

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Beromun 1 mg прах за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 mg тазонермин (tasonermin)\*, съответстващ на  $3,0-6,0 \times 10^7$  IU (международни единици).

\* тумор-некротизиращ фактор алфа-1a (TNF $\alpha$ -1a) произведен в *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки флакон съдържа 20,12 mg (0,87 mmol) натрий. След разтваряне в 0,9% физиологичен разтвор на натриев хлорид количеството е 37,82 mg (1,64 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия).

Прахът е бял до почти бял на цвят.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Beromun е показан при възрастни пациенти, като допълнение към операция за последващо отстраняване на тумора, така че да бъде предотвратена или отложена ампутация, или в палиативни ситуации при неотстраним сарком на меките тъкани на крайниците в комбинация с мелфалан чрез леко затоплена изолирана перфузия на крайник (ILP).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Това лечение трябва да бъде предприемано в специализирани центрове от хирургични екипи с опит при лечението на саркоми на крайниците и ILP процедурата, които да разполагат с интензивно отделение с възможност за непрекъснато проследяване на вливанията на лекарствен продукт в системната циркулация.

#### Дозировка:

*Beromun*:

Горен крайник: 3 mg обща доза чрез ILP

Долен крайник: 4 mg обща доза чрез ILP

*Мелфалан*:

Дозата мелфалан трябва да бъде изчислена съгласно метода “литър-обем” на Wieberdink (Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthius GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 905-910.) до максимална доза 150 mg.

13 mg/l обем на перфузията горен крайник

10 mg/l обем на перфузията долен крайник

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Veromun при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение:

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

При приготвяне и работа с разтвори на Veromun се препоръчва употребата на ръкавици. Ако Veromun прахообразно вещество или приготвен разтвор влезе в контакт с кожата или лигавиците, те трябва да бъдат изплакнати обилно с вода.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Veromun трябва да бъде приложен чрез леко затоплена ИЛР Перфузионният кръг (въртяща помпа, кислородатор с вграден резервоар, топлообменник, свързващи тръби) трябва да бъде подготвен преди операцията и зареден със 700 до 800 ml перфузат, с хематокрит от 0,25 до 0,30.

Трябва да бъде избран съдов достъп, съответстващ на обема на засегнатите тъкани и използваните катетри (подходящи са *iliaca externa, femoralis communis, femoropoplitea, poplitea, axillaris u brachialis*). Външната загуба на топлина от крайника трябва да се предотвратява с помощта на термо-одеала, а температурата на крайника трябва да бъде следена непрекъснато с термисторни сонди, вкарани в подкожната тъкан и мускулатурата. Дланта и стъпалото, ако не са засегнати, трябва да бъдат предпазени с надуваеми маншони на Esmarch. Проксималната част на крайника трябва да бъде стегната с турникет.

След съединяване на крайника с изолирания кръг дебитът трябва да бъде нагласен на 35 до 40 ml/litre обем на крайника/минута, а потокът (ликажът) от крайника към системното кръвообращение да бъде проверяван с помощта на радио изотопен метод (вж. точка 4.4). Може да се наложи корекция на дебита и турникета, за да се осигури стабилен ликаж от перфузионния кръг към системното кръвообращение (системната степен на радиоактивност е достигнала плато), който не надхвърля 10%. Veromun може да бъде прилаган само, ако ликажът е по-нисък от 10%.

След като температурата на дисталната подкожна тъкан на крайника достигне  $>38^{\circ}\text{C}$  (но не надхвърля  $39^{\circ}\text{C}$ ), а рН на перфузата е между 7,2 и 7,35, Veromun трябва да бъде инжектиран под формата на болус инжекция в артериалната линия на системата. След 30-минутна перфузия само с Veromun трябва да бъде добавен мелфалан под формата на болус инжекция в резервоара на системата или бавно в артериалната линия на кръга. След това температурата трябва да бъде повишена до  $>39^{\circ}\text{C}$  (но да не надхвърля  $40^{\circ}\text{C}$ ) в две различни места на измерване в областта на тумора. Продължителността на перфузията, включително мелфалан, трябва да бъде 60 минути. По този начин, общата продължителност на перфузията трябва да бъде 90 минути.

В края на перфузията перфузатът трябва да бъде събран в резервоара, като едновременно към кръга се добавя промиваща течност, която циркулира със същия дебит от 35 до 40 ml/литър обем на крайника/минута. Промивката трябва да продължи докато цвета на перфузата стане бистър розов, прозрачен (вж. точка 4.4).

Винаги когато е възможно трябва да се предприеме хирургична резекция на туморния остатък. При необходимост, 6-8 седмици след първата ИЛР може да се обмисли втора ИЛР (вж. точка 4.4).

### **4.3 Противопоказания**

Противопоказанията за перфузия на изолиран крайник (ИЛР) с Veromun, подразделени по компоненти на процедурата, са:

### Противопоказания за Veromun:

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Значими сърдечносъдови заболявания, например, застойна сърдечна недостатъчност (клас II, III или IV по NYHA [New York Heart Association]), тежка ангина пекторис, сърдечни аритмии, миокарден инфаркт през последните 3 месеца преди лечението, венозна тромбоза, оклузивна периферно-съдова болест, скорошен белодробен емболизъм.

Тежка белодробна дисфункция.

Скорошна анамнеза или активна пептична язва.

Тежък асцит.

Значими хематологични разстройства, например, левкоцити  $< 2,5 \times 10^9/l$ , хемоглобин  $< 9 \text{ g/dl}$ , тромбоцити  $< 60 \times 10^9/l$ , хеморагична диатеза или разстройство, свързано с активно кървене.

Значима бъбречна дисфункция, например, нефрозен синдром, серумен креатинин  $> 150 \mu\text{mol/l}$ , или креатининов клирънс  $< 50 \text{ ml/минута}$ .

Значима чернодробна дисфункция, например, стойности на аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансферазата или алкалната фосфатаза  $> 2 \times$  горната граница на нормата, или стойности на билирубина  $> 1,25 \times$  горната граница на нормата.

Хиперкалциемия  $> 12 \text{ mg/dl}$  ( $2,99 \text{ mmol/l}$ ).

Пациенти с противопоказания за употреба на вазопресорни субстанции.

Пациенти с противопоказания за употреба на антикоагуланти.

Едновременно лечение с кардиотоксични вещества (например антрациклини).

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

### Противопоказания за мелфалан:

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта на мелфалан.

### Противопоказания за ПЛР процедура:

Тежък асцит.

Тежък лимфедем на крайника.

Пациенти с противопоказания за употреба на вазопресорни средства.

Пациенти с противопоказания за употреба на антикоагуланти.

Пациенти с противопоказания за мониториране с радиоизотоп.

Пациенти с противопоказания за прилагане на хипертермия на крайника.

Пациенти, при които се подозира, че кръвоснабдяването на крайника дистално от тумора е силно зависимо от съдовете, кръвоснабдяващи тумора. Това може да се изясни чрез артериограма.

Бременност и кърмене.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ILP трябва да бъде предприемана в специализирани центрове от хирургични екипи с опит при лечението на саркоми на крайниците и ILP процедурата, при наличие на бързо достъпен сектор за интензивни грижи с възможности за непрекъснато мониториране на вливанията на лекарствени продукти в системната циркулация. Veromun<sub>ne</sub> трябва да се прилага в системното кръвообращение.

Моля, вижте Кратката характеристика на продукта на мелфалан преди започване на ILP процедура.

Въвеждането в обща анестезия и последващата механична вентилация трябва да бъдат прилагани съгласно стандартните методи. Важно е да се поддържа постоянна степен на анестезия, за да бъдат предотвратени големи колебания в системното кръвно налягане, които могат да повлияят на ликажа между системната циркулация и перфузионния кръг.

По време на ILP силно се препоръчва мониториране на централното венозно налягане и артериалното налягане. Освен това, препоръчва се рутинно мониториране на кръвното налягане, диурезата и електрокардиограмата през първите 24 до 48 часа след ILP или за по-дълъг период, ако се налага. Може да се обсъди поставяне на катетър на Swan-Ganz за мониториране на налягането в белодробната артерия и вклиненото налягане по време на ILP и в следоперативния период.

С приложение на парацетамол (перорално или в супозитории) или алтернативен аналгетик/антипиретик преди ILP може да бъде постигната профилактика и лечение на фебрилитета, втрисането и други грипозни симптоми свързани с приложението на Veromun.

За профилактика на шока пациентите трябва винаги да бъдат максимално оводнени преди, по време на и след перфузионната процедура. Това се прави, за да се осигурят оптимални хемодинамични условия и висока диуреза, особено след процедурата, за осъществяване на бърз клирънс на цялото остатъчно количество тазонермин . Трябва да бъдат осигурени допълнителни количества реанимационни разтвори (кристалоидни и колоидални разтвори) за обемно заместване в случай на значителен спад на кръвното налягане. Предпочитат се колоидните и хидроксиетил скорбелни разтвори, тъй като е по-малко вероятно те да излязат от съдовата система. Допълнително, в зависимост от конкретната клинична ситуация, за приложение по време на ILP процедурата, както и в постоперативния период, трябва да се има предвид вазопресорно средство, например допамин. При настъпване на тежък шок преди края на ILP, перфузията на крайника трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение.

За свеждане до минимум на риска от изтичане на перфузат към системната циркулация, скоростта на перфузия не трябва да надхвърля 40 ml/litre обем на крайника/минута. Потенциалната загуба (изтичане) трябва да бъде измерена с радиоактивно белязан албумин или еритроцити инжектирани в перфузионния кръг при съответни мерки за непрекъснато мониториране на изтичането на радиоактивност в системната циркулация. Може да се наложи корекция на дебита и турникета, за да се осигури стабилен ликаж (системната степен на радиоактивност е достигнала плато), който не надхвърля 10%. Перфузията трябва да бъде прекратена, ако кумулативния ликаж в системното кръвообращение е > 10%. В такива случаи трябва да бъде прилагана стандартна процедура за промиване чрез интравенозна инфузия на най-малко 2 литра декстран 70 или подобен разтвор.

След ИЛР винаги трябва да бъде прилагана стандартна процедура за промиване чрез интравенозна инфузия на декстран 70 или подобен разтвор. След перфузия на долен крайник трябва да бъдат използвани 3 до 6 литра, а след перфузия на горен крайник – 1 до 2 литра. Поплитеалната и брахиалната перфузия могат и да не се нуждаят от повече от 1 литър. Промивката трябва да продължи до получаване на бистър (розов, прозрачен) цвят на течността във венозната част на кръга.

Трябва да бъдат взети мерки, така че периодите на прекъснато снабдяване с кислород на крайника да бъдат колкото е възможно по-кратки (максимум 20 минути).

Винаги когато е възможно трябва да се предприеме хирургична резекция на туморния остатък. При необходимост, 6-8 седмици след първата ИЛР може да се обмисли втора ИЛР.

Ако има показания за втора ИЛР, лекарите трябва да имат предвид стойностите на ликажа при предшестващата ИЛР.

Максималната поносима доза (MTD) тазонермин за ИЛР е 4 mg, които са равни на 10-кратна системна MTD. Следователно, когато има значим системен излив на тазонермин трябва да се очакват сериозни нежелани реакции. Дози до 6 mg от други TNF $\alpha$  лекарствени продукти са прилагани чрез ИЛР, но тази доза се счита за неприемлива от гледна точка на локално-регионалната токсичност.

Комбинациите с кардиотоксични вещества (например антрациклини) трябва да бъде избягвана, защото е възможно тазонермин да засили кардиотоксичността, както е наблюдавано при предклинични 13-седмични токсикологични изследвания. Едновременното прилагане на средства, които могат да предизвикат значима хипотония не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Редица терапевтични мерки се прилагат рутинно по време на ИЛР и през непосредствения следоперативен период. Те включват стандартни анестетици, аналгетици, антипиретици, интравенозни течности, антикоагуланти и вазопресорни средства. Липсват данни, че някое от тези средства противодейства на фармакодинамичните ефекти на тазонермин. Досега не са забелязани значими взаимодействия, но е необходимо да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.5).

Ако се появят признаци на системна токсичност, например, фебрилитет, сърдечни аритмии, шок/хипотония, ARDS (респираторен дистрес-синдром при възрастни), трябва да бъдат приложени общи поддържащи мерки, а пациентът да бъде незабавно транспортиран в отделение за интензивни грижи за проследяване. Препоръчват се обемни заместители и вазопресори. Може да се наложи изкуствена респираторна подкрепа, ако се развие ARDS. Бъбречната и чернодробната функция трябва да бъдат често мониторираны. Трябва да се очакват хематологични нарушения, по-специално, левкопения, тромбоцитопения и нарушено кръвосъсирване.

При ограничен брой пациенти лекувани с Veomun<sub>e</sub> наблюдаван компартмент синдром, който се характеризира с болки, подуване и неврологична симптоматика, както и увреждане на мускулите, засягащо перфузирания крайник. По тази причина, пациентите трябва да бъдат наблюдавани през първите три дни след ИЛР. В случаи с клинична диагноза компартмент синдром трябва да се има предвид следното лечение:

- Фасциотомия на всички мускулни компартменти на засегнатия крайник;
- Форсирана диуреза и алкализирание на урината, ако настъпи мускулно увреждане с повишени стойности на миоглобина в плазмата и урината.

