

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Beromun 1 mg prášek pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje tasonerminum\* 1 mg, odpovídající 3,0 - 6,0 x 10<sup>7</sup> IU (mezinárodní jednotky).

\*tumor nekrotizující faktor alfa-1a (TNF $\alpha$ -1a) vyrobený rekombinantní DNA technologií v *E. coli*.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 20,12 mg (0,87 mmol) sodíku. Po rekonstituci v 0,9% roztoku chloridu sodného (fyziologickém roztoku) je množství sodíku 37,82 mg (1,64 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok (prášek na infuzi).

Prášek je bílý až skoro bílý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Beromun je indikován u dospělých jako doplněk k chirurgické léčbě s následným odstraněním tumoru při prevenci nebo oddálení amputace nebo k paliativní léčbě při chirurgicky neřešitelném sarkomu měkkých tkání končetin v kombinaci s melfalanem za použití metody izolované perfuze končetiny (IPK) při mírné hypertermii.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tato léčba musí být prováděna ve specializovaných centrech chirurgickými týmy se zkušeností v léčbě sarkomů končetin a se zkušenostmi s procedurou izolované perfuze končetiny (IPK), s okamžitě dostupnou jednotkou intenzivní péče a s vybavením pro nepřetržité monitorování úniku léčivého přípravku do systémové cirkulace.

### Dávkování

#### *Beromun:*

Horní končetina: celková dávka 3 mg izolovanou perfuzí končetiny (IPK)

Dolní končetina: celková dávka 4 mg izolovanou perfuzí končetiny (IPK)

#### *Melfalan:*

Dávka melfalanu musí být vypočítána metodou pro výpočet perfundovaného objemu v litrech podle Wieberdinka (Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthius GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessments of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 905-910), až do maximální dávky 150 mg.

13 mg/litr perfundovaného objemu horní končetiny

10 mg/litr perfundovaného objemu dolní končetiny

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Beromun u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Při přípravě roztoku přípravku Beromun a při manipulaci s ním se doporučuje použít rukavice. Pokud se suchý prášek přípravku Beromun nebo připravený roztok dostane do kontaktu s kůží nebo sliznicemi, musíte ho důkladně opláchnout vodou.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Beromun musí být podáván metodou izolované perfuze končetiny (IPK) při mírné hypertermii. Perfuzní okruh (odvalovací pumpa, oxygenátor s integrovaným rezervoárem, výměník tepla, spojovací hadičky) musí být připraven před chirurgickým výkonem a předplněn 700 až 800 ml perfuzátu s hematokritem 0,25 až 0,30.

Úroveň perfuze se musí zvolit tak, aby dostatečným způsobem zasáhla postižené tkáně a umožnila zavést katetr (vhodnými přístupovými cestami jsou následující cévy: zevní ilická, společná femorální, femoro-popliteální, popliteální, axilární a brachiální). Je nutno bránit zevním tepelným ztrátám z končetiny použitím termálních přikrývek a kontinuálně monitorovat teplotu končetiny termistorovými čidly zavedenými do podkoží a svalů. Pokud není postižena ruka ani noha, měly by být chráněny bandáží podle Esmarcha (expulzní bandáž). Turniket by se měl naložit na proximální část perfundované končetiny.

Po napojení končetiny na izolovaný okruh je třeba nastavit rychlost průtoku na 35 - 40 ml/litr objemu končetiny/minutu a únik cytostatika z končetiny do systémové cirkulace je nutno monitorovat za použití techniky radioaktivního indikátoru (viz bod 4.4). Může nastat potřeba úpravy rychlosti průtoku a úpravy turniketu k zajištění konstantního úniku z perfundovaného okruhu do systémové cirkulace (systémová úroveň radioaktivity dosahuje plató), který nepřekračuje 10%. Beromun smí být podáván pouze tehdy, je-li únik nižší než 10%.

Jakmile dosáhne teplota v distální části podkoží na končetině hodnoty > 38°C (ale nepřesáhne 39°C) a pH perfuzátu je mezi 7,2 a 7,35, je nutno injikovat Beromun jako bolus do arteriální linky okruhu. Po 30 minutách perfuze samotným přípravkem Beromun je nutno přidat bolus melfalanu do rezervoáru okruhu nebo pomalu do arteriální linky okruhu. Pak je třeba zvýšit teplotu > 39°C (ale ne nad 40°C) ve dvou různých místech měření v oblasti nádoru. Délka perfuze s melfalanem by měla trvat 60 minut. Celková délka perfuze by tedy měla být 90 minut.

Na konci perfuze je nutno perfuzát shromažďovat v rezervoáru a současně je do oběhu přidávána proplachovací tekutina, která cirkuluje stejným tempem 35 až 40 ml/litr objemu končetiny/minutu. Průplach musí být nepřetržitý až do chvíle, kdy je barva perfuzátu čirá (ružová, transparentní; viz bod 4.4).

