

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Savene 20 mg/ml poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de dexrazoxane (589 mg de chlorhydrate de dexrazoxane).  
Chaque ml contient 20 mg de dexrazoxane après reconstitution avec 25 ml de solvant Savene.

### Excipients à effet notoire :

Flacon de solvant pour perfusion :

Potassium 98 mg/500 ml ou 5.0 mmol/l

Sodium 1,61 g/500 ml ou 140 mmol/l

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion.

Flacon de poudre :

Lyophilisat blanc à blanc cassé.

Flacon de solvant pour perfusion :

Solution isotonique transparente (295 mOsm/l, pH environ 7,4).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Savene est indiqué chez l'adulte pour le traitement de l'extravasation d'anthracycline.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Savene doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

#### Posologie

Le traitement doit être administré une fois par jour pendant 3 jours consécutifs.

La posologie recommandée est :

Jour 1 : 1 000 mg/m<sup>2</sup>

Jour 2 : 1 000 mg/m<sup>2</sup>

Jour 3 : 500 mg/m<sup>2</sup>

La première perfusion doit être commencée dès que possible et dans les six heures suivant l'accident.  
Le traitement des Jours 2 et 3 doit commencer à la même heure (+/- 3 heures) que le premier jour.

Pour les patients dont la surface corporelle est supérieure à 2 m<sup>2</sup>, la dose unique ne doit pas dépasser 2 000 mg.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère, (clairance de la créatinine <40 ml/min), la dose de Savene doit être réduite de 50 % (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Le dexrazoxane n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, son utilisation chez ces patients est déconseillée (voir rubrique 4.4).

### *Personnes âgées*

La sécurité et l'efficacité du dexrazoxane n'ont pas été évaluées chez les personnes âgées, son utilisation chez ces patients est déconseillée.

### *Enfants*

La sécurité et l'efficacité de Savene n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans et aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour utilisation intraveineuse après reconstitution et dilution.

Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, se reporter à la rubrique 6.6. La dose indiquée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 1-2 heures, dans une veine large située dans une extrémité/zone autre que celle affectée par l'extravasation. Pour permettre un débit sanguin suffisant, retirer au minimum 15 minutes avant l'administration de Savene les dispositifs de refroidissement (par exemple, sachets de glace) apposés sur la zone à traiter.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la rubrique 6.1.
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de mesures contraceptives (voir rubrique 4.6.)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Vaccination concomitante avec un vaccin anti-amaril (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Surveillance continue

Après le traitement et jusqu'à la guérison, un examen local doit être régulièrement effectué.

En cas de suspicion d'une extravasation de composés vésicants autres que des anthracyclines par le même accès intraveineux (par ex., avec la vincristine, la mitomycine et la vinorelbine), Savene n'aura aucun effet sur la réaction provoquée par ces composés.

Dans la mesure où Savene est administré à des patients suivant un traitement cytotoxique avec anthracycline, son potentiel cytotoxique (en particulier la toxicité hématologique réversible avec un nadir se produisant aux jours 11-12) sera par conséquent ajouté à celui de la chimiothérapie administrée. Par conséquent une surveillance hématologique doit être régulièrement effectuée.

#### Surveillance des fonctions hépatique et rénale

Etant donné que des atteintes de la fonction hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubine) peuvent se produire (en particulier à des doses supérieures à 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dexrazoxane), il est recommandé d'effectuer des tests de routine de la fonction hépatique avant chaque administration de dexrazoxane chez les patients présentant, à l'initiation du traitement par Savene, des troubles de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Etant donné que l'insuffisance rénale peut ralentir l'élimination du dexrazoxane, les patients souffrant de troubles de la fonction rénale doivent être surveillés en vue de détecter les éventuels signes d'une toxicité hématologique (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine <40 ml/min)).

#### Réaction anaphylactique

Des réactions anaphylactiques, incluant angioedème, réactions cutanées, bronchospasmes, détresse respiratoire, hypotension et perte de conscience ont été observées chez les patients traités avec du

dexrazoxane et des anthracyclines (voir rubrique 4.8). Les antécédents d'allergie au dexrazoxane doivent être examinés avec attention avant l'administration (voir rubrique 4.3).

#### Femmes en âge de procréer / contraception féminine et masculine

Le dexrazoxane étant mutagène et étant utilisé avec des anthracyclines, connues pour avoir des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques, il doit être recommandé aux hommes et aux femmes sexuellement actifs en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant/débuter de grossesse et d'utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Les femmes doivent informer immédiatement leur médecin si elles sont enceintes (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### Contenu en potassium et sodium

Le solvant pour Savene contient 98 mg de potassium par flacon de 500 ml. Ceci doit être pris en compte chez les patients ayant une fonction rénale altérée ou chez ceux ayant un régime contrôlé en potassium. La concentration plasmatique de potassium doit faire l'objet d'une surveillance attentive chez les patients présentant un risque d'hyperkaliémie.

