

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beromun 1 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga vial sisaldab 1 mg tasonermiini*, mis vastab $3,0...6,0 \times 10^7$ RÜ (rahvusvahelisele ühikule).

* kasvaja nekroositegur α -1a (TNF α -1a), mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil bakteris *E. coli*.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks vial sisaldab 20,12 mg (0,87 mmol) naatriumi. Pärast 0,9% füsioloogilises naatriumkloriidi lahuses manustamiskõlblikuks muutmist on naatriumi kogus 37,82 mg (1,64 mmol).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber (pulber infusioonilahuse valmistamiseks).

Pulber on valge kuni valkjane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Beromun on näidustatud täiskasvanutele täiendava ravina kasvaja hilisema kirurgilise eemaldamise korral, et vältida või edasi lükata amputatsiooni, või palliatiivses situatsioonis, jäseme kirurgiliselt mitte-eemaldatava pehmete kudede sarkoomi korral, kombinatsioonis melfalaaniga, isoleeritud jäseme kergelt hüpertermilise perfusioonina (IJP).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravi tuleb läbi viia spetsiaalsetes keskustes kirurgiliste brigaadide poolt, kes on kogunud jäsemesarkoomide ravis ja IJP protseduuris, kusjuures intensiivravi üksus on kergesti kättesaadav ning on olemas seadmed ravimpreparaadi süsteemsesse vereringesse lekkimise pidevaks jälgimiseks.

Annustamine

Beromun:

Ülajäse: 3 mg koguannus IJP

Alajäse: 4 mg koguannus IJP

Melfalaan:

Melfalaani annus tuleb arvestada vastavalt Wieberdinki liiter-mahu meetodil (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) kuni maksimaalse annuseni 150 mg.

13 mg/l perfuseeritud ülajäseme maht

10 mg/l perfuseeritud alajäseme maht

Lapsed

Beromun'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Beromun`i lahuste ettevalmistamisel ja käsitlemisel soovitatakse kasutada kindaid. Kui Beromun`i kuivpulber või manustamiskõlblikuks muudetud lahus peaks kokku puutuma naha või limaskestadega, tuleb kokkupuute kohta veega põhjalikult pesta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Beromun`i tuleb manustada kergelt hüpertermilise IJP. Perfusiooniring (rullpump, oksügenaator koos integreeritud reservuaariga, temperatuuriregulaator, ühendustorustik) tuleb enne operatsiooni ette valmistada ning täita 700...800 ml perfusioonilahusega, hematokritiga 0,25...0,30.

Tuleb valida perfusiooni tase, mis haarab haigestunud koed (lubatud teedeks on välimine iliakaalne, ühisfemoraalne, femoro-popliteaalne, popliteaalne, aksillaarne ja brahhiaalne), ning kateetrid sisse viia. Jäseme väline soojakadu tuleb ära hoida termotekkide kasutamisega ning jäseme temperatuuri tuleb pidevalt jälgida nahaaluskoos ja lihases olevate termomeetersondide abil. Käelaba ja jalalaba, kui need ei ole haigusest haaratud, tuleb kaitsta Esmarchi (ekspulsioon) bandaažiga. Jäseme proksimaalsele osale tuleb asetada žgutt.

Pärast jäseme ühendamist isoleeritud tsirkulatsiooniringi, tuleb voolukiirus reguleerida tasemele 35...40 ml/l jäseme mahu kohta minutis ning leket jäsemest tsentraalsesse tsirkulatsiooni kontrollida radioaktiivse jälgimistehnikaga (vt lõik 4.4). Vajalikuks võib osutada voolukiiruse ja žguti kohandamine, kindlustamaks, et leke perfusiooniringist süsteemsesse tsirkulatsiooni oleks stabiilne (süsteemne radioaktiivsus on jõudnud platoonasemeni) ning ei ületa 10%. Beromun`i võib manustada ainult sellisel juhul kui leke on alla 10%.

Kui jäseme distaalse osa nahaaluskoe temperatuur on tõusnud > 38°C (kuid ei ületa 39°C) ja perfusioonilahuse pH on 7,2 kuni 7,35, tuleb Beromun süstida boolusena ringi arteriaalsesse torusse. 30 minutit pärast Beromun`i perfusiooni tuleb melfalaan boolusena lisada ringi reservuaari või aeglaselt ringi arteriaalsesse torusse. Seejärel tuleb temperatuuri tõsta > 39°C (kuid mitte ületada 40°C) tuumori ala kahes erinevas mõõtekohas. Perfusiooni kestus koos melfalaani manustamisega peab olema 60 minutit. Seega täielik perfusioon peab kestma 90 minutit.

Perfusiooni lõpus tuleb perfusioonivedelik koguda reservuaari, lisades samal ajal ringi läbipesemisvedelikku voolukiirusega 35 kuni 40 ml/l jäseme maht/minutis. Läbipesu peab tegema seni, kuni perfusioonivedelik on selge, roosa, läbipaistev (vt lõik 4.4).

Tuumori jäänuse kirurgiline eemaldamine tuleb sooritada niipea kui võimalik. Vajadusel võib teistkordse IJP teostada 6...8 nädalat pärast esimest IJP-i (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Beromun`iga teostatava IJP vastunäidustused on protseduuri komponentide järgi jaotatuna järgmised:

Beromun`i vastunäidustused:

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tõsine kardiovaskulaarne haigus, näiteks kongestiivne südamepuudulikkus (New York Heart Association`i II, III või IV klass), raske stenokardia, südame rütmihäired, südamelihase infarkt 3 kuu jooksul enne ravi, veenitromboos, perifeersete arterite okluseeriv haigus, hiljutine kopsuarteri emboolia.

Äge kopsufunktsiooni häire.

Anamneesis hiljuti esinenud või äge peptiline haavand.

Raskekujuline astsiit.

Märkimisväärne hematoloogiline funktsioonihäire, näiteks leukotsüüte $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobiin < 9 g/dl, trombotsüüte $< 60 \times 10^9/l$, hemorraagiline diatees või äge hüübimishäire.

Neerufunktsiooni oluline häire, näiteks nefrootiline sündroom, seerumi kreatiniin $> 150 \mu\text{mol/l}$ või kreatiniini kliirens < 50 ml/minutis.

Maksafunktsiooni oluline häire, näiteks normist > 2 x suuremad aspartaataminotransferaasi,alaniinaminotransferaasi või alkaalse fosfataasi aktiivsuse väärtused või bilirubiini väärtus $> 1,25$ x üle normi.

Hüperkaltseemia > 12 mg/dl (2,99 mmol/l).

Patsiendid, kellele on vasopressoorsed ained vastunäidustatud.

Patsiendid, kellele on antikoagulandid vastunäidustatud.

Samaaegne ravi kardiotoksiliste ainetega (nt antratsükliinidega).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Vastunäidustused melfalaanile:

Palun tutvuge melfalaani ravimiomaduste kokkuvõttega.

Vastunäidustused IJP protseduurile:

Raske astsiit.

Jäseme raske lümfödeem.

Patsiendid, kellele on vasopressoorsed ained vastunäidustatud.

Patsiendid, kellele on antikoagulandid vastunäidustatud.

Patsiendid, kellele on radioaktiivse monitooringu meetodid vastunäidustatud.

Patsiendid, kellele on jäseme hüpertermia vastunäidustatud.

Patsiendid, kelle puhul esineb kahtlus, et jäseme tuumorist distaalsemal olev verevarustus sõltub tuumorit varustavatest veresoontest. Seda saab selgitada arteriogrammi abil.

Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

IJP tuleb teostada spetsiaalsetes keskustes sellise kirurgilise meeskonna poolt, kellel on kogemusi jäsesarkoomide ja IJP protseduuride osas, nii et on tagatud võimalus koheselt intensiivravi osakonda kasutada ja kontrollida pidevalt ravimpreparaadi võimalikku lekkimist süsteemsesse vereringesse. Beromun'i ei tohi süsteemselt manustada.

Palun tutvuge melfalaani ravimiomaduste kokkuvõttega enne, kui alustate IJP protseduuriga.

Üldanesteesia induktsioon ja järgnev kopsude kunstlik ventilatsioon tuleb läbi viia tavapäraselt. Oluline on säilitada anesteesia konstantne tase, vältimaks suuri süsteemse vererõhu kõikumisi, mis võivad põhjustada leket süsteemse vereringe ja perfusiooniringi vahel.

IJP ajal on rangelt soovitatav tsentraalse veenirõhu ja arteriaalse rõhu monitooring. Edaspidi tuleb pärast IJP-i 24...48 tunni jooksul (vajadusel kauem) rutiinselt vererõhku, uriini kogust ja kardiogrammi jälgida. Võib kaaluda Swan-Ganzi kateetri paigaldamist kopsuarteri rõhu ja kinnikiilumisrõhu jälgimiseks IJP ajal ning postoperatiivsel perioodil.

Beromun'i kasutamisega kaasneva palaviku, külmavärinate ja teiste gripitaoliste sümptomite profülaktikaks ja raviks võib kasutada enne IJP-i paratsetamooli (peroraalselt või rektaalsuposiidiga) või teisi analgeetikume/antipüreetikume.

Šoki vältimiseks tuleb patsiente alati enne perfusiooniprotseduuri, selle ajal ja pärast seda maksimaalselt hüdreerida. See tagab optimaalsed hemodünaamilised tingimused ja uriini rohke eritumise – eriti pärast perfusiooni –, mis omakorda tagab jääk-tasonermiini kiire kõrvaldamise. Märkimisväärse vererõhulanguse korral peavad voluumeni täitmiseks käepärast olema elustamiseks vajalikud vedelikud (kristalloid- ja kolloidlahused). Eelistada tuleks kolloide ja hüdroksüetüülärklise lahuseid, kuna need lekiavad väiksema tõenäosusega vaskulaarsüsteemist väljapoole. Lisaks võib – kui kliiniline situatsioon nõuab – kasutada IJP protseduuri ajal ja samuti postoperatiivsel perioodil vasopressoorseid aineid nagu dopamiin. Kui enne IJP lõppu tekib raske šokk, tuleb jäseme perfusioon lõpetada ja alustada vastava raviga.

Perfusioonilahuse süsteemsesse ringesse lekke minimeerimiseks ei tohi perfusioonikiirus ületada 40 ml/l jäseme mahu kohta minutis. Potentsiaalset leket tuleb mõõta radioaktiivselt märgistatud albumiini või erütrotsüütide süstimisega perfusiooniringi, jälgides pidevalt vastavate vahenditega radioaktiivsuse leket süsteemsesse ringesse. Vajalikuks võib osutada voolukiiruse ja žguti tugevuse reguleerimine kindlustamaks, et leke on stabiilne (süsteemne radioaktiivsus on saavutanud platoonitaset) ning ei ületa 10%. Kui leke süsteemsesse ringesse on > 10%, tuleb perfusioon lõpetada. Sellistel juhtudel järgneb tavapärane läbipesu protseduur, kasutades vähemalt 2 liitrit dekstraan 70 või sarnase vedeliku intravenoosset infusiooni.

IJP järgselt tuleb alati teostada läbipesu protseduur, kasutades selleks dekstraan 70 või mõne sarnase lahuse intravenoosset infusiooni. Alajäseme perfusiooni järgselt kasutada 3...6 liitrit, ülajäseme perfusiooni järgselt 1...2 liitrit. Popliteaalsed ja brahhiaalsed perfusioonid ei vaja rohkem kui 1 liitrit. Läbipesu peaks kestma seni, kuni venoosne väljavool on selge (roosa, läbipaistev).

Kasutada tuleb meetmeid, et kindlustada võimalikult lühiaegne (maksimaalselt 20 minutit) hapnikudefitsiit jäsemel.

Tuumori jäänuse kirurgiline eemaldamine tuleb sooritada niipea kui võimalik. Vajadusel võib teistkordse IJP teostada 6...8 nädalat pärast esimest IJP-i.

Kui on näidustatud teistkordne IJP, peaksid arstid arvestama eelmise IJP lekke hulga.

Tasonermiini maksimaalne talutav annus IJP korral on 4 mg, mis on 10 korda suurem süsteemsest maksimaalsest talutavast annusest. Seetõttu, kui esineb tasonermiini märkimisväärne leke, tekivad tõenäoliselt tõsised kõrvaltoimed. IJP ajal on teisi TNF α preparaate manustatud kuni 6 mg, kuid leiti, et see annus on lokaalse toksilisuse tõttu sobimatu.

Kombinatsioon kardiotoksiliste ainete (nt antratsükliinidega) tuleb vältida, kuna esineb võimalus, et tasonermiin soodustab kardiotoksilisust, nagu on näidanud 13-nädalased prekliinilised toksikoloogia uuringud. Samaaegset manustamist ravimitega, mis tõenäoliselt põhjustavad märkimisväärset hüpotensiooni, ei soovitata (vt lõik 4.5).

IJP ajal ja vahetult postoperatiivsel perioodil kasutatakse rutiinselt paljusid terapeutilisi meetmeid. Nende hulka kuuluvad standardsed anesteetikumid, analgeetikumid, antipüreetikumid, intravenoossed

vedelikud, antikoagulandid ja vasopressoorsed ained. Puuduvad tõendid, et mõni neist ainetest toimib vastupidiselt tasonermiini farmakodünaamilistele toimetele. Seni pole täheldatud märkimisväärseid koostoimeid, kuid tuleb olla tähelepanelik (vt lõik 4.5).

Kui esinevad süsteemse mürgistuse nähud, näiteks nagu palavik, südame rütmihäired, šokk/hüpotensioon, täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom (ARDS), tuleb kasutusele võtta üldised toetavad meetmed ja patsient koheselt üle viia intensiivravi osakonda jälgimisele. Näidustatud on veremahu suurendajad ja vasopressorid. ARDS'i tekkimisel on näidustatud kunstlik ventilatsioon. Neerude ja maksa funktsioone tuleb tähelepanelikult jälgida. Oodata võib hematoloogilisi häireid, eriti leukopeeniat, trombotsütopeeniat ja hüübimishäireid.

Üksikutel juhtudel on Beromun-ravi saanud patsientidel esinenud vedelikulooži (*compartment*) sündroomi, mida iseloomustab valu, turse ja neuroloogilised sümptomid ning lihaskahjustus perfuseeritud jäsemel. Seetõttu tuleb patsiente jälgida esimesel kolmel päeval pärast IJP-i. Kui vedelikulooži (*compartment*) sündroom on kliiniliselt diagnoositud, siis tuleks mõelda järgnevale ravile:

- Jäseme kõikide lihaskahjustuste fastsiotomia
- Diureesi forsseerimine ja uriini alkaliseerimine, kui lihaskahjustus esineb koos müoglobiini taseme tõusuga plasmas ja uriinis.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab kuni 151,27 mg (6,58 mmol) naatriumi soovitatava annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Selle ravimi pakend sisaldab latekskummi. Võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Beromun`i on IJP ajal manustatud γ -interferooniga koos, kuid sellest ei ole täheldatud olulist kasu. γ -interferooni lisamine tasonermiini perfusioonilahusesse ei ole seotud endogeense tasonermiini ega teiste põletiku tsütokiinide märkimisväärse tõusuga ägeda traumaga patsientidel. Kliinilised andmed viitavad, et ebasoodsate toimete üldine esinemissagedus suurenes patsientidel, kellel kasutati samaaegselt tasonermiini ja γ -interferooni.