Chirurgickou resekci zbytku nádoru je nutno provést, kdykoliv je to možné. Pokud je to nutné, lze zvážit druhou izolovanou perfuzi končetiny (IPK) za 6 - 8 týdnů po první (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Kontraindikace izolované perfuze končetiny (IPK) přípravkem Beromun rozdělené podle složek procedury jsou:

#### Kontraindikace přípravku Beromun:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Významné kardiovaskulární onemocnění, např. městnavé srdeční selhání (třída II, III nebo IV podle NYHA), těžká angina pectoris, srdeční arytmie, infarkt myokardu v období 3 měsíců předcházejících léčbě, žilní trombóza, okluzivní periferní arteriální onemocnění, recentní plicní embolie.

Těžká plicní dysfunkce.

Nedávná anamnéza nebo aktivní peptický vřed.

Těžký ascites.

Významné dysfunkce v hematologické oblasti, např. počet leukocytů  $< 2,5 \times 10^9/l$ , hemoglobin  $< 9 \text{ g/dl}$ , trombocyty  $< 60 \times 10^9/l$ , hemoragická diatéza nebo aktivní krvácivá porucha.

Významné dysfunkce ledvin, např. nefrotický syndrom, hodnota sérového kreatininu  $> 150 \mu\text{mol/l}$  nebo clearance kreatininu  $< 50 \text{ ml/minutu}$ .

Významné jaterní dysfunkce, např.  $> 2 \times$  více než je horní hranice normální hodnoty aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy nebo alkalické fosfatázy; nebo hladina bilirubinu  $> 1,25 \times$  více než je horní hranice normálu.

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

Pacienti s kontraindikacemi podávání vazopresorických látek.

Pacienti s kontraindikacemi podávání antikoagulancií.

Současná léčba kardiotoxickými látkami (např. anthracykliny).

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

#### Kontraindikace melfalanu:

Prostudujte Souhrn údajů o přípravku melfalanu.

#### Kontraindikace IPK procedury:

Těžký ascites.

Těžký lymfedém končetiny.

Pacienti s kontraindikacemi podávání vazopresorických látek.

Pacienti s kontraindikacemi podávání antikoagulancií.

Pacienti s kontraindikacemi monitorování radioaktivním indikátorem.

Pacienti s kontraindikacemi končetinové hypertermie.

Pacienti, u kterých se cévní zásobení končetiny distálně od nádoru jeví jako vysoce závislé na nádorovém řečišti. Toto lze ozřejmit arteriografií.

Těhotenství a kojení.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Izolovaná perfuze končetiny (IPK) musí být prováděna ve specializovaných centrech chirurgickými týmy se zkušeností v léčbě sarkomů končetin a se zkušenostmi s IPK procedurou, s okamžitě dostupnou jednotkou intenzivní péče a s vybavením pro nepřetržitý monitoring úniku léčivého přípravku do systémového oběhu. Beromun nesmí být podáván systémově.

Prostudujte Souhrn údajů o přípravku melfalanu před zahájením IPK procedury.

Uvedení do celkové anestezie a následná mechanická ventilace musí být prováděny podle standardních metod. Je důležité udržovat stálou hladinu anestezie k prevenci velkých výkyvů systémového krevního tlaku, které mohou ovlivnit únik mezi systémovým oběhem a perfuzním okruhem.

Během IPK se důrazně doporučuje monitorovat centrální žilní tlak a arteriální tlak. Dále je nutno rutinně monitorovat krevní tlak, výdej moči a elektrokardiogram v průběhu prvních 24 až 48 hodin po IPK, nebo déle, je-li to indikováno. Lze zvážit zavedení Swan-Ganzova katetru k monitoraci plicního arteriálního tlaku a tlaku v zaklínění během IPK a v pooperačním období.

K prevenci a léčbě horečky, zimnice a jiných chřipkových příznaků spojených s podáváním přípravku Beromun lze podat před zahájením IPK paracetamol (perorálně nebo v čípcích) nebo jiné analgetikum/antipyretikum.

K prevenci šoku musí být pacienti vždy maximálně hydratováni před, v průběhu a po perfuzní proceduře. To má zajistit optimální hemodynamické podmínky a vysokou diurézu zejména po perfuzi k umožnění rychlé clearance zbytkového množství tesonerminu. Další tekutiny k resuscitaci (roztoky krystaloidů a koloidů) musí být k dispozici pro volumexpanzi pro případ náhlého poklesu krevního tlaku. Koloidy a tekutiny na bázi hydroxyetylškrobu jsou upřednostňovány, protože mají menší riziko úniku mimo cévní řečiště (extravazace). Podle aktuální klinické situace, lze navíc zvážit podání vazopresorického přípravku, např. dopaminu, a to během IPK procedury nebo v pooperačním období. V případě těžkého šoku před koncem IPK je nutno perfuzi končetiny přerušit a zahájit příslušnou léčbu.

K minimalizaci rizika úniku perfuzátu do systémové cirkulace nesmí rychlost perfuze přesáhnout 40 ml/litr objemu končetiny/minutu. Potenciální únik musí být měřen radioaktivně značeným albuminem nebo erytrocyty vstříkovanými do perfuzního okruhu za příslušných opatření pro kontinuální monitoring úniku radioaktivity do systémové cirkulace. Může vzniknout potřeba úpravy rychlosti průtoku a stavu turniketu tak, aby byl únik radioaktivity konstantní (systémová hladina radioaktivity dosáhne plató) a nepřekračoval 10%. Perfuze musí být ukončena, pokud kumulativní únik do systémové cirkulace je > 10%. V takových případech musí následovat standardní vymývací procedura za použití intravenózní infuze nejméně 2 litrů dextransu 70 nebo podobné tekutiny.

Následně po IPK musí vždy proběhnout standardní vymývací procedura za použití intravenózní infuze dextransu 70 nebo podobné tekutiny. Po perfuzi dolní končetiny je nutno použít 3 až 6 litrů tekutiny, po perfuzi horní končetiny 1 až 2 litry. Při popliteální a brachiální perfuzi postačí k vymytí i méně než 1 litr tekutiny. Proplachování musí pokračovat až do dosažení čirého (růžového, transparentního) žilního výstupu.

Je třeba provést opatření k tomu, aby časové období, kdy je přerušena dodávka kyslíku do končetiny, bylo co nejkratší (maximálně 20 minut).

Chirurgickou resekci zbytku nádoru je nutno provést, kdykoliv je to možné. Pokud je to nutné, lze zvážit druhou izolovanou perfuzi končetiny (IPK) za 6 - 8 týdnů po první.

Je-li indikována druhá IPK, musí lékař vzít do úvahy míru úniku při předcházející IPK.

Maximální tolerovaná dávka (MTD) tasonerminu k IPK je 4 mg, což je desetinásobek systémové MTD. Proto kdykoliv dojde k významnému systémovému úniku tasonerminu, je třeba očekávat závažné nežádoucí účinky. IPK byly podávány jiné přípravky TNF $\alpha$  v dávkách až 6 mg, ale tato dávka byla shledána jako neúnosná z hlediska lokálně-regionální toxicity.

Je třeba se vyhnout kombinaci s kardiotoxickými látkami (např. antracykliny), protože je možné, že by tasonermin mohl zvýšit kardiotoxicitu, což bylo pozorováno v předklinických studiích trvajících 13 týdnů. Současné podávání přípravků, u kterých je pravděpodobné, že vyvolají významnou hypotenzi, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

V průběhu izolované perfuze končetiny (IPK) a v pooperačním období je rutinně používána celá řada terapeutických opatření. Ta zahrnují podávání standardních anestetických přípravků, analgetik, antipyretik, intravenózních tekutin, antikoagulancií a vazopresorických látek. Neexistují žádné důkazy o tom, že by kterýkoli z těchto léků působil proti farmakodynamickým účinkům tasonerminu. Dosud nebyly zaznamenány žádné významné interakce, je však nutná obezřetnost (viz bod 4.5).

Pokud dojde ke vzniku projevů systémové toxicity, například horečky, srdečním arytmiím, šoku/hypotenzi, syndromu respirační tísně dospělých (ARDS), je třeba provést obecná podpůrná opatření a pacienta okamžitě přemístit na jednotku intenzivní péče k monitorování stavu. Doporučuje se podání volumexpandérů a vazopresorů. Pokud dojde k vývoji ARDS, může nastat nutnost umělé plicní ventilace. Je nutno pečlivě monitorovat funkci jater a ledvin. Lze očekávat hematologické poruchy, zejména leukopenii, trombocytopenii a poruchy krevní srážlivosti.

V ojedinělých případech byly u pacientů léčených přípravkem Beromun pozorovány případy kompartmentového syndromu, charakterizované bolestí, otokem, neurologickými příznaky a poškozením svalů v oblasti perfundované končetiny. Z tohoto důvodu musí být pacienti v prvních třech dnech po IPK monitorováni. V případě, že je vyslovena diagnóza kompartmentového syndromu, je nutno zvážit následující léčebné postupy:

- Fasciotomii všech svalových kompartmentů postižené končetiny,
- Forsírovaná diuréza a alkalizace moči, pokud nastane poškození svalů se zvýšením hladin myoglobinu v plazmě a v moči.

Rekonstituovaný léčivý přípravek obsahuje až 151,27 mg (6,58 mmol) sodíku v doporučené dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Obal léčivého přípravku obsahuje kaučuk. Může způsobit těžké alergické reakce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Beromun byl podáván spolu s interferonem gama při IPK, ale nebyl prokázán žádný přídatný užitek. Nezdá se, že by přidání interferonu gama k perfuzátu tasonerminu bylo spojeno s významným nárůstem endogenní produkce tasonerminu nebo jiného prozánětlivého cytokinu, jak bylo demonstrováno u pacientů s těžkými traumaty. Klinické údaje však ukazují, že celkový výskyt nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud jsou pacienti současně vystaveni působení tasonerminu a interferonu gama.

Je třeba se vyhnout kombinaci s kardiotoxickými látkami (např. antracykliny), protože je možné, že tasonermin může zesilovat kardiotoxicitu, jak bylo pozorováno v předklinických 13 týdenních studiích toxicity (viz bod 4.4).