Le solvant pour Savene contient aussi 1,61 g de sodium par flacon de 500 ml, ce qui équivaut à 81 % de l'apport quotidien maximum en sodium de 2 g recommandé par l'OMS pour un adulte.

### **4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction**

Association contre-indiquée :

Vaccin anti-amaril (fièvre jaune) : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle (voir rubrique 4.3).

Association non recommandée :

- Autres vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente ou par une chimiothérapie concomitante. Utiliser si possible un vaccin inactivé (poliomyélite).
- Ne pas administrer de diméthylsulfoxyde (DMSO) chez les patients qui reçoivent du dexrazoxane pour le traitement de l'extravasation des anthracyclines (voir rubrique 5.3).
- Phénytoïne : les agents cytotoxiques peuvent réduire l'absorption de la phénytoïne, entraînant une recrudescence des convulsions. Le dexrazoxane n'est pas recommandé en association à la phénytoïne.

Association à évaluer avec attention :

Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

- En raison de l'augmentation du risque thrombotique chez les patients souffrant d'affections malignes, l'utilisation d'anticoagulants est fréquente. En raison de l'interaction possible des agents cytotoxiques avec les anticoagulants oraux, les patients sous traitement anticoagulant doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente.
- Le dexrazoxane risquant d'accroître la toxicité du cycle de chimiothérapie au cours duquel l'incident s'est produit, les paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive (voir rubrique 4.4)

Interaction spécifique au dexrazoxane :

Les tests sur les cinq principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) n'ont montré aucune inhibition de ces isoenzymes par le dexrazoxane.

La co-administration de doxorubicine (50 à 60 mg/m<sup>2</sup>) ou d'épirubicine (60 à 100 mg/m<sup>2</sup>), n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique du dexrazoxane. Dans les études, le dexrazoxane n'a pas affecté la pharmacocinétique de la doxorubicine. Des données limitées provenant d'études suggèrent que la clairance de l'épirubicine pourrait augmenter lorsque le dexrazoxane est pré-administré, ce qui a été le cas avec de fortes doses d'épirubicine (120-135 mg/m<sup>2</sup>). Il convient de noter que dans ces études, le dexrazoxane avait été administré avant l'anthracycline.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer / contraception féminine et masculine

Le dexrazoxane étant mutagène et étant utilisé avec des anthracyclines, connues pour avoir des propriétés cytotoxiques, mutagènes et embryotoxiques, il doit être recommandé aux hommes et aux femmes sexuellement actifs en âge de procréer de ne pas concevoir d'enfant/débuter de grossesse et d'utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Les femmes doivent informer immédiatement leur médecin si elles sont enceintes (voir rubrique 4.3).

### Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du dexrazoxane chez la femme enceinte. Toutefois, le dexrazoxane peut entraîner des effets délétères chez le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le dexrazoxane ne doit pas être administré au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

### Allaitement

Il n'existe pas de donnée sur le passage de dexrazoxane dans le lait maternel. En raison de la sévérité des effets indésirables potentiels chez le nouveau-né allaité et exposé au dexrazoxane, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par Savene (voir rubrique 4.3.).

### Fertilité

Les données de fertilité disponibles, issues d'études menées sur l'animal, sont limitées, mais des changements testiculaires ont été observés chez les rats et les lapins après l'administration de doses répétées (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des cas de vertige, somnolence et syncope ont été rapportés chez quelques patients inclus dans les études TT01 et TT02 évaluant Savene (voir rubrique 4.8). Le dexrazoxane a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Plusieurs publications portant sur plus de 1 000 patients ont fait apparaître l'existence uniforme d'effets indésirables dose-dépendants. Les plus fréquents sont : nausées/vomissements, myélosuppression (neutropénie, thrombocytopenie), réactions au site d'injection, diarrhée, stomatite et augmentation des transaminases hépatiques (ALAT/ASAT). Tous ces effets indésirables ont été rapidement réversibles.

Les informations suivantes sont issues de deux études cliniques (TT01 et TT02) portant sur l'administration de Savene chez des patients ayant présenté une extravasation au cours d'une chimiothérapie.

Les effets indésirables rapportés avec le dexrazoxane ont été ceux habituellement observés avec une chimiothérapie standard : nausées/vomissements chez environ un tiers des patients, neutropénie et thrombocytopenie chez environ la moitié des patients, plus rarement augmentation des transaminases hépatiques (ALAT/ASAT).

Les réactions indésirables observées dans les deux études sont répertoriés ci-dessous.