Vältida tuleks kombinatsiooni kardiotoksiliste ainetega (nt antratsükliinid), kuna on võimalik, et tasonermiini suurendab kardiotoksilisust, nagu on täheldatud prekliinilises 13-nädalases toksikoloogilises uuringus (vt lõik 4.4).

IJP ajal ja vahetus postoperatiivses perioodis kasutatakse mitmeid ravimeid. Siia kuuluvad standardsed anesteetilised ained, analgeetikumid, antipüreetikumid, intravenoossed vedelikud, antikoagulandid ja vasopressoorsed ained. Ei ole täheldatud, et ükski neist mõjutaks tasonermiini farmakodünaamikat. Senini ei ole täheldatud olulisi koostoimeid, kuid siiski tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Samaaegselt ei ole soovitatav manustada aineid, mis võivad põhjustada olulist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Vajalik oleks tutvuda melfalaani ravimiomaduste kokkuvõttega, et teada saada melfalaani koostoimete kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tasonermini kasutamise kohta rasedatel on andmeid ebapiisavalt. Loomkatsetest ei piisa rasedusele, embrüonaalsele ja postnataalsele arengule avalduvate toimete hindamiseks (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata. Beromun on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas tasonermin eritub rinnapiima. Kuna ei ole teada risk imikule, siis ei tohi imetada 7 päeva pärast IJP-i (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed selle ravimi potentsiaalse toime kohta meeste või naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed võivad olla seotud Beromun'i, melfalaani või IJP ning sellega seotud meetmetega või nende faktorite kombinatsiooniga.

Kliinilistes uuringutes registreeritud kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid palavik, iiveldus, oksendamine, väsimus, arütmia, külmavärinad, valu, haavainfektsioon ja nahareaktsioon. Kõrvaltoimed on kas lokaalsed, mis puudutavad isoleeritud jäseme perfusiooniga (IJP) ravitavat jäset, või süsteemsed. Süsteemseteks kõrvaltoimeteks võivad olla kerged konstitutsionaalsed reaktsioonid ja toksilised toimed erinevatele organsüsteemidele.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist sõnastust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: infektsioon, haavainfektsioon
Aeg-ajalt: sepsis

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Sage: ülitundlikkusreaktsioon

Närvisüsteemi häired

Sage: närvikahjustus, perifeerne neurotoksilisus, teadvuse häire, peavalu

Südame häired

Väga sage: arütmia
Sage: südame häired

Vaskulaarsed häired

Sage: venoosne tromboos, arteriaalne tromboos, šokk, hüpotensioon
Aeg-ajalt: perifeersete arterite oklusiivne haigus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: täiskasvanute respiratoorse distressi sündroom
Aeg-ajalt: pulmonaarne ödeem

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus, oksendamine
Sage: kõhulahtisus, kõhukinnisus
Aeg-ajalt: valu epigastriumis, erosiivne gastriit

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: hepatotoksilisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: nahareaktsioon
Sage: naha nekroos, perifeerne turse
Aeg-ajalt: onühhomadees (küunte irdumine)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: compartment-sündroom, lihasvalu

Neerude ja kuseteede häired

Sage: proteiinuuria
Aeg-ajalt: äge neerupuudulikkus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: palavik, külmavärinad, valu, väsimus,
Sage: öine higistamine

Uuringud

Aeg-ajalt: kreatiniini taseme tõus veres

Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid

Sage: jäsemete nekroos, mis on piisavalt raske, et võib vajada amputatsiooni

Valikuliste kõrvaltoimete kirjeldus

Jäsemete nekroos ja compartment-sündroom võivad olla piisavalt rasked, et vajada amputatsiooni.

Mitu aastat pärast IJP-i on patsientidel – eelkõige sellistel, kel on tuvastatud kardiovaskulaarsed riskifaktorid või kel on läbi viidud vastava jäseme täiendav kiiritusravi –, täheldatud alajäsemete perifeersete arterite oklusiivse haiguse (PAOH) hilist algust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui juhuslik üleannustamine peaks juhtuma, tuleb IJP koheselt lõpetada ning jäse loputada vähemalt 2 liitri dekstraan 70 või mõne muu sarnase vedeliku intravenoosse infusiooniga. (vt lõik 4.4).

Kui esinevad süsteemse toksilisuse sümptomid näiteks nagu palavik, südame rütmihäired, šokk/hüpotensioon, täiskasvanu respiratoorse distressi sündroom, tuleb kasutusele võtta üldised toetavad meetmed ning patsient koheselt jälgimiseks üle viia intensiivravi osakonda. Soovitatakse

veremahu suurendajaid ja vasopressoreid. ARDS'i kujunemisel võib vaja minna kunstlikku ventilatsiooni. Neeru- ja maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida. Võivad tekkida hematoloogilised häired, eelkõige leukopeenia, trombotsütopeenia ja hüübimishäired.

