

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Dexrazoxan (als 589 mg Dexrazoxanhydrochlorid).

Nach Rekonstitution mit 25 ml Savene-Verdünnungsmittel enthält 1 Milliliter (ml) 20 mg Dexrazoxan.

Sonstige Bestandteile mit bekannten Wirkungen in der Infusionsflasche mit Verdünnungsmittel:

Kalium 98 mg/500 ml, oder 5,0 mmol/l
Natrium 1,61 g/500 ml, oder 140 mmol/l

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Durchstechflasche mit Pulver: weißes bis cremefarbiges Lyophilisat.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

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

Tag 1: 1.000 mg/m²
Tag 2: 1.000 mg/m²
Tag 3: 500 mg/m²

Die erste Infusion muss so bald wie möglich und innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Vorfall eingeleitet werden. Die Behandlung an den Tagen 2 und 3 muss zur selben Zeit wie am ersten Tag (+/-3 Stunden) begonnen werden. Es gibt keine Erfahrungen hinsichtlich Dosisreduzierung oder -erhöhung sowie der Änderung des Ablaufplans zur Behandlung der Extravasation. Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 2 m² darf die Einzeldosis 2000 mg nicht übersteigen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Studien bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt, weshalb die Behandlung bei derartigen Patienten nicht empfohlen wird (siehe Ab-

schnitt 4.4). Eine herabgesetzte Nierenfunktion kann zu einer verringerten Ausscheidungsrate und einer länger anhaltenden systemischen Belastung führen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Patienten

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Savene bei Kindern unter 18 Jahren sind noch nicht ermittelt und es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung. Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von Savene vor der Anwendung finden Sie in Abschnitt 6.6.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ständige Überwachung

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

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

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

eine regelmäßige hämatologische Überwachung erforderlich.

Überwachung der Leber- und Nierenfunktionen

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

Da die Ausscheidungsrate von Dexrazoxan durch Funktionsstörungen der Niere verringert sein kann, müssen Patienten mit bereits beeinträchtigten Nierenfunktionen hinsichtlich Anzeichen einer hämatologischen Toxizität überwacht werden.

Kalium- und Natriumgehalt

Das Savene-Verdünnungsmittel enthält Kalium (98 mg/500 ml). Dies muss bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion oder Patienten unter kontrollierter Kaliumdiät berücksichtigt werden. Der Plasmakaliumspiegel bei zu Hyperkaliämie neigenden Patienten muss engmaschig überwacht werden. Das Arzneimittel enthält außerdem Natrium (1,61 g/500 ml), das für Patienten unter kontrollierter natriumarmer Diät schädlich sein kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert bei:

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

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen bei:

- Anderen abgeschwächten Lebendimpfstoffen: Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten erhöht, deren Immunsystem durch die Grundkrankheit bereits abgeschwächt ist. Ein inaktivierter Impfstoff sollte verwendet werden soweit vorhanden (z. B. Poliomyelitis), siehe Abschnitt 4.4.
- Dimethylsulfoxid (DMSO) soll nicht bei Patienten verwendet werden, denen Dexrazoxan zur Behandlung einer Anthracyclin-Extravasation verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.3)
- Phenytoin: zytotoxische Wirkstoffe können die Absorption von Phenytoin verringern, was zu einer Verschlimmerung von Krämpfen führt. Dexrazoxan wird nicht in Kombination mit Phenytoin empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung ist sorgfältig abzuwägen:

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

Übliche Wechselwirkungen aller zytotoxischen Wirkstoffe:

- Aufgrund des erhöhten Thrombose- und Blutungsrisikos bei Patienten mit malignen

Erkrankungen wird häufig eine Behandlung mit gerinnungshemmenden Mitteln durchgeführt. Da zytotoxische Wirkstoffe mit oralen gerinnungshemmenden Mitteln in Wechselwirkung treten können, müssen mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelte Patienten häufiger überwacht werden.

- Dexrazoxan kann sich zur Toxizität addieren, die durch den Chemotherapiezyklus induziert wurde, bei dem diese stattgefunden hat. Daher ist eine sorgfältige Überwachung der hämatologischen Parameter erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Für Dexrazoxan spezifische Wechselwirkung:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter; Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung schwangerschaftsverhütende Methoden anwenden und ihren Arzt umgehend informieren, falls sie schwanger werden. (Siehe Abschnitt 4.3.) Da Dexrazoxan mutationsauslösende Wirkungen besitzt, müssen männliche Patienten während und 3 Monate lang nach Abschluss der Dexrazoxan-Behandlung Empfängnisverhütungsmittel verwenden. Außerdem müssen männliche Patienten darauf hingewiesen werden, dass Sie innerhalb dieser Zeitdauer kein Kind zeugen sollten.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten für die Anwendung von Dexrazoxan bei schwangeren Frauen. Dexrazoxan kann Schädigungen des Fötus nachsichziehen, wenn das Arzneimittel bei schwangeren Frauen angewendet wird. Hinsichtlich der Reproduktionstoxizität sind nur wenige präklinische Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.3). Dexrazoxan sollte bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

Stillzeit

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

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

Schwindel, Schläfrigkeit und Synkopen wurden bei wenigen in die Savene-Studien TT01 und TT02 eingeschlossenen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dexrazoxan hat nur begrenzten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

(Die Zahlen für Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems werden in einer separaten Tabelle 2 auf Seite 4 der Laboruntersuchungen aufgeführt.)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

Als *sehr häufig* beschriebene Nebenwirkungen traten bei mehr als 1 von 10 Patienten auf ($\geq 1/10$).