V průběhu IPK a v pooperačním období je rutinně používána celá řada terapeutických opatření. Sem spadají standardní anestetické přípravky, analgetika, antipyretika, intravenózní tekutiny, antikoagulancia a vazopresorické látky. Neexistují žádné důkazy o tom, že by kterýkoli z těchto léků

působil proti farmakodynamickým účinkům tasonerminu. Dosud nebyly zaznamenány žádné významné interakce, je však nutná obezřetnost (viz bod 4.4).

Současné podávání přípravků, u kterých je pravděpodobné, že vyvolají významnou hypotenzi, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

K získání informací o interakcích jiných léčivých přípravků s melfalanem je nutno prostudovat Souhrn údajů o přípravku melfalanu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání tasonerminu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků na průběh těhotenství, embryonální vývoj a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka je neznámé. Beromun je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Kojení

Není známo, zda se tasonermin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k neznámému riziku pro kojence, je kojení během 7 dní po IPK kontraindikováno (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o možném vlivu na mužskou a ženskou plodnost.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Není relevantní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Nežádoucí účinky mohou mít spojitost s podáváním přípravku Beromun, s melfalanem nebo s procedurou IPK a průvodními opatřeními nebo kombinací těchto faktorů.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly horečka, nauzea, zvracení, únava, arytmie, zimnice, bolesti, infekce rány a kožní reakce. Nežádoucí účinky jsou buď lokální postihující končetinu léčenou IPK nebo systémové. Systémové nežádoucí účinky zahrnují mírné celkové reakce a toxické účinky na různé orgánové systémy.

##### *Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu za použití následujícího pravidla: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

##### Infekce a infestace

Časté:	Infekce, infekce rány
Méně časté:	Sepse

##### Poruchy krve a lymfatického systému

Časté:	Leukopenie, trombocytopenie
--------	-----------------------------

##### Poruchy imunitního systému

Časté:	Reakce hypersensitivity
--------	-------------------------

#### Poruchy nervového systému

Časté: Poranění nervů, periferní neurotoxicita, změna stavu vědomí, bolesti hlavy

#### Srdeční poruchy

Velmi časté: Srdeční arytmie

Časté: Srdeční selhání

#### Cévní poruchy

Časté: Žilní trombóza, arteriální trombóza, šok, hypotenze

Méně časté: Ischemická choroba periferních tepen

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Syndrom dechové tísně dospělých

Méně časté: Edém plic

#### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea, zvracení

Časté: Průjem, zácpa

Méně časté: Bolesti v nadbříšku, erozivní gastritida

#### Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Hepatotoxicita

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Kožní reakce

Časté: Kožní nekróza, periferní edém

Méně časté: Onychomadéza (ztráta nehtů)

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Kompartmentový syndrom, myalgie

#### Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Proteinurie

Méně časté: Akutní selhání ledvin

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Horečka, zimnice, bolesti, únava

Časté: Noční pocení

#### Vyšetření

Méně časté: Zvýšení krevního kreatininu

#### Chirurgické a léčebné postupy

Časté: Nekróza končetiny, tak závažná, že vyžaduje amputaci

#### *Popis vybraných nežádoucích účinků*

Kožní nekróza a kompartmentový syndrom mohou být tak závažné, že vyžadují amputaci.

Několik let po IPK byl hlášen u pacientů pozdní výskyt ischemické choroby tepen dolních končetin, zejména u pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění, nebo kteří prodělali další ozařování postižené končetiny.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,



aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### 4.9 Předávkování

Pokud dojde k náhodnému předávkování, je třeba IPK okamžitě přerušit a promýt končetinu nejméně 2 litry intravenózní infuze dextransu 70 nebo podobnou tekutinou (viz též bod 4.4).

Pokud dojde ke vzniku projevů systémové toxicity, například horečky, srdečním arytmiím, šoku/hypotenzi, syndromu respirační tísně dospělých (ARDS), je třeba provést obecná podpůrná opatření a pacienta okamžitě přemístit na jednotku intenzivní péče k monitorování stavu. Doporučuje se podání volumexpandérů a vazopresorů. Pokud dojde k vývoji ARDS, může nastat nutnost umělé plicní ventilace. Je nutno pečlivě monitorovat funkci jater a ledvin. Lze očekávat hematologické poruchy, zejména leukopenii, trombocytopenii a poruchy krevní srážlivosti.

V současné době není k dispozici specifické antidotum tasonerminu. Léčba protilátkami anti-TNF $\alpha$  se nedoporučuje.

Pokud jde o detailní informace o předávkování melfalanu, prostudujte jeho Souhrn údajů o přípravku.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunostimulancia, ATC kód: L03A X11

##### Mechanismus účinku

*In vivo* závisí antitumorózní aktivita pravděpodobně na přímých a nepřímých účincích:

*Přímá inhibice proliferace buněk nádoru:* Tasonermin je cytotoxický nebo cytostatický *in vitro* vůči celé řadě linií nádorových buněk různé histogeneze.