Разтвореният лекарствен продукт съдържа до 151,27 mg (6,58 mmol) натрий в препоръчителната доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Опаковката на този лекарствен продукт съдържа латексова гума. Може да причини тежки алергични реакции.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Вегонин е прилаган едновременно с интерферон-гама в условията на ИЛР, но не е демонстрирана полза от това. Добавянето на интерферон-гама към перфузата с тазонермин изглежда не е свързан със значимо покачване на ендогенното образуване на тазонермин или други възпалителни цитокини, демонстрирано при тежка травма. Клиничните данни, обаче, сочат, че общата честота на нежелани лекарствени реакции нараства, ако пациентите бъдат изложени едновременно на тазонермин и интерферон-гама.

Комбинациите с кардиотоксични вещества (например антрациклини) трябва да бъде избягвана, защото е възможно тазонермин да засилва кардиотоксичността, както беше наблюдавано в предклинични 13-седмични токсикологични изследвания (вж. точка 4.4).

Редица терапевтични мерки се прилагат рутинно по време на ИЛР и непосредствения следоперативен период. Те включват стандартни анестетици, аналгетици, антипиретици, интравенозни течности, антикоагуланти и вазопресорни средства. Липсват доказателства, че някое от тези средства противодейства на фармакодинамичните ефекти на тазонермин. Досега не са забелязани значими взаимодействия, но е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на средства, склонни да предизвикват значима хипотония не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Необходима е справка с Кратката характеристика на продукта на мелфалан за информация, относно взаимодействията на мелфалан.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на тазонермин при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното развитие и постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Вегонин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

##### Кърмене

Не е известно дали тазонермин се екскретира в кърмата. Поради неизвестния риск за детето, кърменето е противопоказано до 7 дни след ИЛР (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Липсват данни за възможният ефект на този лекарствен продукт върху фертилитета при мъже и жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### *Обобщение на профила на безопасност*

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат свързани с Вегонин, с мелфалан или с ИЛР процедурата и свързаните с тях мерки или с комбинация от тези фактори.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при клиничните изпитвания са фебрилитет, гадене, повръщане, умора, аритмия, втрисане, болка, инфекция на рана и кожна реакция. Нежеланите реакции са или локални, засягащи крайника третиран с ILP, или системни. Системните нежелани реакции включват леки реакции на организма и токсични ефекти на различни органни системи.

*Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции*

Нежеланите реакции, са разделени според честотата им на следните категории: Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

Инфекции и инфестации	
Чести:	инфекция, инфекция на рана
Нечести:	сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	левкопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Чести:	реакция на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	
Чести:	увреждане на нерв, периферна невротоксичност, промени в съзнанието, главоболие
Сърдечни нарушения	
Много чести:	аритмия
Чести:	сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести:	венозна тромбоза, артериална тромбоза, шок, хипотония
Нечести:	Периферна артериална оклузивна болест
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	респираторен дистрес-синдром при възрастни
Нечести:	пулмонален едем
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	гадене, повръщане
Чести:	диария констипация
Нечести:	епигастрална болка, ерозивен гастрит
Хепатобилиарни нарушения	
Много чести:	хепатотоксичност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	кожна реакция
Чести:	кожна некроза, периферен едем
Нечести:	онихомадеза (падане на нокти)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	компартмент синдром, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	протеинурия



Нечести:	остра бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	фебрилитет, втрисане, болка, умора
Чести:	нощни изпотявания
Изследвания	
Нечести:	повишен креатинин в кръвта
Хирургически и медицински интервенции	
Чести:	тежка некроза на крайник, налагаща ампутация

#### *Описание на избрани нежелани реакции*

Некроза на крайник и компартмент синдром могат да бъдат тежки и да налагат ампутация.

Съобщава се за късна поява на периферна артериална оклузивна болест (РАОД) на долните крайници, която възниква няколко години след ИЛР предимно при пациенти, които са с доказани рискови фактори на сърдечно-съдовата система, или такива, които са получили допълнително лъчева терапия на засегнатия крайник.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

При случайно предозиране, ИЛР трябва да бъде незабавно прекратена, а крайникът да бъде промит чрез интравенозна инфузия на минимум 2 литра декстран 70 или сходен разтвор (вж. също точка 4.4).

Ако се появят признаци на системна токсичност, например, фебрилитет, сърдечни аритмии, шок/хипотония, респираторен дистрес-синдром при възрастни (ARDS), трябва да бъдат приложени общи поддържащи мерки и пациентът да бъде преведен незабавно в отделение за интензивни грижи за наблюдение. Препоръчват се обемни заместители и вазопресори. При развитие на ARDS може да се наложи изкуствена респираторна подкрепа. Необходимо е често мониториране на бъбречната и чернодробна функция. Трябва да се очакват хематологични разстройства, по-специално, левкопения, тромбоцитопения и нарушено кръвосъсирване.

Понастоящем липсва специфичен антидот на тазонермин. Не се препоръчва лечение с анти-TNF $\alpha$  антитела.

Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта на мелфалан за информация, относно предозирането на мелфалан.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: други имуномодулатори, АТС код: LO3A X11.

### Механизъм на действие

Антитуморната активност *in vivo* вероятно се основава на преки и непреки ефекти:

*Пряко инхибиране на пролиферацията на туморни клетки:* *In vitro* тазонермин е цитотоксичен или цитостатичен за редица туморни клетъчни линии с различна хистогенеза.

*Преки ефекти върху туморната васкулатура:* Тазонермин засяга морфологията и намалява пролиферацията на ендотелни клетки и модифицира експресията на специфични клетъчно-повърхностни и секреторни протеини (включително адхезивни молекули и протеини модулиращи коагулацията, интерлевкини и хемопоетични растежни фактори). Тези промени от своя страна водят до прокоагулационно състояние, водещо до микроваскуларна тромбоза. След това привличането и екстравазацията на левкоцити е повишена, водейки до инфилтрация на тумора от лимфоцити, моноцити и гранулоцити. Причината за диференцираната чувствителност на туморната васкулатура (висока) спрямо нормалната васкулатура (ниска) понастоящем е неизвестна.

*Пряка и непряка имуномодулация:* Тазонермин оказва дълбоки ефекти върху клетъчните компоненти на имунната система. Засилва се пролиферацията на активирани В- и Т-лимфоцити, развитието на цитотоксични Т-клетки и имуноглобулин-секретиращи клетки, активират се моноцити/макрофаги унищожители на туморни клетки, активират се гранулоцити, които демонстрират засилена фагоцитна активност, освобождаване на кислородни радикали и дегранулация, и се прилепват към ендотела. По-нататък, в допълнение към преките си ефекти, тазонермин модулира имунните отговори чрез стимулация на производството на цитокини, както и модулатори с ниско молекулярно тегло (простагландини, тромбоцит-активиращ фактор). Данни по няколко направления показват, че тези имуномодулаторни действия играят роля за антитуморните ефекти, например, антитуморното действие на тазонермин е много по-слабо при животни с имунен дефицит. Освен това, животни, които отхвърлят експериментални тумори след лечение с тазонермин могат да развият специфичен имунитет към този вид туморни клетки.

### Фармакодинамични ефекти

Действието на тазонермин е доказано в класическата проба за фактор на туморната некроза, където предизвиква хеморагична некроза на туморни възли при миши сингенетични и човешки ксеногенетични туморни системи след локално или системно инжектиране. Системното приложение на тазонермин се ограничава от токсичните му ефекти, тъй като ефективната доза предвидена от предклинични проучвания е значително по-голяма от установената максимално поносима доза при човека.

### Клинична ефикасност

Доказано е, че локално-регионалното приложение на Vegomun, заедно с мелфалан, е високоефективно за локален контрол на нерезецируеми мекотъканни саркоми на крайниците. Това лечение, обаче, е специфично локално-регионално лечение и не се очаква да повлияе на преживяемостта. Сравнителният анализ с уеднаквяване за преживяемост при пациенти, лекувани чрез ИЛР с Vegomun и мелфалан спрямо класическа контролна група не успява да покаже разлика в преживяемостта ( $p=0,5$ ).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Системна фармакокинетика

Информацията за системната фармакокинетика на тазонермин е оскъдна. Наблюдавана е дозова зависимост, която личи от понижаването на клирънса и повишаването на полуживота с нарастване на дозата. Терминалният полуживот на максимално поносимата интравенозна доза ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) е 15-30 минути.

### Фармакокинетика при ИЛР:

ИЛР позволява приложение на високи и доста стабилни концентрации тазонермин върху крайника. Данните получени при 51 пациенти с ИЛР показват, че максимални концентрации

тазонермин в перфузионния кръг са достигат 30 минути след началото на ИР и варират между 3 000 и 4 000 ng/ml. В условията на системен отлив под 2% (наблюдаван при 38 от 51 пациенти) максималните концентрации на тазонермин в системната циркулация са достигнати 5 минути след началото на ИР и са приблизително 200 пъти по-ниски от тези в перфузионния кръг. В условията на системен отлив над 2% (наблюдаван при 13 от 51 пациенти) максималните концентрации на тазонермин в системната циркулация все пак са десет пъти по-ниски, отколкото в перфузионния кръг.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичният профил на тазонермин е изследван в предклинични проучвания при мишки, плъхове, зайци, кучета и маймуни. Основните нежелани реакции, наблюдавани при повторно приложение на тазонермин са хематологични и циркулаторни промени, понижен жизнен тонус и наддаване на тегло, както и функционални чернодробни и бъбречни нарушения. Хематологичните промени включват анемия, повишен хематокрит и повишен или понижен брой на левкоцитите и тромбоцитите, в зависимост от животинския вид и продължителността на лечението. Циркулаторните промени включват понижено кръвно налягане и, в някои проучвания, ускорена сърдечна честота и намален контрактилитет. Капацитетът за синтеза на черния дроб намалява, което се вижда от повишението на чернодробните ензими. Нарушената бъбречна функция включва повишена екскреция на вода и натрий, както и повишение на уреята и креатинина. В предклиничните проучвания не е могло да бъде установено нивото на NOTEL (концентрация, при която не се наблюдава токсичен ефект), с изключение на този при 7-дневно приложение на 0,1 µg/kg при маймуни. Промените, наблюдавани при ниската доза в 13-седмичните проучвания могат да бъдат категоризирани като минимални и напълно обратими.

