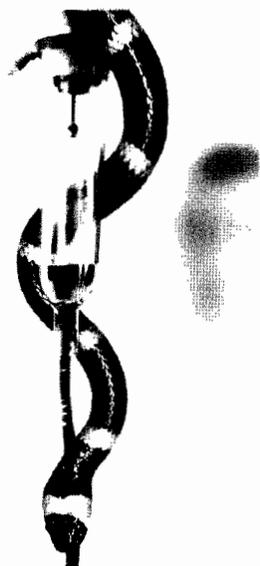
SAVENE® VIENE FORNITO SOTTO FORMA DI KIT D'EMERGENZA CONTENENTE TUTTO IL NECESSARIO PER LA SOMMINISTRAZIONE

Ciascun kit contiene ⁸:

- 10 flaconi di *Savene*® polvere
- 3 sacche di *Savene*® diluente

La confezione di *Savene*® consente di utilizzare lo stesso kit per i tre giorni di trattamento





COSA FARE SE SI SOSPETTA UNO STRAVASO DI ANTRACICLINE: ¹⁰

- ▷ interrompere immediatamente la somministrazione endovenosa di antraciclina, senza rimuovere l'accesso venoso
- ▷ marcare la zona del gonfiore e del rossore con un evidenziatore resistente all'acqua (matita dermografica)
- ▷ aspirare il farmaco, mediante una siringa da 10 ml, lasciando la cannula/l'ago in sito. Continuare ad aspirare mentre si rimuove il catetere
- ▷ annotare l'ora, le circostanze e tutte le informazioni relative all'incidente e se possibile, fare una fotografia clinica
- ▷ fornirsi del kit di trattamento dello stravasato di antracicline

COSA FARE SE SI E' DECISO DI UTILIZZARE SAVENE[®]:

- ▷ rimuovere dalla zona d'interesse eventuali misure di raffreddamento, come ad es. impacchi di ghiaccio, almeno 15 minuti prima della somministrazione di Savene[®] ⁸
- ▷ la somministrazione di Savene[®] deve essere iniziata il più presto possibile e comunque entro le 6 ore successive allo stravasato ⁸
- ▷ ricordarsi che Savene[®] deve essere somministrato per 3 giorni consecutivi ⁸

SAVENE

SpePharm Holding BV

20 mg/ml polv. per soluz. iv sacca 25 ml sol. 500 ml 10 fl



I simboli sono da interpretarsi come segnalazione di precauzione nell'uso, di valutazione del prodotto e dell'eventuale rapporto rischio beneficio

RCP

AIC	037752019
AZIENDA	SpePharm Holding BV
CLASSE	C
RICETTA	OSP - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile - vietata la vendita al pubblico
ATC	V03AF02 - Dexrazoxano
PRINCIPIO ATTIVO	dexrazoxano cloridrato
GRUPPO TERAP.	Antidoti
PREZZO	€15200,00
FORMA FARMACEUTICA	preparazione iniettabile

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Savene 20 mg/ml polvere per concentrato e diluente 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 di diluente Savene.

Eccipienti con azione o effetto noti: Flacone di diluente: 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 per concentrato e diluente per soluzione per infusione.

Flaconcino di polvere: Polvere liofilizzata di colore tra bianco e biancastro.

Flacone di diluente: Soluzione isotonica trasparente (295 mOsm/l, pH circa 7,4).

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 - Indicazioni terapeutiche

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

4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Savene deve essere somministrato sotto il controllo di un medico esperto nell'impiego di prodotti 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).

Non c'è esperienza su riduzione/aumento della dose né su variazioni della posologia nel trattamento dello stravasato. Per i pazienti con una superficie corporea superiore a 2 m², la singola dose non deve superare i 2.000 mg.

Insufficienza renale

Non sono stati effettuati studi su pazienti con ridotta funzione renale, l'uso del trattamento in questi pazienti non è pertanto raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Una ridotta funzione renale può comportare un'inferiore velocità di eliminazione e un'esposizione sistemica prolungata.

Insufficienza epatica

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

Anziani

Il profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco non è stato studiato negli anziani e l'uso del dexrazoxano in questi pazienti non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

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

Metodo di somministrazione Per uso endovenoso, previa ricostituzione e diluizione. Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di Savene 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/superficie diverso (a) da quello (a) interessato (a) dallo stravasato. Eventuali 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.
- 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 di 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 questi 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 epatico e della funzione renale. Dal momento che si può verificare una disfunzione epatica (aumento delle transaminasi e della 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.

Dal momento che la disfunzione renale può ridurre la velocità di eliminazione del dexrazoxano, i pazienti con una funzione renale già compromessa devono essere tenuti sotto controllo per monitorare eventuali segni di tossicità ematologica.