*Přímé účinky na cévní zásobení nádoru:* Tasonermin ovlivňuje morfologii a snižuje proliferaci endoteliálních buněk a modifikuje expresi specifických sekretorických proteinů a proteinů buněčného povrchu (včetně adhezních molekul a proteinů modulujících koagulaci, interleukinů a hematopoetických růstových faktorů). Tyto změny vedou zpětně k prokoagulačnímu stavu, jehož výsledkem je mikrovaskulární trombóza. Dále se zvyšuje adherence a extravazace leukocytů, v jejímž důsledku je nádor infiltrován lymfocyty, monocyty a granulocyty. Příčina rozdílné citlivosti cévního řečiště nádoru (která je vysoká) proti normálnímu (která je nízká) není v současné době známa.

*Nepřímá a přímá imunomodulace:* Tasonermin má výrazný účinek na buněčnou složku imunitního systému. Podporuje proliferaci aktivovaných B- a T-lymfocytů, vývoj cytotoxických T-buněk a buněk secernujících imunoglobuliny, monocyty/makrofágy jsou aktivovány k zabíjení nádorových buněk, granulocyty jsou aktivovány a vykazují zesílenou fagocytární aktivitu, respirační vzplanutí, degranulaci a adherenci k endotelu. Vedle těchto přímých účinků tasonermin moduluje imunitní odpověď navozením produkce cytokinů, mediátorů s nízkou molekulovou vahou (prostaglandinů, destičkového aktivačního faktoru PAF). Důkazy v několika směrech naznačují, že tyto imunomodulační aktivity mají význam pro protinádorový efekt; např. antitumorózní působení tasonerminu je mnohem méně vyjádřeno u imunodeficitních zvířat. Dále bylo zjištěno, že u zvířat, u kterých proběhla rejekce experimentálních tumorů po léčbě tasonerminem, se může vyvíjet specifická imunita vůči danému nádorovému buněčnému typu.

### Farmakodynamické účinky

Aktivita tasonerminu byla prokázána klasickým testem tumor nekrotického faktoru, kdy po lokální nebo systémové injekci vyvolal hemoragickou nekrózu nádorových uzlů v syngenních myších a xenogenních humánních tumorózních systémech. Systémová aplikace tasonerminu je limitována jeho toxickými účinky, z předklinických studií předpovídaná účinná dávka je podstatně vyšší než pozorovaná maximální tolerovaná dávka u lidí.

### Klinická účinnost

Bylo prokázáno, že lokálně-regionální aplikace přípravku Beromun spolu s melfalanem je vysoce účinná při lokální kontrole sarkomů měkkých tkání končetin, u kterých není možná resekce. Jedná se však o specifickou lokálně-regionální léčbu a neočekává se, že ovlivní přežívání. Párovou analýzou přežívání pacientů léčených IPK přípravkem Beromun a melfalanem v porovnání s historickými kontrolami nebylo možno demonstrovat rozdíl v délce přežívání ( $p = 0,5$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Systémová farmakokinetika

Informace o systémové farmakokinetice tasonerminu jsou řídké. Byla pozorována závislost na dávce, o čemž svědčí pokles clearance a prodloužení poločasu při narůstající dávce. Terminální poločas při maximální tolerované intravenózní dávce ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) byl 15 – 30 minut.

### Farmakokinetika při izolované perfuzi končetiny (IPK)

IPK dovoluje podávání vysokých a značně stabilních koncentrací tasonerminu do končetiny. Údaje získané od 51 pacientů s IPK ukázaly, že maximální koncentrace tasonerminu v perfuzním okruhu jsou dosaženy 30 minut po zahájení IPK a pohybují se v rozsahu 3 000 - 4 000 ng/ml. Pokud byl systémový únik nižší než 2% (pozorováno u 38 z 51 pacientů), bylo dosaženo maximálních koncentrací tasonerminu v systémové cirkulaci 5 minut po zahájení IPK, a tyto maximální koncentrace byly přibližně 200x nižší než koncentrace v perfuzním okruhu. Pokud byl systémový únik vyšší než 2% (pozorováno u 13 z 51 pacientů), byly maximální systémové koncentrace tasonerminu stále ještě nejméně desetkrát nižší, než v perfuzním okruhu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologický profil tasonerminu byl zkoumán v předklinických studiích na myších, potkanech, králících, psech a opicích. Hlavními nežádoucími účinky pozorovanými po opakovaném podávání tasonerminu byly hematologické a oběhové změny, zhoršené prospívání a snížený přírůstek na váze, změny ve funkci jater a ledvin. Hematologické změny zahrnovaly anémii, zvýšení hematokritu a zvýšený či snížený počet leukocytů a krevních destiček v závislosti na druhu zvířat a délce podávání. Oběhové změny spočívaly v poklesu krevního tlaku a v některých studiích ve zvýšení srdeční frekvence a snížení kontraktility. Syntetická kapacita jater byla snížena, jak naznačovalo zvýšení jaterních enzymů. Změny renálních funkcí se projevily zvýšením exkrece vody a sodíku, zvýšením hladin urey a kreatininu. V předklinických studiích nebylo možno stanovit žádnou hladinu bez pozorovaných toxických účinků (NOTEL) s výjimkou podávání  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  u opic po dobu 7 dní. Změny, které byly pozorovány při nízké dávce ve 13 týdnů trvajících studiích, lze hodnotit jako minimální a plně reverzibilní.