### **Incidence des réactions indésirables (convention MedDRA) observées dans les études TT01 et TT02 (n = 80 patients)**

(Les chiffres concernant les troubles se rapportant aux affections hématologiques et à celles du système lymphatique sont regroupés avec les valeurs biologiques)

Les réactions indésirables rapportées ci-dessous le sont selon leur fréquence de survenue :

Très fréquents :  $\geq 1/10$

Fréquents :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquents :  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$

Rares :  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$

Très rares :  $< 1/10\ 000$

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Réactions indésirables</b>
Infections et infestations	Très fréquent	Infection postopératoire
	Fréquent	Infection Infection neutropénique
Affections du système immunitaire	Inconnue	Réactions anaphylactiques
	Inconnue	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Perte d'appétit
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges
		Perte sensitive
		Syncope
		Tremblements
Affections vasculaires	Fréquent	Phlébite
		Thrombophlébite superficielle
		Thrombose veineuse des membres
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée
		Pneumonie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
		Diarrhée
		Stomatite
		Bouche sèche
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquent	Alopécie
		Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Hémorragie vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection
	Fréquent	Pyrexie
		Phlébite au point d'injection
		Erythème au point d'injection
		Fatigue
		Induration au point d'injection
		Tuméfactions au point d'injection
		Œdème périphérique
Somnolence		

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Réactions indésirables
Investigations	Fréquent	Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Complication de la plaie

#### Incidence des anomalies biologiques dans les études TT01 et TT02 (n = 80 patients)

Test	Nbre de patient avec valeur de base	CTC grades 3-4	
		N	%
Hémoglobine	80	2	2,5 %
Leucocytes	80	36	45,0 %
Neutrophiles	78	36	46,2 %
Plaquettes	80	17	21,3 %
Hyponatrémie	79	5	6,3 %
Hypokaliémie	79	2	2,5 %
Hyperkaliémie	79	0	0,0 %
Phosphatases alcalines	77	0	0,0 %
Bilirubine	77	1	1,3 %
ASAT	57	2	3,5 %
ALAT	71	3	3,9 %
Créatinine	76	2	2,6 %
LDH	78	0	0,0 %
Hypocalcémie (calcium total)	28	2	7,1 %

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

Les signes et symptômes probables de surdosage sont : leucopénie, thrombocytopénie, nausées, vomissements, diarrhée, réactions cutanées et alopecie. Le traitement doit être symptomatique.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments détoxifiants dans un traitement cytostatique, code ATC : V03AF02

Deux propriétés pharmacodynamiques du dexrazoxane sont décrites dans la littérature :

1. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines
2. Effet anticancéreux

#### Mécanisme d'action

Le dexrazoxane est associé à deux mécanismes d'action majeurs :

1. Chélation du fer, en particulier par l'intermédiaire de son métabolite à cycle ouvert, réduisant ainsi le stress oxydatif dépendant du fer responsable de la cardiotoxicité des anthracyclines.
2. Inhibition de la topo-isomérase II.

La contribution de ces 2 mécanismes à la protection tissulaire après une extravasation d'anthracycline, n'est pas connue.

La chélation est aussi probablement responsable d'une augmentation de l'excrétion de fer et de zinc dans les urines et de la diminution de la concentration de calcium sérique (comme l'indiquent quelques études).

#### Efficacité et sécurité cliniques

Le programme clinique relatif à Savene (dexrazoxane) comportait deux études multicentriques en ouvert à un seul bras.

L'objectif global de chaque étude était d'évaluer l'efficacité de Savene, administré par voie intraveineuse, dans la prévention des lésions tissulaires liées à l'extravasation d'une anthracycline, et par conséquent le recours à l'excision chirurgicale des tissus affectés, habituellement pratiquée dans ces cas.

En raison de la rareté de cet accident, seules des données historiques ont pu être utilisées pour comparaison (des taux de chirurgie de 35-50 % ont été rapportés, et dans un pays un taux de 100 %, pour des cas confirmés par biopsie.)

Le schéma posologique était identique dans les deux études. Le traitement par Savene devait commencer dans les 6 heures suivant l'incident et être répété au bout de 24 et 48 heures. Les deux premières doses étaient de 1 000 mg/m<sup>2</sup> et la troisième de 500 mg/m<sup>2</sup>.

Pour que les patients puissent être inclus dans l'analyse d'efficacité des études, l'extravasation d'anthracycline devait être confirmée par microscopie à fluorescence d'une ou plusieurs biopsies.

Pour les besoins de l'étude, les patients dont l'extravasation s'était produite avec un cathéter veineux central n'étaient pas inclus dans l'évaluation de l'efficacité.