Praegusel hetkel puudub tasonermiinil antidoot. Ravi anti-TNF α antikehadega ei soovitata.

Melfalaani üleannustamise kohta vaadake melfalaani ravimiomaduste kokkuvõttest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Muud immuunstimulaatorid, ATC-kood: L03A X11

Toimemehhanism

In vivo kasvjavastane aktiivsus põhineb arvatavasti nii otsestel kui kaudsetel toimetel:

Otsene kasvjarakkude proliferatsiooni inhibeerimine: *In vitro* on tasonermiin tsütotoksiline või tsütostaatiline mitmesuguste kasvaja eri histogeneesiga rakutüüpide suhtes.

Otsene toime kasvaja veresoonte: Tasonermiin mõjutab endoteelirakkude morfoloogiat ja pidurdab proliferatsiooni, samas modifitseerides spetsiifiliste rakkude pindmiste ja sekretoorsete proteiinide ekspressiooni (kaasaarvatud adhesioonimolekulid ja moduleerivad koagulatsiooniproteiinid, interleukiinid ja hematopoeetilised kasvufaktorid). Need muutused omakorda kutsuvad esile prokoagulantse seisundi, mille tulemuseks on mikrovaskulaarne tromboos. Järgnevalt suureneb leukotsüütide kleepumine ja ekstravasatsioon, mille tulemuseks on lümfotsüütide, monotsüütide ja granulotsüütide infiltratsioon kasvajasse. Põhjus, miks esineb erinev sensitiivsus kasvaja veresoonte (kõrge) ja normaalsete veresoonte (madal) vahel, on teadmata.

Kaudne ja otsene immunomodulatsioon: Tasonermiinil on tugev toime immuunsüsteemi rakuliste komponentidele. Aktiveeritud B- ja T-lümfotsüütide proliferatsioon ning tsütotoksiliste T-rakkude ja immuunglobuliini eritavate rakkude teke suureneb; monotsüüdid/makrofaagid aktiveeruvad kasvjarakkude hävitamiseks; granulotsüüdid on aktiveerunud suurenenud fagotsütootiliseks aktiivsuseks, respiratoorseks purskeks ja degranulatsiooniks ning endoteelile kleepumiseks. Järgnevalt, lisaks oma otsestele toimetele, moduleerib tasonermiin immuunvastust, põhjustades tsütokiinide ja madalmolekulaarsete mediaatorite (prostaglandiinid, trombotsüüte aktiveeriv faktor) produktsiooni. Mitmed tõendusmaterjalid näitavad, et need immuunomoduleerivad toimed on tähtsad kasvjavastases toimes; näiteks tasonermiini kasvjavastane toime on tunduvalt vähem väljendunud immuunpuudulikkusega loomadel. Lisaks nendel loomadel, kes hülgavad eksperimentaalse kasvaja pärast tasonermiinravi, võib välja kujuneda spetsiifiline immuunsus seda tüüpi kasvjarakkude suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Tasonermiin on klassikalises proovianalüüsis aktiivne kasvaja nekroositeguri suhtes, põhjustades pärast lokaalset või süsteemset süstimist hemorraagilist nekroosi hiire süngeensetes kasvajasõlmedes ja inimese ksenogeenses tuumorisüsteemis. Tasonermiini süsteemne manustamine on piiratud tema toksilisuse tõttu, prekliiniliste uuringute põhjal prognoositud efektiivne annus oli oluliselt kõrgem kui täheldatud maksimaalne talutav annus inimestel.

Kliiniline efektiivsus

Lokaal-regionaalne Beromun'i manustamine koos melfalaaniga on väga efektiivne jäsme kirurgiliselt mitte-eemaldatava pehmete kudede sarkoomi lokaalseks raviks. Kuid see on mõeldud ainult lokaalseks raviks ning ei mõjuta arvatavasti elulemust. Paariviisiline (*matched-pair*) elulemuse analüüs patsientidega, keda raviti Beromun'i ja melfalaani JIP abil, võrreldes kontrollgrupiga, ei näidanud elulemuses erinevust ($p=0,5$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Süsteemne farmakokineetika

Informatsiooni tasonermiini süsteemse farmakokineetika kohta on vähe. Täheldatud on annusest sõltuvust, millele viitab kliirensi langus ja poolväärtusaja pikenedamine suurenevate annuste korral. Lõplik poolväärtusaeg maksimaalse talutava intravenoosse annuse ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) korral on 15...30 minutit.