Tasonermin u myši nepřestupuje ve významném množství neporušenou hematoencefalickou bariéru. Celotělovou radiografií u opic makak rhesus nebyl zjištěn po podání radioaktivně značeného tasonerminu žádný specifický způsob distribuce. Tasonermin nepřestupoval placentu a nepronikal do nekrotického nádoru. Studie farmakokinetiky po intravenózní injekci tasonerminu u opic makak rhesus ukázaly, že se vylučuje glomerulární filtrací v ledvinách, která je nespecifická a nemá práh nasycení. Je pravděpodobné, že existuje i druhý, specifický a saturovatelný eliminační mechanismus, ve kterém hrají roli receptory pro tasonermin.

Nebyl zjištěn žádný důkaz o mutagenních účincích *in vivo* ani *in vitro*. Nebyly prováděny žádné studie reprodukční toxicity nebo kancerogenity vzhledem k nepatřičnosti testování, protože zamýšlené klinické použití přípravku Beromun spočívá v léčbě sarkomu měkkých tkání při IPK.

Pro účely zamýšleného klinického použití přípravku Beromun byly provedeny studie IPK na zadních nohách zdravých potkanů s použitím různých dávek se stejnými koncentracemi tasonerminu jako v klinických situacích u lidí. Vyjma mírného zhoršení ischemických účinků při vyšších dávkách neodhalila standardní histologická vyšetření kůže, svalů, kostí, nervů a cév žádné rozdíly v nálezech mezi kontrolními zvířaty a zvířaty léčenými tasonerminem. Nebyly pozorovány žádné pozdní škodlivé účinky tasonerminu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Lidský albumin.

### **6.2 Inkompatibility**

Během IPK nejsou známy žádné inkompatibility s jinými složkami perfuzátu, ve spojitosti s hypertermií, membránovým oxygenátorem nebo silikonovým materiálem hadiček okruhu. Vzorky perfuzátu z několika IPK vykazovaly plató hladin tasonerminu (měřeno pomocí ELISA) až do 100 minut po zahájení perfuze s nulovým poklesem, který by bylo možno připsat degradaci.

K získání detailních informací o inkompatibilitách melfalanu prostudujte jeho Souhrn údajů o přípravku.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

*Připravený injekční roztok*

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít ihned po přípravě roztoku. Pokud není podán okamžitě, jsou čas a podmínky pro uchování před podáním na zodpovědnosti připravující osoby a za normálních podmínek by neměly přesáhnout 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud příprava neproběhla v kontrolovaných a zaručeně aseptických podmínkách.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Injekční lahvička s práškem*

Lahvička ze skla typu I s chlorobutylovou gumovou zátkou a uzavřená hliníkovým víčkem.

Jedno balení obsahuje 4 injekční lahvičky.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

### Návod k přípravě roztoku

Obsah jedné injekční lahvičky s práškem přípravku Beromun musí být rekonstituován v 5,3 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného na injekci. Jemným protřepáním je získán homogenní roztok. Roztok léku po přípravě musí být před podáním vizuálně překontrolován na přítomnost částic. Roztok má čirou až lehce nažloutlou barvu.

Přípravek neobsahuje konzervační látky a slouží pouze pro jednorázové použití. Za normálních okolností by měl být obsah lahvičky po otevření okamžitě spotřebován (viz bod 6.3).

Návod k použití viz bod 4.2.

### Opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembourg  
Velkovévodství lucemburské

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/99/097/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. dubna 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ  
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Kodaň  
Dánsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Eumetica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Beromun 1 mg prášek pro infuzní roztok  
Tasonerminum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tasonerminum 1 mg odpovídající 3,0 - 6,0 x 10<sup>7</sup> IU.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, lidský albumin

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok

4 injekční lahvičky s práškem pro infuzní roztok

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pro podání IPK

Intraarteriální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Jen k jednorázovému podání. Přípravek musí být spotřebován ihned po rozpuštění.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembourg  
Velkovévodství lucemburské

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/097/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo} [kód přípravku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [vnitrostátní úhradové číslo nebo jiné vnitrostátní číslo identifikující léčivý přípravek]

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE BEROMUN**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Beromun 1 mg prášek pro infuzní roztok  
Tasonerminum  
Intraarteriální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 mg

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Beromun 1 mg prášek pro infuzní roztok** Tasonerminum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je Beromun a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Beromun užívat
3. Jak se Beromun užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Beromun uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Beromun a k čemu se používá**

Beromun obsahuje léčivou látku tasonermin (tumor nekrotizující faktor alfa-1a), který je produkován rekombinantní DNA technologií. Tasonermin patří do skupiny léků známých jako imunostimulancia. Tyto léky pomáhají imunitnímu systému těla v boji proti nádorovým buňkám.