Contenuto di sodio e di potassio Il diluente Savene contiene potassio (98 mg/500 ml). Questo deve essere tenuto in considerazione dai pazienti con funzioni epatiche ridotte o pazienti che seguono una dieta iposodica controllata. La concentrazione plasmatica di potassio deve essere strettamente monitorata nei pazienti a rischio di iperpotassiemia. Contiene anche sodio (1,61 g/500 ml) che può essere dannoso per i pazienti che seguono una dieta iposodica controllata.

4.5 - Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

- 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. Usare un vaccino inattivato ove disponibile (poliomielite) (vedere paragrafo 4.4).
- Il dimetilsolfossido (DMSO) non deve essere usato nei pazienti cui viene somministrato dexrazoxano per il trattamento dello stravasato indotto dalle antracicline (vedere paragrafo 5.3)
- Fenitoina: gli agenti citotossici possono ridurre l'assorbimento della fenitoina con conseguente esacerbazione delle convulsioni. Dexrazoxano non è raccomandato in combinazione con fenitoina.
- Impiego concomitante 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 piuttosto 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.

4.6 - Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione in uomini e donne Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento e informare subito il medico in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Dal momento che il dexrazoxano possiede una certa attività mutagenica, gli uomini trattati con dexrazoxano devono essere avvisati di non fare figli durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento e/o devono fare uso di misure contraccettive efficaci durante lo stesso periodo di tempo

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. Sono disponibili pochi dati preclinici relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Dexrazoxano non deve essere somministrato a donne in gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento al seno Non è noto se il dexrazoxano venga escreto nel latte umano. A causa del potenziale di reazioni avverse gravi nei bambini allattati al seno esposti al dexrazoxano, le madri devono interrompere l'allattamento al seno durante la terapia con Savene (vedere paragrafo 4.3).

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

Vertigini, sonnolenza e sincope sono state riscontrate in pochi pazienti in studi TT01 e TT02 condotti su Savene (vedere paragrafo 4.8). Si ritiene che Dexrazoxano abbia un'influenza limitata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 - Effetti indesiderati

Una serie di studi 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 nel sito dell'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 il 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 del sangue e 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 (≥1/10) Comuni (≥1/100 e < 1/10) Non comuni (≥1/1.000 e <1/100) Rari (≥1/10.000 e <1/1.000) Molto rari (<1/10.000)

Classe sistemica organica	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezione postoperatoria
	Comune	Infezione
		Infezione neutropenica
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Alterazioni del sistema nervoso	Comune	Capogiro
		Deficit sensoriale
		Sincope
Alterazioni del sistema vascolare	Comune	Tremore
		Flebite
		Flebite superficiale
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Comune	Trombosi venosa degli arti
		Dispnea
		Polmonite
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
		Diarrea
		Stomatite

		Secchezza delle fauci
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia
		Prurito
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	Comune	Emorragia vaginale
Disordini generali e alteri del sito di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione
	Comune	Piressia
		Flebite in sede di iniezione
		Eritema in sede di iniezione
		Spossatezza
		Indurimento in sede di iniezione
		Gonfiore in sede di iniezione
		Edema periferico
		Sonnolenza
Indagini diagnostiche	Comune	Calo ponderale
Lesioni, avvelenamento e complicazioni di procedure terapeutiche	Comune	Complicazioni della 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	80	36	45,0%
Neutrofili	78	36	46,2%
Piastrine	80	17	21,3%
Sodio (lpo)	79	5	6,3%
Potassio (lpo)	79	2	2,5%
Potassio (lper)	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 (lpo)	28	2	7,1%

4.9 - Sovradosaggio

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

5 - PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 - Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici, 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 meccanismi d'azione principali:

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 di una riduzione della concentrazione sierica di calcio come descritto da alcuni studi.

I seguenti dati di efficacia si riferiscono a Savene impiegato nel trattamento dello stravasamento di antracicline:

Il programma clinico di Savene (dexrazoxano) comprendeva due studi multicentrici in aperto a braccio singolo. L'obiettivo generale di ciascuno studio era quello di sperimentare il profilo di efficacia di Savene endovenoso nella prevenzione del danno tissutale dovuto a stravasamento accidentale di antracicline evitando, di conseguenza, di sottoporre i pazienti alla consueta procedura di escissione chirurgica del tessuto interessato. Vista la rarità dell'evento, è possibile usare per il confronto solo dati storici (che dimostrano incidenze chirurgiche del 35-50 %, in un solo paese 100 % nei casi dimostrati 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 erano 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 antracicline venisse documentata mediante microscopia in fluorescenza di una o più biopsie. Ai fini dello studio, nella valutazione di efficacia i pazienti con stravasamento correlato all'impiego di dispositivi di accesso venoso centrale (CVAD) non sono stati reclutati. I pazienti con neutropenia e trombocitopenia > CTC grado 1 (Common Toxicity Criteria) non sono stati reclutati negli studi clinici condotti.

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. Nello studio **TT02**, sono stati reclutati nello studio e sottoposti alla prima dose di Savene 57 pazienti. 36 pazienti sono stati studiati per il profilo di efficacia. Solo uno dei 36 pazienti ha necessitato dell'intervento chirurgico.

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

In entrambi gli studi, il trattamento con dexrazoxano è riuscito a prevenire lo sviluppo della necrosi, ha consentito di proseguire il trattamento antitumorale così come era stato programmato nella maggior parte dei pazienti, (70,4 %), 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 endovena. Dati biografici dimostrano che le caratteristiche cinetiche nel siero del dexrazoxano dopo l'uso endovenoso seguono un modello bicompartimentale aperto 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 processo di idrolisi intracellulare prima nei suoi due prodotti intermedi ad 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 (media 0,34 ore) mentre quella di

eliminazione terminale 1,9-9,1 ore (media 2,8 ore). Il recupero urinario totale del dexrazoxano invariato è del 34-60 %. La *clearance* sistemica non dipende dal dosaggio. La farmacocinetica dei metaboliti è stata studiata in 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. L'ADR-925 ha dimostrato di aumentare 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. La *clearance* potrebbe essere ridotta nei pazienti con una bassa *clearance* della creatinina. Studi *in vitro* sul dexrazoxano nei microsomi umani hanno mostrato un'elevata stabilità del principio attivo, il che indica che l'eventualità di un 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 differenze farmacocinetiche inter- e intraindividuali non sono state studiate in modo sistematico. Sulla base di un numero limitato di pazienti, la variabilità interindividuale calcolata sotto forma di coefficiente di variazione (CV %) è stata stimata a circa il 30 % per i parametri farmacocinetici principali.

▶ 5.3 - Dati preclinici di sicurezza

Il dexrazoxano ha dimostrato di 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 dimostrato un'associazione con lo sviluppo di neoplasia maligna secondaria nei topi (tumori linfoidi) e nei ratti (carcinomi uterini) dopo la somministrazione per periodi di tempo prolungati. Entrambi gli effetti sono previsti per questa categoria di composti. Gli studi condotti sulla tossicità a dosi ripetute hanno mostrato che i principali organi 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 erano più intensi durante la somministrazione cronica rispetto a quella acuta. La tossicità combinata con la doxorubicina era di tipo additivo e non sinergico. Il prodotto correlato razoxano ha dimostrato effetti embriotossici nei topi, nei ratti e nei conigli e un'azione teratogena nei ratti e nei topi. Durante il trattamento dei topi con stravano di daunorubicina sperimentale con dexrazoxano associato sistematicamente al trattamento topico con DMSO sulla superficie cutanea interessata dagli effetti della daunorubicina, il 67 % dei topi sviluppava piccole ferite cutanee, mentre il trattamento con dexrazoxano da solo preveniva completamente la necrosi cutanea indotta dalla daunorubicina in un altro gruppo di topi. Pertanto, il dimetilsolfossido (DMSO) non deve essere impiegato nei pazienti a cui viene somministrato dexrazoxano per trattare lo stravano di antraciclina.

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

▶ 6.1 - Elenco degli eccipienti

Fiaconcino di polvere nessuno

Flacone di diluente Cloruro di sodio Cloruro di potassio Magnesio cloruro esaidrato Sodio acetato triidrato Sodio gluconato Sodio idrossido Acqua per preparazioni iniettabili

▶ 6.2 - Incompatibilità

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

▶ 6.3 - Periodo di validità

Polvere e diluente: 3 anni.

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. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'impiego sono di responsabilità di chi utilizza il prodotto e di norma non devono superare le 4 ore a 2-8 °C.

▶ 6.4 - Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Tenere i flaconcini e i flaconi nell'imballaggio esterno per tenerli al riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.3.

▶ 6.5 - Natura e contenuto del contenitore

Polvere Savene: flaconcino di vetro tipo I color ambra da 36 ml con tappo di gomma clorobutilica e capsula di chiusura "flip-off" o a strappo.

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

Dimensioni delle confezioni: Savene viene fornito in un kit di emergenza contenente 10 flaconcini di polvere Savene e 3 flaconi di diluente Savene.

▶ 6.6 - Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'infusione, la polvere Savene deve essere ricostituita con 25 ml di Diluente Savene per produrre una concentrazione di 20 mg di dexrazoxano per ml di acqua sterile. Il concentrato è leggermente giallastro. La soluzione ricostituita deve essere poi diluita ulteriormente nella parte rimanente di diluente Savene.

Prestare attenzione durante la ricostruzione e la diluizione e adottare le consuete procedure per la corretta manipolazione dei medicinali citotossici. Se la polvere o la soluzione viene a contatto con la pelle o con le mucose, lavare immediatamente e accuratamente con acqua.

Il prodotto 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

SpePharm Holding B.V. Kingsfordweg 151 1043 GR Amsterdam Olanda

▶ 8 - NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/350/001

▶ 9 - DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 28/07/2006 Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione 28/07/2011

▶ 10 - DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

20/07/2012

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