Farmakokineetika IJP korral

IJP võimaldab jäsamesse manustada kõrgeid ja üsna stabiilseid tasonermiini kontsentratsioone. Andmed, mis on saadud 51-lt IJP patsiendilt näitavad, et maksimaalne tasonermiini kontsentratsioon perfusiooniringis saavutatakse 30 minutit pärast IJP algust ning see jääb 3000 ja 4000 ng/ml vahele. Tingimustes, kus süsteemne leke on vähem kui 2% (täheldatud 38 patsiendil 51-st), saavutati maksimaalsed tasonermiini kontsentratsioonid süsteemses tsirkulatsioonis 5 minutit pärast IJP algust ning see oli umbes 200 korda madalam kui perfusiooniringis. Tingimustes, kus süsteemne leke oli üle 2% (täheldati 13 patsiendil 51-st), olid maksimaalsed tasonermiini kontsentratsioonid süsteemses tsirkulatsioonis siiski vähemalt kümme korda väiksemad kui perfusiooniringis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tasonermiini toksikoloogilist profiili on uuritud prekliinilistes uuringutes, kasutades hiiri, rotte, küülikuid, koeri ja ahve. Korduval tasonermiini manustamisel saadud peamised kõrvaltoimed olid hematoloogilised ja tsirkulatoorsed muutused, halvenenud enesetunne, kaalutõus, muutused maksa- ja neerufunktsioonis. Hematoloogilised muutused olid aneemia, hematokriti tõus, leukotsüütide ja trombotsüütide hulga tõus või langus, sõltuvalt liigist ja ravi kestusest. Tsirkulatoorsed muutused olid vererõhu langus ning mõningates uuringutes südame löögisageduse tõus ja vähenenud kontraktiilsus. Maksa sünteesivõime vähenes, millele viitas maksaensüümide aktiivsuse tõus. Muutunud neerufunktsioon hõlmas naatriumi ja vee väljutamise suurenemist ja urea ja kreatiniini kontsentratsiooni tõusu. Prekliinilistes uuringutes ei tuvastatud toksiliste toimeteta (NOTEL, no observed toxic effect level) annust, välja arvatud annuse 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ manustamisel 7 päeva jooksul ahvidele. 13-nädalases madalate annustega uuringus täheldatud muutused on klassifitseeritavad kui minimaalsed ja täielikult pöörduvad.

Tasonermiin ei läbi olulisel määral hiirte kahjustamata hematoentsefaalbarjääri. Reesusahvidel, kelle kogu organismi jälgiti radiograafiliselt, ei täheldatud pärast radioaktiivselt märgistatud tasonermiini manustamist mingit spetsiifilist jaotumismustrit. Tasonermiin ei läbinud platsentat ega tunginud nekrotilisse kasvajasse. Farmakokineetiline uuring reesusahvidel pärast tasonermiini intravenoosset manustamist näitas mittespetsiifilist, mitteüllastuvat ekskretsiooni läbi neerude glomerulaarfiltratsiooni. Tõenäoline on teine spetsiifiline küllastuv eliminatsioonimehhanism, mis hõlmab tasonermiini retseptoreid.

In vivo ega ka *in vitro* ei ole avastatud mutageenseid toimeid. Reproduktiivse toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud mitteasjakohasuse tõttu, kuna Beromun`i kasutatakse kliiniliselt IJP teostamiseks pehmekoe sarkoomi ravi korral.

Beromun`i kliiniliseks kasutamiseks viidi läbi IJP uuringud tervete rottide tagajalgadel, kasutades erinevaid annuseid tasonermiini samade kontsentratsioonidega nagu kliinilistes olukordades inimestel. Peale isheemiliste efektide kerge süvenemise kõrgemate annuste korral, ei esinenud naha, lihase, luu, närvide ja veresoonte standardsel histoloogilisel uuringul olulisi erinevusi tasonermiiniga ravitud ja kontrollloomade vahel. Tasonermiini puhul ei täheldatud hiliskahjustusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat

Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
Inimese seerumialbumiin

6.2 Sobimatus

IJP ei ole teada sobimatust teiste perfusioonilahuse koostisosadega, hüpertermiaga või membraani oksügenaatori ning silikoontorudega. Mitmed IJP perfusioonilahuse proovid näitasid tasonermiini platootaset (mõõdetud ELISA järgi) kuni 100 minutit pärast perfusiooni algust, ilma viiteta langusele.

Melfalaaniga sobimatuse osas lugeda melfalaani ravimi omaduste kokkuvõtet.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus püsib 25°C juures keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne kuni 48 tundi.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravim koheselt kasutada. Kui lahust kohe ei kasutata, on säilitusaeg ja tingimused enne kasutamist kasutaja vastutusel ning ei tohi olla üle 24 tunni 2...8°C juures, väljaarvatud kui lahus on muudetud manustamiskõlblikuks kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulbriviaal

1. tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist punnkorgiga ja pitseeritud alumiiniumist klõpskorgiga.

Iga pakend sisaldab 4 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

Ühe Beromun'i pulbriviaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks 5,3 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega. Homogeenne lahus saadakse kergelt loksutades. Enne kasutamist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimit vaadelda sademe osas. Lahus on selge või helekollast värvi. Koostis ei sisalda säilitusaineid ning on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu tuleks koheselt pärast avamist kasutada (vt lõik 6.3). Annustamisjuhend vt lõik 4.2.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburg
Luksemburgi Suurhertsogiriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/99/097/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. aprill 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. aprill 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhaagen
Taani

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beromun 1 mg infusioonilahuse pulber
tasonermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga vial sisaldab 1 mg tasonermiini, mis vastab $3,0 \dots 6,0 \times 10^7$ RÜ.