Les patients présentant une neutropénie et une thrombocytopénie de grade > 1 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

Vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude **TT01** et ont reçu un traitement par Savene. Dix-huit étaient évaluable pour l'efficacité et la sécurité, les cinq autres patients étaient évaluables uniquement pour la toxicité. Aucun patient n'a dû subir une intervention chirurgicale.

Cinquante-sept patients ont été inclus dans l'étude **TT02** et ont reçu la première dose de Savene. 36 d'entre eux ont été évaluables pour l'efficacité. Un seul a subi une intervention chirurgicale.

Tous les patients des deux études avaient reçu une anthracycline, le composé le plus couramment administré était l'épirubicine (56 % des patients).

Dans les deux études, le traitement par dexrazoxane a évité le développement d'une nécrose, a permis, dans la majorité des cas (70,4%), la poursuite de la chimiothérapie selon le planning prévu, et a réduit la survenue des séquelles (seules quelques séquelles légères à long terme ont été observées).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Savene doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

#### Distribution

Les données bibliographiques démontrent que la cinétique sérique du dexrazoxane, après administration par voie intraveineuse, suit un modèle ouvert à 2 compartiments, indépendant du schéma posologique et de la dose. Les volumes apparents de distribution sont de 0,13-1,3 l/kg (médiane 0,49 l/kg). Le volume de distribution est indépendant de la dose. L'AUC est proportionnelle à la dose. La distribution tissulaire est rapide, les niveaux les plus élevés de molécule mère inchangée

et de produit d'hydrolyse apparaissant dans le foie et les reins. La liaison du dexrazoxane aux protéines est d'environ 2 %.

#### Biotransformation

Dans un premier temps, le dexrazoxane subit une hydrolyse intracellulaire, en deux intermédiaires à un cycle ouvert (B et C), puis à sa forme à 2 cycles ouverts (ADR-925) dont la structure est similaire à l'EDTA, un fort chélateur du fer et des cations divalents sous forme d'ions calcium.

#### Élimination

Le dexrazoxane présente une cinétique d'élimination biphasique. La demi-vie d'élimination initiale ( $\alpha$ ) est de 0,18-1 h (médiane 0,34 h) et la demi-vie d'élimination terminale est de 1,9-9,1 h (médiane 2,8 h). L'élimination urinaire totale du dexrazoxane inchangé est de 34 %-60 %. La clairance systémique est indépendante de la dose. La pharmacocinétique des métabolites provient d'une seule étude avec cinq patients. La demi-vie d'élimination moyenne des métabolites B et C à un cycle ouvert est, respectivement, de 0,9-3,9 h (n=5) et 0,5-0,8 h (n=3). La demi-vie d'élimination du métabolite ADR-925 à 2 cycles ouverts n'est pas indiquée dans la littérature. L'ADR-925 augmente d'un facteur de trois dans les 15 min. suivant l'injection de 1500 mg/m<sup>2</sup>, puis reste relativement constant, en plateau, pendant 4 heures et diminue de moitié au bout de 24 heures.

Les études *in vitro* sur des microsomes humains ont montré une stabilité élevée du dexrazoxane indiquant l'improbabilité d'un métabolisme majeur via le cytochrome P450.

Les données disponibles ne permettent pas de tirer des conclusions quant aux facteurs pharmacocinétiques intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race et le poids. Les variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles n'ont pas été systématiquement étudiées. La variabilité interindividuelle calculée sous forme de coefficient de variation (% CV) à partir d'un nombre limité de patients, a été estimée à environ 30 % pour les principaux paramètres pharmacocinétiques.

#### *Insuffisance rénale*

Comparé aux sujets normaux (clairance de la créatinine (CLCR) >80 mL/min), l'exposition était 2 fois supérieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (CLCR de 30 à 50 mL/min) à sévère (CLCR <30 mL/min). La modélisation indique qu'une exposition équivalente ( $ASC_{0-inf}$ ) pourrait être obtenue si la posologie était réduite de 50 % chez les sujets dont la CLCR est inférieure à 40 mL/min comparé aux sujets témoins (CLCR >80 mL/min) (voir rubrique 4.2).