Beromun se používá spolu s léky obsahujícími melfalan při léčbě sarkomů měkkých tkání v oblasti paže nebo nohou. Účelem léčby je zmenšení velikosti nádoru, což usnadní jeho chirurgické odstranění, nebo léčba zamezí těžkému poškození okolní zdravé tkáně, a tím oddálí nebo zabráni nutnosti amputace paže nebo nohy.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Beromun užívat**

##### **Neužívejte přípravek Beromun,**

- jestliže jste alergický(á) na tasonermin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte významné srdeční potíže
- jestliže trpíte závažnou plicní nemocí
- jestliže máte nebo jste nedávno měl(a) žaludeční vřed
- jestliže máte příliš nízký počet krevních buněk nebo sklon ke krvácení
- jestliže trpíte středně závažným až těžkým onemocněním jater nebo ledvin
- jestliže nemůžete užívat vazopresory (léky užívané ke zvýšení nízkého krevního tlaku), antikoagulancia (léky užívané k zábraně srážení krve) nebo radioaktivní indikátory
- jestliže současně užíváte léky toxické pro srdce
- jestliže máte zvýšenou hladinu vápníku v krvi
- jestliže máte infekci, která neodpovídá na léčbu antibiotiky
- jestliže máte těžký otok postižené paže nebo nohy, který je způsoben místním nahromaděním tekutiny, nebo pokud trpíte závažným nahromaděním tekutiny v břiše
- jestliže jste těhotná nebo těhotenství plánujete
- pokud kojíte, musíte kojení přerušit na dobu nejméně sedm dní po podání přípravku Beromun

##### **Upozornění a opatření**

Přípravek Beromun je podáván lékařem, který má potřebnou kvalifikaci a zkušenosti s technikou

izolované perfuze končetiny (IPK). Tato technika zajistí, že je přípravek Beromun zadržován v postižené paži nebo noze. Je důležité, aby se přípravek nedostal do jiných částí těla, protože tento takzvaný *systemový únik* může mít závažné nežádoucí účinky na hlavní tělesné orgány.

Během izolované perfuze končetiny (IPK) a po dobu následných sedmi až deseti dnů je nezbytný pobyt v nemocnici, aby lékaři mohli pečlivě sledovat krevní tlak, krevní oběh a výskyt jakýchkoliv nežádoucích účinků. Bezprostředně po provedení izolované perfuze končetiny (IPK) bude možná po krátkou dobu nutný pobyt na jednotce intenzivní péče (JIP).

Během prvních tří dnů po podání přípravku Beromun může dojít k vývoji stavu, který se nazývá „kompartimentový syndrom“. Mezi příznaky poškození svalů v perfundované končetině patří bolesti, otok, podobně jako neurologické příznaky (například poruchy čítí, ochrnutí). Všechny tyto příznaky je nutno okamžitě hlásit ošetřujícímu lékaři.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Beromun**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky, které snižují krevní tlak (léky na zvýšený krevní tlak).

Z důvodu izolované perfuze končetiny (IPK) dostanete také další léky, a to léky proti bolesti, léky proti horečce, léky ke kontrole krevního tlaku a krevní srážlivosti, a léky navozující celkovou anestézii.

### **Těhotenství a kojení**

Nesmíte užívat přípravek Beromun, jestliže jste těhotná.

Nesmíte kojit nejméně sedm dní po léčbě přípravkem Beromun.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není relevantní.

### **Přípravek Beromun obsahuje sodík**

Rozpuštěný léčivý přípravek obsahuje až 151,27 mg (6,58 mmol) sodíku v doporučené dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

### **Obal obsahuje latexovou gumu**

Obal léčivého přípravku obsahuje kaučuk. Může způsobit těžké alergické reakce.

## **3. Jak se Beromun užívá**

Přípravek Beromun se podává technikou izolované perfuze končetiny (IPK) spolu s protinádorovým lékem melfalanem. Podávání proběhne v celkové anestézii (v narkóze), pod vlivem celkového anestetika.

Tok krve do Vaší postižené končetiny a z ní bude zastaven za použití turniketu (kompresní manžety). Krev nasycená kyslíkem bude pumpována cévkou do hlavní tepny postižené končetiny pomocí přístroje, který vykonává funkci srdce a plic, a současně bude tímto přístrojem z hlavní žíly odebírána (odsávána). Do tohoto krevního okruhu bude podáván přípravek Beromun a poté melfalan. Postižená končetina bude vystavena účinkům přípravku Beromun celkově po dobu 90 minut.

Doporučená dávka přípravku Beromun závisí na typu postižené končetiny. Obvykle se podává dávka 3 mg, je-li postiženou končetinou paže, nebo dávka 4 mg, pokud je postiženou končetinou noha. Přípravek Beromun je ve formě prášku a musí se před podáním rozpustit. Získaný roztok bude podáván do tepny ve Vaší postižené paži nebo noze technikou izolované perfuze končetiny (IPK) po dobu prvních 30 minut. Poté bude přidán melfalan a izolovaná perfuze končetiny (IPK) bude pokračovat dalších 60 minut. Nakonec bude Vaše končetina promyta za účelem odstranění

zbývajících přípravků Beromun a melfalanu.