Тазонермин не преминава в значителна степен през интактна кръвно-мозъчна бариера на мишки. При резус-маймуни рентгенографията на цялото тяло след приложение на радиоактивно белязан тазонермин не е показала специфичен модел на разпределение. Тазонермин не преминава през плацентата и не прониква в некротичен тумор. При резус-маймуната фармакокинетичните проучвания след интравенозно инжектиране на тазонермин показват неспецифична екскреция, недостигаща ниво на насищане чрез гломерулна филтрация в бъбрека. Вероятно съществува втори специфичен и насищам елиминационен механизъм, включващ рецептори за тазонермин.

Не са установени данни за мутагенен ефект, нито *in vivo*, нито *in vitro*. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност или карциногенност, защото това тестване е неподходящо, като се има предвид че Veromun е предназначен за клинична употреба чрез ИР при лечението на мекотъканен сарком.

За да бъде възпроизведена обичайната клинична употреба на Veromun, ИР експериментите са проведени върху задните крайници на здрави плъхове при използване на различни дози в същата концентрация на тазонермин, както в клинична ситуация при човека. С изключение на леко влошаване на исхемичните ефекти при по-високи дози, стандартните хистологични изследвания на кожата, мускулите, костите, нервите и съдовете не разкриват разлика в находките между третирани с тазонермин и контролни животни. Не са наблюдавани късни неблагоприятни ефекти на тазонермин.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

натриев дихидрогенфосфат дихидрат,  
динатриев фосфат додекахидрат,  
човешки серумен албумин.

## 6.2 Несъвместимости

При IPL не са известни несъвместимости с други съставки на перфузата, с хипертермията или с мембранния оксигенатор и силиконовите тръби. Проби от перфузата при няколко ИЛР показват плато-нива на тазонермин (измерени по метода ELISA) до 100 минути след началото на перфузията, без спад на кривата, който би могъл да се обясни с разграждане.

Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта на мелфалан за информация, относно несъвместимости с мелфалан.

## 6.3 Срок на годност

3 години.

### *Приготвен разтвор*

Демонстрирана е химическа и физическа стабилност до 48 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка приготвеният продукт трябва да бъде употребен незабавно. Ако не бъде използван веднага, отговорност за времето и условията на съхранение на приготвения разтвор носи потребителя и те не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разтварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### *Флакон с прах*

Съклен флакон тип I с хлоробутилова гумена запушалка и обкатен с алуминиева отчупваща се капачка.

Всяка опаковка съдържа 4 флакона.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Указания за приготвяне на разтвора

Съдържанието на един флакон Vegotin прах трябва да бъде приготвено с 5,3 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%. Хомогенен разтвор се получава чрез леко разклащане. Приготвеният разтвор на продукта трябва да бъде проверен визуално за видими частици преди приложение. Разтворът е бистър и до леко жълтеникав на цвят.

Продуктът не съдържа консервант и е предназначен за еднократна употреба. Веднъж отворено, съдържанието на флакона трябва нормално да се употреби незабавно (вж. точка 6.3). За указания за начина на приложение, вижте точка 4.2.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Люксембург  
Великото херцогство Люксембург

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/097/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 април 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 13 април 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И  
ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Копенхаген  
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Белгия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА  
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Veromun 1 mg прах за инфузионен разтвор  
Тазонермин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 1 mg тазонермин, съответстващ на  $3,0-6,0 \times 10^7$  IU.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, човешки серумен албумин.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор.