#### *Pharmacocinétique chez les patients présentant des extravasations*

L'essai clinique TT04 a été mené avec 6 patientes recevant un traitement de l'extravasation des anthracyclines. Le but était d'examiner la pharmacocinétique d'un schéma thérapeutique du dexrazoxane de 3 jours et son efficacité sur l'extravasation des anthracyclines chez les patients. Les clairances systémiques étaient similaires entre le jour 1 (9,9 L/h  $\pm$  3,1) et le jour 2 (11,1 L/h  $\pm$  4,5), et ne différaient pas de celles rapportées dans la littérature. Le volume de distribution du dexrazoxane à l'état d'équilibre était de 30,5 L  $\pm$  11,1 au jour 1 et de 35,8 L  $\pm$  19,7 au jour 2. La demi-vie d'élimination terminale était constante pendant les jours 1 à 3 (2,1 – 2,2 h). Les valeurs moyennes de l' $ASC_{0-24}$  au jour 1 et au jour 2 étaient comparables, et l' $ASC_{0-last}$  au jour 3 était approximativement la moitié de celle des deux premiers jours, ce qui indique que la pharmacocinétique du dexrazoxane est dose-dépendante. L'ensemble des gammes et les valeurs moyennes de l' $ASC_{0-24}$  entre les jours étaient très similaires; il ne semble pas qu'il y ait une accumulation significative de dexrazoxane.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Des études de toxicité à doses répétées de dexrazoxane ont montré que les principaux organes cibles sont les tissus à division cellulaire rapide : moelle osseuse, tissu lymphoïde, testicules et tube digestif. La myélosuppression est par conséquent courante. Les effets observés ont été plus importants au cours de l'administration chronique qu'au cours de l'administration aiguë. La toxicité en association à la doxorubicine était additive et non synergique.

Le dexrazoxane possède une activité mutagène. Son potentiel carcinogène n'a pas été étudié, mais le razoxane (mélange racémique de dexrazoxane et de levrazoxane) a été associé au développement de

tumeurs malignes chez les souris (néoplasmes lymphoïdes) et les rats (cancers de l'utérus) après administration pendant une période prolongée. Ces deux effets sont attendus pour cette classe de composés.

Les données de fertilité disponibles, issues d'études menées sur l'animal, sont limitées, mais des changements testiculaires ont été observés chez les rats et les lapins après l'administration de doses répétées.

Le razoxane s'est avéré embryotoxique chez la souris, le rat et le lapin et tératogène chez le rat et la souris.

Lorsque des souris avec extravasation expérimentale de daunorubicine ont été traitées avec du dexrazoxane donné par voie systémique et associé à l'application locale de DMSO sur la peau affectée par la daunorubicine, 67 % ont développé de petites lésions cutanées, alors que le traitement par dexrazoxane seul a complètement empêché la nécrose cutanée induite par la daunorubicine dans un autre groupe de souris. Par conséquent, le DMSO ne doit pas être utilisé chez les patients traités avec du dexrazoxane, pour traiter l'extravasation d'anthracycline.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Flacon de poudre

Néant

#### Flacon de solvant

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Chlorure de magnésium hexahydraté

Trihydrate d'acétate de sodium

Gluconate de sodium

Hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

Poudre et solvant :

3 ans.

Après reconstitution et dilution :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 4 heures quand le produit est conservé entre 2 et 8 °C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 4 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les flacons de poudre et les flacons de solvant pour perfusion dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution du médicament, se reporter à la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Savene poudre : flacons de 36 ml, en verre de type I de couleur ambre avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capuchon détachable.

Savene solvant : flacons de 500 ml en verre de type I (Ph. Eur.)

Présentations :

Savene est disponible sous forme de kit d'urgence comprenant 10 flacons de poudre Savene et 3 flacons de solvant Savene fournis avec 3 accroche-flacons.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant la perfusion, la poudre Savene doit être reconstituée avec 25 ml de solvant Savene pour obtenir une concentration de 20 mg de dexrazoxane par ml.

Le concentré obtenu est légèrement jaune.

Le concentré doit, ensuite, être dilué à nouveau dans le reste du solvant Savene.

Manipuler et préparer avec précaution le concentré, puis la solution reconstituée. Adopter des procédures appropriées à la manipulation de produits médicaux cytotoxiques. La préparation ne doit pas être manipulée par une femme enceinte. L'utilisation de gants et d'autres vêtements de protection pour éviter tout contact cutané est recommandée. Des réactions cutanées ont été signalées à la suite d'un contact avec le dexrazoxane. En cas de contact de la poudre ou de la solution avec la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/350/001

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation 28 juillet 2006  
Date du dernier renouvellement 18 juillet 2011

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences en matière de soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes mises à jour ultérieures sont publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE (1 KIT COMPRENANT 10 FLACONS DE POUDRE ET 3 FLACONS DE SOLVANT POUR PERFUSION)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Savene 20 mg/ml poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion  
dexrazoxane

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 500 mg de dexrazoxane (589 mg de chlorhydrate de dexrazoxane). Après reconstitution avec 25 ml de solvant Savene, 1 ml du concentré obtenu contient 20 mg de dexrazoxane.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**Excipients Savene poudre :**  
Néant

**Excipients Savene solvant :**  
Chlorure de sodium  
Chlorure de potassium  
Chlorure de magnésium hexahydraté  
Trihydrate d'acétate de sodium  
Gluconate de sodium  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion  
10 flacons de 500 mg de dexrazoxane  
3 flacons de 500 ml de solvant pour perfusion et 3 accroche-flacons  
Kit d'urgence pour le traitement de l'extravasation d'anthracycline