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdodekahüdraat, inimese seerumialbumiin

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

4 vialli infusioonilahuse pulbrit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Manustamiseks IJP-na.
Intraarteriaalne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Ühekordseks kasutamiseks. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist koheselt kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburg
Luksemburgi Suurhertsogiriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/097/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

BEROMUN'I VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Beromun 1 mg pulber infusioonilahuse valmistamiseks
tasonermiin
Intraarteriaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Beromun 1 mg infusioonilahuse pulber Tasonermiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Beromun ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Beromun'i kasutamist
3. Kuidas Beromun'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Beromun'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Beromun ja milleks seda kasutatakse

Beromun sisaldab toimeainet tasonermiini (kasvaja nekroositegurit α -1a), mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Ta kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse immuunstimulaatoriteks ja mis aitab teie organismi immuunsüsteemil võidelda vähirakkudega.

Beromun'i kasutatakse koos melfalaani sisaldava ravimiga käte ja jalgade pehmete kudede sarkoomi raviks. Vähendades kasvaja suurust, on ravi eesmärgiks kasvaja kirurgilise eemaldamise hõlbustamine või ümbritseva terve koe raske kahjustuse vältimine ning seega käe või jala amputatsiooni edasilükkamine või vältimine.

2. Mida on vaja teada enne Beromun'i kasutamist

Ärge kasutage Beromun'i

- kui olete tasonermiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esinevad olulised südame häired
- kui teil esineb raske kopsuhaigus
- kui teil esineb või on hiljuti esinenud maohaavand
- kui teil on liiga väike vererakkude arv või esinevad veritsushäired
- kui te põete keskmise raskusega või rasket maksa- või neeruhaigust
- kui te ei saa võtta vasopressoreid (ravimid, mida kasutatakse madala vererõhu tõstmiseks), antikoagulanate (ravimid, mida kasutatakse verehüüvete ärahoidmiseks) või kasutada radioaktiivseid markereid
- kui teid samaaegselt ravitakse südamele toksiliste ravimitega
- kui teil on vere kaltsiumi tase kõrge
- kui te põete põletikke, mis ei ole antibiootikumidele tundlikud
- kui teil esineb haige käe või jala turse, tingituna lokaalsest vedeliku kogunemisest, või äge vedeliku kogunemine kõhuõõnde
- kui te olete rase või plaanite rasestuda.
- te ei tohi rinnapiimaga toita seitse päeva pärast Beromun'i kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Beromun'i manustab teile arst, kes on kogenud ja vilunud isoleeritud jäseme perfusioonis (IJP). See tehnika tagab, et Beromun hoitakse haiges käes või jalas. Väga tähtis on, et ravim ei satu teie

organismi muudesse piirkondadesse, sest see nn *süsteemne leke* võib põhjustada teie organismi tähtsamatele organitele raskeid kõrvaltoimeid.

IJP ajal ja seitse kuni kümme päeva selle järgselt peate viibima haiglas. Raviarst jälgib tähelepanelikult teie vererõhku, vereringet ja kõrvaltoimete olemasolu. Võib-olla peate jääma lühikeseks ajaks vahetult pärast IJP intensiivravi osakonda.

Kolme päeva jooksul pärast Beromun'i manustamist võib areneda seisund, mida nimetatakse sääre lihaste survesündroom. Perfuseeritud jäseme lihaskahjustuse sümptomiteks on valu, turse ja neuroloogilised sümptomid (nt torkimistunne, halvatus), millest kõigist tuleb viivitamatult raviarstile teatada.

Muud ravimid ja Beromun

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on, et räägiksite arstile sellest, kui kasutate vererõhku alandavaid ravimeid (kõrgvererõhutõve raviks).

IJP puhul te saate ka teisi ravimeid valu, palaviku, vererõhu ja verehüübivuse korrigeerimiseks, kuid ka üldanesteesiast.

Rasedus ja imetamine

Beromun'i ei tohi raseduse ajal kasutada.

Vähemalt seitse päeva pärast Beromun-ravi ei tohi imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane.

Beromun sisaldab naatriumi

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab kuni 151,27 mg (6,58 mmol) naatriumi soovitatava annuse kohta. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Pakend sisaldab latekskummi

Selle ravimi pakend sisaldab latekskummi. Võib tekitada raskeid allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Beromun'i kasutada

Beromun'i manustatakse isoleeritud jäseme perfusiooni (IJP) teel koos kasvavavastase ravimi melfalaaniga. See toimub sel ajal, kui olete üldanesteetikumi mõjul teadvusetu.

Verevool teie haigesse jäsemesse ja sellest välja peatatakse žguti abil. Veri, mis on südame ja kopsude abil hapnikuga rikastatud, pumbatakse kateetri kaudu teie haige jäseme pea-arterisse, ning see dreenitakse (pumbatakse) välja peaveenist. Beromun ja melfalaan süstitakse sellesse ringi. Haige jäse on Beromun'i toime all kokku 90 minuti jooksul.

Beromun'i soovitatav annus oleneb kahjustatud jäsemest – see on tavaliselt 3 mg käele ja 4 mg jalale. Beromun'i pulber tuleb enne kasutamist lahustada. Saadud lahus manustatakse teie haige käe või jala arterisse IJP abil, esialgu 30 minuti vältel.