4 флакона с прах за инфузионен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За приложение чрез I.P.P.  
За интраартериално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Само за еднократна употреба. След приготвянето на разтвора продуктът трябва да бъде използван незабавно.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Люксембург  
Великото херцогство Люксембург

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/99/097/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА ЗА VEROMUN**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Veromun 1 mg прах за инфузионен разтвор  
Тазонермин  
Интраартериално приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 mg

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **Veromun 1 mg прах за инфузионен разтвор** Тазонермин (Tasonermin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Veromun и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Veromun
3. Как да използвате Veromun
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Veromun
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Veromun и за какво се използва**

Veromun съдържа активното вещество тазонермин (тумор-некротизиращ фактор алфа-1a), произведен по рекомбинантна ДНК технология. То принадлежи към клас лекарства, известни като имуностимуланти, които помагат на тялото Ви да се бори с раковите клетки.

Veromun се прилага заедно с лекарство, съдържащо мелфалан, за лечение на сарком на меките тъкани на горните и долните крайници. Чрез намаляване на размерите на тумора, лечението позволява по-лесно оперативно отстраняване на тумора или предотвратява тежко увреждане на околните здрави тъкани, или отлага или предотвратява необходимостта от ампутацията на ръката или крака.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Veromun**

##### **Не използвайте Veromun**

- ако сте алергични към тазонермин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате значими сърдечни проблеми
- ако страдате от тежка белодробна болест
- ако имате или наскоро сте имали язва на стомаха
- ако броят на кръвните Ви клетки е прекалено нисък или имате кръвоизливи
- ако страдате от умерена до тежка чернодробна или бъбречна болест
- ако не сте в състояние да приемате съдосвиващи средства (лекарства, които се използват за повишаване на ниско кръвно налягане), антикоагуланти (лекарства, които се използват за предотвратяване на кръвосъсирването) или радиоактивно белязани лекарства
- ако едновременно използвате лекарства, които са токсични за сърцето
- ако имате повишени стойности на калция в кръвта
- ако имате някакви инфекции, които не се повлияват от антибиотици
- ако имате тежък оток на засегнатата ръка или крак, дължащ се на локална задръжка на течности или тежка задръжка на течности в корема
- ако сте бременна или планирате да забременеете
- ако кърмите, трябва да спрете за минимум седем дни след получаване на Veromun

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Веготип ще Ви бъде приложен от лекар, който има опит и умения относно процедурата на перфузията на изолиран крайник (ILP). Тази процедура осигурява задържането на Веготип в засегнатата ръка или крак. Важно е да не достигне до други части от тялото Ви, тъй като това, може да причини сериозни нежелани реакции върху основните органи на тялото.

По време на ILP и седем до десет дни след това ще се наложи да останете в болница, като Вашият лекар внимателно ще следи кръвното Ви налягане, кръвообращението и за проявата на някакви нежелани реакции. Може да се наложи кратък престой в интензивно отделение веднага след ILP.

През първите три дни след прилагането на Веготип може да се развие заболяване, наречено “компартмент синдром”. Всички симптоми на мускулно увреждане в перфузирания крайник, включващи болка, подуване, както и неврологични симптоми (например парестезия, парализа) трябва да бъдат съобщавани незабавно на лекуващия лекар.

### **Други лекарства и Веготип**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално, трябва да уведомите Вашия лекар, ако приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане (за лечение на хипертония).

По време на ILP, Вие също ще получите и други лекарства за контролиране на болката, температурата, кръвното налягане и кръвосъсирването, както и обща анестезия.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да използвате Веготип, ако сте бременна.

Не трябва да кърмите минимум седем дни след лечение с Веготип.

### **Шофиране и работа с машини**

Неприложимо

### **Веготип съдържа натрий**

Разтвореният лекарствен продукт съдържа до 151,27 mg (6,58 mmol) натрий в препоръчителната доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

### **Опаковката съдържа латексова гума**

Опаковката на този лекарствен продукт съдържа латексова гума. Може да причини тежки алергични реакции.

## **3. Как да използвате Веготип**

Веготип ще бъде приложен чрез перфузия на изолиран крайник (ILP), заедно с противотуморното средство мелфалан. Това ще стане, докато Вие сте в състояние на безсъзнание под влияние на обща анестезия.

Кръвотокут към и от засегнатия Ви крайник ще бъде спряен с помощта на турникет. Кръвта, снабдена с кислород от машина “сърце-бял дроб” се влива през катетър в основната артерия на засегнатия Ви крайник, а се оттича през друг катетър от основната вена. Веготип и след това и мелфалан се инжектират в този кръг, като засегнатият Ви крайник ще бъде изложен на Веготип общо 90 минути.

Препоръчителната доза Веготип зависи от засегнатият крайник, и обикновено е 3 mg за ръка и 4 mg за крак. Веготип прах трябва да бъде разтворен преди употреба. Полученият разтвор

трябва бъде приложен в артерия на засегнатата Ви ръка или крак чрез ИЛР за начален период от 30 минути. След това ще бъде добавен мелфалан и ИЛР ще продължи още 60 минути. Накрая крайникът Ви ще бъде промит за отстраняване на останалото количество Veromun и мелфалан.