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Utilisation par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Administrer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents cytotoxiques.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
Le concentré et la solution diluée peuvent être stockés à 2-8 °C pendant 4 heures.  
Conserver les flacons de poudre et les flacons de solvant dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Contient des cytotoxiques.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/350/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot \_

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## **16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

< PC: {numéro} [code produit]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON DE POUDRE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Savene 20 mg/ml poudre pour solution à diluer

Dexrazoxane

Utilisation par voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot:

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

500 mg dexrazoxane

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON DE SOLVANT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Solvant pour Savene

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Sans objet

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium,  
Chlorure de potassium,  
Chlorure de magnésium hexahydraté,  
Trihydrate d'acétate de sodium,  
Gluconate de sodium,  
Hydroxyde de sodium,  
Eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solvant 500 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Utilisation par voie intraveineuse après dilution du concentré.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Contient des cytotoxiques après dilution du concentré.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
Conserver le produit dans l'emballage extérieur pour le protéger de la lumière.  
A utiliser dans les 4 heures après dilution, le produit étant à une température de 2-8 °C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/350/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<Sans objet.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

<Sans objet.>

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Savene 20 mg/ml poudre et solvant pour solution à diluer pour perfusion Dexrazoxane

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament. Elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Savene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Savene
3. Comment utiliser Savene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Savene
6. Contenu de l'emballage et informations supplémentaires

#### **1. Qu'est-ce que Savene et dans quel cas est-il utilisé**

Savene contient la substance active dexrazoxane, qui agit comme antidote aux médicaments anticancéreux appelés anthracyclines.

La plupart des médicaments anticancéreux sont administrés par voie intraveineuse (dans une veine). Un accident peut survenir au cours duquel le médicament est injecté en-dehors de la veine dans les tissus environnants ou s'échappe de la veine et diffuse dans les tissus avoisinants. C'est ce qu'on appelle une extravasation. Cette complication sérieuse peut provoquer de graves lésions tissulaires.

Savene est utilisé pour traiter les extravasations provoquées par les anthracyclines chez l'adulte. Il peut réduire les dégâts tissulaires causés par l'extravasation d'anthracycline.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Savene**

##### **N'utilisez jamais Savene :**

- si vous êtes allergique au dexrazoxane ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (listés en rubrique 6)
- si vous prévoyez une grossesse et n'utilisez aucune contraception efficace
- si vous allaitez
- si vous recevez un vaccin contre la fièvre jaune

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Savene :

- Savene ne doit être administré qu'en cas d'extravasation liée à une chimiothérapie à base d'anthracycline.
- Pendant le traitement par Savene, la zone où l'extravasation a eu lieu sera régulièrement examinée et des tests sanguins seront régulièrement effectués pour vérifier vos cellules sanguines.
- Si vous souffrez d'un problème hépatique, votre médecin surveillera votre fonction hépatique pendant le traitement.
- Si vous souffrez d'un problème rénal, votre médecin surveillera les éventuels changements dans vos cellules sanguines.

### **Enfants et adolescents**

Savene ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Savene**

Si vous utilisez, avez utilisé récemment ou êtes susceptible d'utiliser d'autres médicaments, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

En particulier, parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous utilisez ou êtes susceptible d'utiliser l'un des médicaments suivants :

- les vaccins : vous ne devez pas être traité(e) par Savene si vous allez recevoir le vaccin contre la fièvre jaune ; de plus, il est déconseillé de vous traiter par Savene si vous allez recevoir un vaccin contenant des particules virales vivantes
- un produit nommé le DMSO (qui est une crème pour traiter des maladies de la peau)
- la phénytoïne (un traitement contre les crises d'épilepsie). (Savene pourrait réduire l'efficacité de ce médicament).
- les anticoagulants (des médicaments pour fluidifier votre sang) (votre sang pourrait devoir être surveillé plus fréquemment).
- la ciclosporine ou le tacrolimus (tous les deux affaiblissent le système de défense de l'organisme, et sont utilisés pour éviter le rejet de greffe après une transplantation d'organe)
- les traitements immunosuppresseurs (qui diminuent la production des globules rouges, des globules blancs et des cellules de la coagulation du sang).

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Savene ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Savene.

Si vous êtes sexuellement actif, il vous est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive efficace pour empêcher une grossesse pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin celui-ci, que vous soyez un homme ou une femme (voir la rubrique 2, « N'utilisez pas Savene »).