Seejärel lisatakse melfalaan ning IJP-d jätkatakse veel 60 minuti jooksul.

Kõige lõpuks pestakse teie jäse läbi, eemaldamaks Beromun'i ja melfalaani jääke.

IJP võimaldab seda, et teie jäseme kasvajarakkudele saab toimida väga suur Beromun'i ja melfalaani annus, mis soodustab nende kasvavavastast toimet, kuid nad ei pääse ülejäänud organismi, kus nad võivad põhjustada raskeid kõrvaltoimeid.

Tavaliselt te ei saa teist IJP Beromun'iga. Kui see siiski osutub vajalikuks, ei toimu see varem kui vähemalt 6 nädalat pärast esimest IJP-d.

Kui te kasutate Beromun'i rohkem kui ette nähtud

Kuna Beromun'i manustatakse alati kogenud ja kvalifitseeritud haiglaarstide poolt, siis juhuslikud üleannused on väga ebatõenäolised. Igal juhul kui see peaks juhtuma, siis loputab teie arst sobiva lahuse abil koheselt läbi teie haigestunud jäseme, eemaldamaks Beromun'i, ning IJP peatatakse. Kui esineb mingi raskete kõrvaltoimete risk, viib arst teid koheselt üle intensiivravi osakonda, et teid tähelepanelikult jälgida ning alustada sobivat ravi.

Kui esineb oluline Beromun'i süsteemne leke

Kui teie keha ülejäänud osadesse satub üle 10% manustatud Beromun'ist, siis rakendab arst samasuguseid meetmeid nagu üleannuse puhul.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimeid võivad põhjustada Beromun, melfalaan, IJP tehnika või nende tegurite kombinatsioon. Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked, eriti siis, kui Beromun jõuab teie organismi teistesse osadesse (süsteemne leke). Ligikaudu 2%-l juhtumitest võib Beromun põhjustada teie haige käe või jala kudede kahjustust, mis on sedavõrd raske, et vajab amputatsiooni. Kui teil esineb mingite raskete kõrvaltoimete risk, viib arst teid otsekohe üle intensiivravi osakonda, kus teid tähelepanelikult jälgitakse ning alustatakse sobivat ravi.

Selle ravimiga ravimise käigus täheldati järgmisi kõrvaltoimeid (rühmitatud esinemise tõenäosuse kaupa).

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- südamerütmi häired (arütmia)
- iiveldus, oksendamine
- maksakahjustus
- villiline nahk
- palavik (tavaliselt kerge või mõõdukas), külmavärinad
- valu kahjustatud käes või jalgas
- väsimus

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- infektsioonid
- lokaalsed haavainfektsioonid
- teatavate vere valgeliblede ja vereliistakute arvu langus
- ülitundlikkus- (allergilised) reaktsioonid
- närvikahjustus
- teadvuse alanemine
- peavalu
- südamehäired, mis võivad põhjustada õhupuudust või pahklupiirkondade turset
- veretrombide moodustumine kahjustatud käe või jala arteris või veenis (tromboos)
- madal vererõhk, šokk
- rasked hingamishäired
- kõhukinnisus, kõhulahtisus
- naha nekroos (naharakkude surm) kahjustatud käes või jalgas
- pahklupiirkondade, jalgade või sõrmede turse, mis on tingitud vedeliku kogunemisest kahjustatud käes või jalgas

- “compartment-sündroom”, haiguslik seisund, mida iseloomustavad valu, turse ja neuroloogilised sümptomid, kuid ka lihaskahjustus kahjustatud käes või jalgas
- lihasvalu
- valk uriinis
- öised higistamised
- kudede nekroos (koerakkude surm) kahjustatud käes või jalgas, mis on piisavalt raske, et vajada amputatsiooni

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- veremürgistus (sepsis)
- vedelik kopsudes
- kõhuvalu
- mao limaskesta põletik (gastriit)
- kahjustatud käe sõrmeküünte või jala varbaküünte ajutine irdumine
- neerupuudulikkus
- vereanalüüsid näitavad neerufunktsiooni muutusi
- südamest verd juhtivate jäsemeveresoonte ahenemine või sulgumine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Beromun'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2° C...8° C). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravimpreparaati kasutada koheselt.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Beromun sisaldab

- Toimeaine on tasonermiin. Iga viaal sisaldab 1 mg tasonermiini. Ühe Beromun'i pulbriviaali sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks 5,3 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi süstelahusega.
- Teised koostisosad (abiaine(d)) on naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumfosfaatdodekahüdraat ja inimese seerumi albumiin.

Kuidas Beromun välja näeb ja pakendi sisu

Beromun on valge või tuhmvalge infusioonilahuse pulber (pulber infusioonilahuse valmistamiseks), mida väljastatakse klaasviaalis, millel on kummist punnkork ja mis on pitseeritud alumiiniumist klõpskaanega.

Iga pakend sisaldab 4 viaali pulbriga.

Müügiloa hoidja

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luksemburg

Luksemburgi Suurhertsogiriik

Tootja
Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburg
Luksemburgi Suurhertsogiriik
Tel : +352 27403070

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.