Izolovaná perfuze končetiny (IPK) umožní vystavit nádorové buňky v postižené končetině velmi vysoké dávce přípravku Beromun a melfalanu, čímž se zvýší jejich protinádorový účinek, aniž by byl jejich působení vystaven zbytek těla, kde by mohly vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Není obvyklé, abyste byli léčeni izolovanou perfuzí končetiny (IPK) s přípravkem Beromun podruhé. Pokud ano, nebude to dříve než nejméně za šest týdnů od léčby první.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Beromun, než jste měl(a)**

Protože přípravek Beromun vždy podává zkušený a kvalifikovaný lékař v nemocnici, je náhodné předávkování extrémně nepravděpodobné. Pokud k němu však dojde, lékař ihned promyje Vaši postiženou končetinu za účelem odstranění přípravku Beromun, a izolovaná perfuze končetiny (IPK) bude zastavena. Pokud existuje nějaké riziko vzniku závažných nežádoucích účinků, lékař Vás ihned přemístí na jednotku intenzivní péče za účelem pečlivého sledování a zahájení odpovídající léčby.

#### **Jestliže dojde k významnému systémovému úniku přípravku Beromun**

Jestliže se více než 10% podané dávky přípravku Beromun dostane do těla, lékař zajistí podobná opatření jako v případě předávkování.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky mohou být způsobeny přípravkem Beromun, melfalanem, technikou izolované perfuze končetiny (IPK) nebo kombinací těchto faktorů. Některé z nežádoucích účinků mohou být závažné, zejména pokud se přípravek Beromun dostane z končetiny do jiných částí těla (systémový únik). V přibližně 2% případů může přípravek Beromun způsobit tak závažné poškození tkáně v postižené paži nebo noze, že to vyžaduje amputaci. Pokud je jakékoli riziko závažných nežádoucích účinků, lékař Vás okamžitě převezme na jednotku intenzivní péče (JIP), abyste byl(a) pod pečlivým dohledem, a zahájí odpovídající léčbu.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány níže uvedené nežádoucí účinky (zařazené do skupin podle toho, s jakou pravděpodobností se mohou vyskytnout).

#### Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- poruchy srdečního rytmu (srdeční arytmie)
- nevolnost, zvracení
- poškození jater
- tvorba kožních puchýřů
- horečka (obvykle mírná až středně závažná), zimnice
- bolest v postižené paži nebo noze
- únava

#### Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- infekce
- infekce v místě rány
- pokles počtu určitého typu bílých krvinek a krevních destiček
- reakce přecitlivělosti (alergické reakce)
- poškození nervů
- stav sníženého vědomí

- bolest hlavy
- poruchy srdeční funkce, které mohou způsobovat dušnost a otoky kotníků
- vznik krevních sraženin v tepně nebo v žíle postižené paže nebo nohy (trombóza)
- nízký krevní tlak, šok
- závažné potíže s dechem
- zácpa, průjem
- kožní nekróza (odumírání kožních buněk) postižené paže nebo nohy
- otoky kotníků, chodidel nebo prstů způsobené zadržováním tekutiny postižené paže nebo nohy
- „kompartimentový syndrom“, zdravotní stav charakterizovaný bolestí, otokem a neurologickými příznaky, stejně jako poškozením svalů postižené paže nebo nohy
- bolesti svalů
- bílkovina v moči
- noční pocení
- nekróza tkáně (odumírání tkáňových buněk) postižené paže nebo nohy, tak závažná, že vyžaduje amputaci

#### Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- otrava krve (sepsa)
- tekutina v plicích
- bolest žaludku
- zánět žaludeční sliznice (gastritida)
- přechodná ztráta nehtů na prstech postižené paže nebo nohy
- selhání ledvin
- krevní testy ukazující změny funkce ledvin
- zúžení nebo uzávěr cév v končetinách, které vedou krev od srdce

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Beromun uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „Použitelné do:“ a na štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Po rozpuštění přípravek spotřebujte okamžitě.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Beromun obsahuje**

- Léčivou látkou je tasonerminum. Jedna lahvička obsahuje 1 mg tasonerminu. Obsah jedné injekční lahvičky s práškem přípravku Beromun je třeba rozpustit v 5,3 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného na injekci.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného a lidský albumin.



**Jak přípravek Beromun vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Beromun je bílý až téměř bílý prášek pro infuzní roztok (prášku na infuzi), dodávaný v injekčních skleněných lahvičkách s gumovou zátkou, uzavřené hliníkovým víčkem. Jedno balení obsahuje 4 lahvičky prášku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luxembourg

Velkovévodství lucemburské

**Výrobce**

Eumedica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Belgie

Pokud si přejete získat jakékoliv informace o tomto léku, kontaktujte prosím držitele rozhodnutí o registraci:

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembourg  
Velkovévodství lucemburské  
Tel : +352 27403070

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.**

#### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.