Les informations disponibles sur l'effet de Savene sur la fertilité sont limitées : si vous avez une préoccupation à ce sujet, parlez-en à votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des cas de vertige, fatigue et évanouissement soudain ont été rapportés chez quelques patients traités par Savene. Le traitement est considéré comme ayant une influence limitée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Savene contient du potassium et du sodium**

Le solvant pour Savene 98 mg de potassium dans chaque flacon de 500 ml, susceptible d'être nocif pour les patients qui suivent un régime à faible teneur en potassium ou souffrant de problèmes rénaux. Votre médecin procédera au contrôle du taux de potassium dans votre sang, si vous êtes susceptible de présenter une élévation de ce taux.

Le solvant pour Savene contient en outre 1,61 g de sodium (principal composant du sel de cuisine/table) dans chaque flacon de 500 ml. Cela équivaut à 81 % de l'apport quotidien maximum en sodium recommandé pour un adulte.

## **3. Comment utiliser Savene**

Savene vous sera administré sous la surveillance d'un médecin connaissant parfaitement l'emploi des traitements anticancéreux.

### **Dose recommandée**

La dose dépend de votre taille, de votre poids et de votre fonction rénale. Votre médecin calcule votre surface corporelle en mètres carrés (m<sup>2</sup>) et détermine la dose à partir de cette valeur. La dose recommandée pour un adulte (dont la fonction rénale est normale) est :

Jour 1: 1000 mg/m<sup>2</sup>  
Jour 2 : 1000 mg/m<sup>2</sup>  
Jour 3 : 500 mg/m<sup>2</sup>

Votre médecin pourra réduire votre dose si vous avez des problèmes rénaux.

Savene est administré par perfusion dans une veine. La perfusion dure 1 à 2 heures.

### **Fréquence d'administration**

Vous recevrez votre perfusion une fois par jour pendant 3 jours consécutifs. La première perfusion sera commencée dès que possible et dans les six heures suivant l'extravasation de l'anthracycline. Vous recevrez une perfusion de Savene à la même heure chaque jour du traitement.

Vous ne serez pas traité(e) par Savene à l'occasion de votre prochain traitement par anthracycline, sauf si une extravasation apparaît à nouveau.

### **Si vous recevez plus de Savene que prévu**

Si vous recevez plus de Savene que prévu, vous serez suivi(e) de manière approfondie, avec une attention particulière pour vos cellules sanguines et la survenue potentielle de signes gastro-intestinaux, de réactions cutanées et d'une chute de cheveux.

Si Savene entre en contact avec la peau, la zone touchée doit être immédiatement rincée soigneusement avec de l'eau.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les autres médicaments, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, chez certains patients.

### **Certains effets indésirables peuvent être graves et nécessitent des soins médicaux immédiats.**

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des patients lors d'un traitement par Savene (fréquence inconnue) :

- réactions allergiques, dont les symptômes peuvent inclure démangeaisons (prurit), éruptions cutanées, gonflement du visage/de la gorge, respiration sifflante, essoufflement ou difficultés à respirer, modifications du niveau de conscience, hypotension, évanouissement soudain

**Si vous êtes confronté à l'un des symptômes ci-dessus, consultez immédiatement un médecin.**

Les autres effets indésirables potentiels sont répertoriés ci-dessous :

Très fréquents : peuvent affecter plus d'1 personne sur 10

- Nausées
- Réactions au site d'injection (rougeurs, gonflements, douleurs de la peau ou durcissement de la peau au site d'injection)
- Diminution des globules blancs et des plaquettes
- Infection (après une opération ou autres infections)

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Vomissements
- Diarrhée
- Sensation de fatigue, somnolence, étourdissement, évanouissement soudain
- Perte de sensation (vue, odorat, ouïe, toucher, goût)
- Fièvre
- Inflammation du vaisseau sanguin dans lequel le traitement est administré (phlébite)
- Inflammation d'un vaisseau sanguin juste sous la peau, souvent associé à un petit caillot
- Caillot sanguin dans la veine, généralement dans un bras ou une jambe
- Inflammation dans la bouche
- Bouche sèche
- Chute de cheveux
- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Perte de poids, diminution de l'appétit
- Douleurs musculaires, tremblements (mouvements musculaires incontrôlés)
- Saignement vaginal
- Difficulté à respirer
- Pneumonie (infection pulmonaire)
- Gonflement des bras ou des jambes (œdème)
- Complications au niveau des plaies
- Changements de la fonction hépatique (peuvent être observés dans les résultats des tests)

#### **Déclaration des effets indésirables**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Savene**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le carton, l'étiquette du flacon de poudre et celle du flacon de solvant, après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le médicament à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les flacons de poudre et de solvant dans l'emballage extérieur pour les protéger de la lumière.

#### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

##### **Ce que contient Savene**

- La substance active est le dexrazoxane. Chaque flacon contient 500 mg de dexrazoxane sous forme de 589 mg de chlorhydrate de dexrazoxane.
- Les autres composants sont les suivants : le solvant, qui contient du chlorure de sodium, du chlorure de potassium, du chlorure de magnésium hexahydraté, de l'acétate de sodium trihydraté, du gluconate de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

**A quoi ressemble Savene et contenu du kit d'urgence**

Le kit Savene se compose de poudre Savene pour le concentré (poudre blanche à blanc cassé) et de solvant Savene. Un kit d'urgence contient 10 flacons de poudre Savene et 3 flacons de solvant Savene fournis avec 3 accroche-flacons.

La concentration de dexrazoxane après reconstitution avec 25 ml de solvant Savene est de 20 mg de dexrazoxane par ml. Le concentré obtenu est légèrement jaune.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant****Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le MM/AAAA**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

## **Guide de préparation de Savene poudre 20 mg/ml et solvant pour solution à diluer pour perfusion**

---

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette procédure avant de procéder à la préparation de Savene.

### **1. FORMULATION**

Savene est fourni sous la forme suivante :

1. Savene poudre pour solution à diluer
2. Solvant pour Savene

Savene poudre doit être reconstitué dans 25 ml de solvant Savene pour obtenir un concentré, qui doit être à nouveau dilué dans le reste du solvant Savene avant administration.

### **2. RECOMMANDATIONS DE MANIPULATION**

Savene étant un agent anticancéreux, les procédures normales de manipulation et d'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, à savoir :

- Le personnel doit être formé à la reconstitution du médicament
- Les femmes enceintes, membres du personnel, ne doivent pas manipuler ce médicament
- Les membres du personnel manipulant ce médicament pendant la reconstitution doivent porter des vêtements de protection, notamment un masque, des lunettes et des gants
- En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau.

### **3. PREPARATION DE L'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE**

#### **3.1 Reconstitution de Savene poudre pour préparer le concentré**

- 3.1.1 A l'aide d'une seringue avec aiguille, aspirer de façon aseptique 25 ml du flacon de solvant Savene.
- 3.1.2 Injecter la totalité du contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
- 3.1.3 Retirer la seringue et l'aiguille, puis mélanger manuellement par inversions répétées jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter.
- 3.1.4 Laisser reposer le flacon avec le concentré pendant 5 minutes à température ambiante puis vérifier si la solution est homogène et limpide. Le concentré est légèrement jaune. Le concentré contient 20 mg de dexrazoxane par ml et doit être utilisé immédiatement après préparation pour la dilution ultérieure. Il ne contient aucun conservateur antibactérien.
- 3.1.5 Conserver le flacon de solvant entamé dans des conditions aseptiques, en vue de son utilisation ultérieure pour la dilution du concentré.

#### **3.2 Dilution du concentré**

- 3.2.1 Plusieurs flacons (au maximum quatre) contenant le concentré Savene peuvent être nécessaires pour obtenir la dose nécessaire au patient. Selon la dose requise exprimée en mg, aspirer de façon aseptique le volume de concentré nécessaire à partir du nombre approprié de flacons contenant 20 mg de dexrazoxane par ml. Utiliser une seringue graduée avec aiguille.
- 3.2.2 Ré-injecter le volume de concentré requis dans le flacon de solvant Savene pour perfusion déjà entamé (voir rubrique 3.1.5). La solution ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.
- 3.2.3 Mélanger la solution obtenue manuellement, en appliquant un mouvement d'oscillation au flacon de perfusion.
- 3.2.4 Savene doit être administré de façon aseptique sous la forme d'une perfusion de 1 à 2 heures à température ambiante et dans des conditions normales d'éclairage.

3.2.5 Comme avec tout produit parentéral, le concentré et la solution pour perfusion Savene doivent faire l'objet d'une inspection visuelle afin de détecter la présence éventuelle de particules et un changement de couleur avant administration. Les solutions contenant un précipité doivent être éliminées.

## **4 CONSERVATION**

### **4.1 Avant reconstitution et dilution :**

- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Conserver les flacons de poudre et les flacons de solvant pour perfusion dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### **4.2 Après reconstitution et dilution :**

- La stabilité chimique et physique pendant l'emploi après reconstitution et dilution ultérieure dans le solvant a été établie pendant 4 heures lors d'une conservation entre 2 et 8 °C.
- Afin d'éviter toute contamination potentielle du médicament par des microbes, le produit doit être utilisé immédiatement.
- Si le médicament n'est pas immédiatement utilisé, il doit être conservé à une température de 2 à 8 °C (au réfrigérateur) et pendant 4 heures maximum.

## **5. ELIMINATION**

Tout le matériel ayant servi à la préparation, à l'administration ou au nettoyage, y compris les gants, ainsi que les déchets liquides doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.