ИЛР позволява всички туморни клетки в крайника Ви да бъдат изложени на много висока доза Veromun и мелфалан, което увеличава техния прототуморен ефект, но без да достигат до останалите части на тялото, където могат да причинят сериозни нежелани реакции.

Най-вероятно няма да Ви бъде приложена втора ИЛР с Veromun. Но ако това се случи, то ще бъде след не по-малко от шест седмици след първата ИЛР.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Veromun**

Тъй като Veromun се прилага винаги от опитни и квалифицирани лекари в болница, случайното предозиране е изключително малко вероятно. Все пак, ако това се случи, Вашият лекар незабавно ще промие засегнатия Ви крайник, за да отстрани Veromun, а ИЛР ще бъде спряна. Ако съществува риск от сериозни нежелани реакции, Вашият лекар незабавно ще Ви премести в интензивно отделение, за да може внимателно да Ви проследи и да започне подходящо лечение.

#### **Ако значително количество от Veromun е достигнало до други части на тялото**

Ако повече от 10% от приложения Veromun достигне до основната част на тялото Ви, Вашият лекар ще предприеме мерки, подобни на описаните в случай на предозиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции могат да бъдат причинени от Veromun, мелфалан, процедурата на ИЛР или от комбинацията от тези фактори. Някои от тези нежелани реакции могат да бъдат сериозни, особено ако Veromun достигне до другите части на тялото Ви (системен ликаж).

Приблизително при 2% от случаите Veromun може да причини тъканно увреждане в засегнатата Ви ръка или крак, което е толкова голямо, че да наложи ампутация. Ако има риск от сериозна нежелана реакция, Вашият лекар незабавно ще Ви прехвърли в интензивно отделение за строго наблюдение и започване на съответното лечение.

Следните нежелани реакции са били наблюдавани по време на лечение с това лекарство (групирани според това колко е вероятно да се получат).

#### Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- нарушения на сърдечния ритъм (сърдечна аритмия)
- гадене, повръщане
- чернодробно увреждане
- мехури по кожата
- повишаване на температурата (обикновено слабо до умерено), втрисане
- болка в засегнатата ръка или крак
- умора

#### Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции
- локални инфекции на рана
- намаляване на броя на определен вид бели кръвни клетки и тромбоцитите



- реакции на свръхчувствителност (алергични реакции)
- увреждане на нерв
- намалена степен на съзнание
- главоболие
- сърдечни проблеми, които може да доведат до задух или подуване на глезените
- образуване на кръвен съсирек в артерията или вената на засегнатата ръка или крак (тромбоза)
- ниско кръвно налягане, шок
- тежки проблеми с дишането
- запек, диария
- кожни некрози (смърт на кожни клетки) на засегнатата ръка или крак
- подуване на глезените, стъпалата или пръстите, причинено от натрупване на течност в засегнатата ръка или крак
- „компартмент синдром“, заболяване характеризиращо се с болки, подуване и неврологична симптоматика, както и увреждане на мускули в засегнатата ръка или крак
- болка в мускулите
- белтък в урината
- нощни изпотявания
- некроза на тъканите (смърт на клетки на тъканите) на засегнатата ръка или крак, достатъчно тежка, за да се наложи ампутация

#### Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- отравяне на кръвта (сепсис)
- течност в белите дробове
- стомашна болка
- възпаление на стомашната лигавица (гастрит)
- временна загуба на нокти на засегнатата ръка или крак
- бъбречна недостатъчност
- кръвни тестове, показващи промяна в работата на бъбреците
- стесняване или затваряне на кръвоносните съдове на крайника, по които идва кръв от сърцето

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Veromun**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Продуктът трябва да бъде използван веднага след разтварянето.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Veromun**

- Активното вещество е тазонермин. Всеки флакон съдържа 1 mg тазонермин. Съдържанието на един флакон Veromun прах трябва да се разтвори с 5,3 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%.
- Другите съставки (помощно(и) вещество(а)) са: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, натриев хлорид и човешки серумен албумин.

### **Как изглежда Veromun и какво съдържа опаковката**

Veromun се предлага под формата на бял до почти бял прах за инфузионен разтвор, поставен в стъклен флакон с гумена запушалка и обконтен с алуминиева отчупваща се капачка.

Всяка опаковка съдържа 4 флакона с прах.

### **Притежател на разрешението за употреба**

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Люксембург

Великото херцогство Люксембург

### **Производител**

Eumedita NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Люксембург  
Великото херцогство Люксембург  
Tel : +352 27403070

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.