Als *häufig* beschriebene Nebenwirkungen traten bei bis zu 1 von 10 Patienten auf ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Als *gelegentlich* beschriebene Nebenwirkungen traten bei bis zu 1 von 100 Patienten auf ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$).

Als *selten* beschriebene Nebenwirkungen traten bei bis zu 1 von 1000 Patienten auf ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$).

Als *sehr selten* beschriebene Nebenwirkungen traten bei weniger als 1 von 10000 Patienten auf ($< 1/10000$).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel gegen Tumoren wirkende Mittel

ATC-Code: V03AF02

Zwei pharmakodynamische Eigenschaften von Dexrazoxan sind in der Literatur beschrieben:

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

Wirkungsmechanismus

Dexrazoxan hat 2 Hauptwirkungsmechanismen:

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

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

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

Die folgenden Wirksamkeitsdaten gelten für Savene bezüglich der Behandlung der Extravasation durch Anthracycline.

Das klinische Programm für Savene (Dexrazoxan) umfasste 2 offene, einarmige, multi-zentrische Studien. Das Ziel der einzelnen Studien war die Erforschung der Wirksamkeit von intravenös gegebenem Savene bei der Verhinderung von Gewebeschäden durch versehentlich ausgetretenes Anthracyclin, um somit den Patienten zu ersparen, sich einer routinemäßigen operativen Exzision des geschädigten Gewebes zu unterziehen.

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

In beiden Studien war das Dosierungsregime gleich. Die Behandlung mit Savene musste innerhalb von 6 Stunden nach dem Vorfall begonnen werden und wurde nach 24 und 48 Stunden wiederholt. Die erste und zweite Dosis betrug 1.000 mg/m², und die dritte Dosis 500 mg/m².

Eine Voraussetzung für die Aufnahme in den Wirksamkeitsteil der Studie war, dass die Anthracyclin-Extravasation durch eine Fluoreszenzmikroskopie einer oder mehrerer Biopsien nachgewiesen wurde. Patienten mit Extravasationen durch einen zentralvenösen Zugang (CVAD) wurden aus Studiengründen nicht in die Beurteilung der Wirksamkeit einbezogen.

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

In die Studie **TT01** wurden 23 Patienten aufgenommen. Sie erhielten eine Behandlung mit Savene. Achtzehn Patienten konnten bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Tabelle 1: (Anzahl der Patienten = 80)

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

sowie weitere 5 Patienten lediglich bezüglich Giftwirkung ausgewertet werden. Bei keinem der Patienten war ein chirurgischer Eingriff erforderlich.

In die Studie **TT02** wurden 57 Patienten aufgenommen. Sie erhielten eine erste Dosis Savene.

36 Patienten konnten bezüglich Wirksamkeit ausgewertet werden. Nur einer der 36 Patienten musste sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Savene darf nur intravenös verabreicht werden.

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

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

Elimination: Dexrazoxan zeigt eine biphasische Eliminationskinetik. Die anfängliche Eliminationshalbwertszeit (Alpha) beträgt 0,18–1 h (Mittelwert 0,34 h), und die termi-

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass Dexrazoxan mutationsauslösende Wirkungen besitzt. Das krebbsauslösende Potenzial von Dexrazoxan wurde zwar nicht erforscht, jedoch konnte herausgefunden werden, dass Razoxan (das razemische Gemisch von Dexrazoxan und Levrazoxan) nach Anwendung über einen längeren Zeitraum mit der Entwicklung von sekundären Malignitäten bei Mäusen (lymphoide Neoplasmen) und Ratten (Uteruskarzinome) verbunden ist. Diese beiden Wirkungen sind bei dieser Stoffgruppe zu erwarten.

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe haben gezeigt, dass die Zielorgane in erster Linie Gewebe waren, die einer schnellen Zellteilung unterliegen: Knochenmark, lymphoide Gewebe, Hoden und Verdauungstrakt. Eine Hemmung der Neubildung von Knochenmarkszellen (Myelosuppression) wird daher häufig beobachtet. Die offensichtlichen Auswirkungen waren bei der chronischen Anwendung größer als bei der akuten. Die Toxizität in Kombination mit Doxorubicin war nicht synergisch, sondern additiv.

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

Tabelle 2: Auftreten anormaler Laborwerte in den Studien TT01 und TT02 (Patienten = 80)

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Pulver
keine

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen und Verdünnungsmittel:
3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität unter Anwendung wurde bei Lagerung zwischen 2 und 8°C für 4 Stunden nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls es

nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung unter Anwendung und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht mehr als 4 Stunden bei 2 bis 8°C dauern soll.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflaschen und Infusionsflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für Informationen zur Lagerung, Rekonstitution und Verdünnung von Savene siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Packungsgrößen:
Savene ist in einem Notfall-Set erhältlich, das 10 Durchstechflaschen Savene-Pulver und 3 Infusionsflaschen Savene-Verdünnungsmittel enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Das Konzentrat muss dann mit dem verbleibenden Savene-Verdünnungsmittel verdünnt werden.
Beim Handhaben und Zubereiten des Konzentrats sowie der verdünnten Lösung muss mit großer Sorgfalt vorgegangen

werden. Außerdem müssen die normalen Verfahrensweisen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln beachtet werden. Wenn das Pulver oder die Lösung mit Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, müssen die betreffenden Stellen umgehend und gründlich mit Wasser gespült werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare Ltd
Pitcairn House
Crown Square, First Avenue
Burton-on-Trent, Staffordshire
DE14 2WW
Großbritannien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/350/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung 28/07/2006
Datum der letzten Verlängerung
28/07/2011

10. STAND DER INFORMATION

18/07/2014

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt