

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Beromun 1 mg prašak za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 mg tasonermina\*, što odgovara  $3,0-6,0 \times 10^7$  IU (internacionalnih jedinica).

\*Čimbenik nekroze tumora alfa-1a (TNF $\alpha$ -1a) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u *E. coli*.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži 20,12 mg (0,87 mmol) natrija. Nakon rekonstitucije u 0,9%-tnoj fiziološkoj otopini natrijevog klorida, količina natrija je 37,82 mg (1,64 mmol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju (prašak za infuziju).

Bijeli do bjelkasti prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Beromun je indiciran u odraslih osoba kao dodatno liječenje prije kirurškog uklanjanja tumora, a u svrhu sprječavanja ili odgode amputacije, ili kao palijativna terapija, kod neresektabilnog sarkoma mekog tkiva udova. Primjenjuje se u kombinaciji s melfalanom putem blage hipertermičke izolirane perfuzije uda.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovo liječenje trebaju provoditi kirurški timovi s iskustvom u liječenju sarkoma udova i provođenju postupka izolirane perfuzije uda u specijaliziranim ustanovama, s pripravnim jedinicom intenzivnog liječenja i opremom za kontinuirani nadzor zbog mogućeg propuštanja lijeka u sistemsku cirkulaciju.

#### Doziranje

##### *Beromun:*

Gornji udovi: 3 mg ukupna doza izoliranom perfuzijom uda

Donji udovi: 4 mg ukupna doza izoliranom perfuzijom uda

##### *Melfalan:*

Dozu melfalana potrebno je izračunati prema Wieberdinkovoj metodi litra-volumen (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.), a maksimalna doza iznosi 150 mg.

13 mg/l perfundiranog volumena gornjeg uda

10 mg/l perfundiranog volumena donjeg uda

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Beromuna u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

*Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Pri pripremi i primjeni otopina Beromuna, preporučuje se uporaba rukavica. Ako Beromun suhi prašak ili rekonstituirana otopina dođu u dodir s kožom ili sluznicama, potrebno je ispiranje obilnom količinom vode.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Beromun se primjenjuje putem blage hipertermičke izolirane perfuzije uda. Perfuzijski krug (rotirajuća pumpa, oksigenator s integriranim spremnikom, izmjenjivač topline, povezne cjevčice) se mora pripremiti prije kirurškog zahvata te pripremiti s 700 do 800 ml perfuzata, s hematokritom od 0,25 do 0,30.

Potrebno je odabrati onu razinu perfuzije koja odgovara zahvaćenom tkivu (vanjski ilijačni, zajednički femoralni, femoro-poplitealni, poplitealni, aksilarni i brahijalni su standardni putevi) nakon čega se uvode kateteri. Vanjski gubitak topline iz uda potrebno je spriječiti primjenom termalnih deka, a temperaturu uda stalno pratiti pomoću temperaturnih sondi umetnutih u potkožno tkivo i mišić. Ako šaka i stopalo nisu zahvaćeni, potrebno ih je zaštititi Esmarchovim (ekspulzijskim) zavojima. Hemostatski povez potrebno je postaviti na proksimalni dio uda.

Nakon spajanja uda na izolirani krug, brzinu protoka potrebno je namjestiti na 35 do 40 ml/litri volumena uda/minuti, dok se propuštanje lijeka iz uda u sistemsku cirkulaciju provjerava pomoću metode radioaktivnog indikatora (vidjeti dio 4.4). Prilagodba brzine protoka i zategnutosti hemostatskog poveza bit će potrebne kako bi se ograničilo propuštanje lijeka iz perfuzijskog kruga u sistemsku cirkulaciju (postignut maksimum sistemske razine radioaktivnosti) da ne prelazi 10 %. Beromun se treba primjenjivati samo ako je propuštanje lijeka manje od 10 %.

Kada temperatura u distalnom potkožnom tkivu uda dosegne  $>38^{\circ}\text{C}$  (ali ne preko  $39^{\circ}\text{C}$ ), a pH perfuzata je između 7,2 i 7,35, Beromun se injicira u obliku bolusa u arterijski dio kruga. Nakon 30 minuta perfuzije samim Beromunom, dodaje se melfalan u obliku bolusa u spremnik kruga, ili polagano u arterijsku liniju kruga. Temperatura se zatim povećava na  $>39^{\circ}\text{C}$  (ali ne preko  $40^{\circ}\text{C}$ ) na dva različita mjesta mjerenja u području tumora. Perfuzija melfalanom treba trajati 60 minuta. Odnosno, ukupna perfuzija treba trajati 90 minuta.

Na kraju perfuzije, perfuzat se prikuplja u spremnik, a istovremeno se u krug dodaje tekućina za ispiranje koja protječe istom brzinom od 35 do 40 ml/litri volumena uda/minuti. Ispiranje se nastavlja dok perfuzat ne postane bistro ružičast, proziran (vidjeti dio 4.4).

Kirurška resekcija ostatnog tumorskog tkiva provodi se kada god je to moguće. Prema potrebi, može se razmotriti druga izolirana perfuzija uda 6-8 tjedana nakon prve izolirane perfuzije uda (vidjeti dio 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Kontraindikacije za izoliranu perfuziju uda Beromunom, s obzirom na pojedinačne korake u postupku su:

#### Kontraindikacije za Beromun:

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Značajna kardiovaskularna bolest, npr. kongestivno zatajenje srca (stupanj II, III ili IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva), teška angina pektorisa, srčane aritmije, infarkt miokarda unutar 3 mjeseca prije početka liječenja, venska tromboza, okluzivna periferna arterijska bolest, nedavna plućna embolija.

Teška plućna disfunkcija.

Nedavno liječen ili aktivni peptički ulkus.

Obilni ascites.

Značajna hematološka disfunkcija, npr. leukociti  $< 2,5 \times 10^9/l$ , hemoglobin  $< 9 \text{ g/dl}$ , trombociti  $< 60 \times 10^9/l$ , hemoragijska dijateza ili aktivni poremećaj krvarenja.

Značajna disfunkcija bubrega, npr. nefrotski sindrom, kreatinin u serumu  $> 150 \mu\text{mol/l}$  ili klirens kreatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ .

Značajna disfunkcija jetre, npr.  $> 2 \times$  gornje granice normalnih vrijednosti aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze ili alkalne fosfataze ili vrijednosti bilirubina  $> 1,25 \times$  gornje granice normale.

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

Bolesnici s kontraindikacijama za primjenu vazopresornih tvari.

Bolesnici s kontraindikacijama za primjenu antikoagulansa.

Istovremeno liječenje kardiotsičnim tvarima (npr. antraciklini).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

#### Kontraindikacije za melfalan:

Molimo, proučiti Sažetak opisa svojstava lijeka za melfalan.

#### Kontraindikacije za izoliranu perfuziju uda:

Obilni ascites.

Teški limfedem uda.

Bolesnici s kontraindikacijama za primjenu vazopresornih lijekova.

Bolesnici s kontraindikacijama za primjenu antikoagulansa.

Bolesnici s kontraindikacijama za praćenje radioaktivnim izotopom.

Bolesnici s kontraindikacijama za hipertermiju uda.

Bolesnici kod kojih postoji sumnja na ovisnost krvne opskrbe dijela uda distalno od tumora o krvnim žilama tumora, što se može dokazati arteriogramom.

Trudnoća i dojenje.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Izoliranu perfuziju uda moraju provoditi kirurški timovi s iskustvom u liječenju sarkoma udova i provođenju postupka izolirane perfuzije uda u specijaliziranim ustanovama, s pripremljenom jedinicom intenzivnog liječenja i s opremom za kontinuirani nadzor zbog mogućnosti prelaska lijeka u sistemsku cirkulaciju. Beromun se ne smije primjenjivati sistemski.

Molimo, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za melfalan prije započinjanja postupka izolirane perfuzije uda.

Indukcija opće anestezije i daljnja mehanička ventilacija se primjenjuju prema standardnim metodama. Važno je održavati stalnu razinu anestezije u cilju sprječavanja velikih fluktuacija u sistemskom krvnom tlaku koje bi mogle utjecati na propuštanje između sistemske cirkulacije i perfuzijskog kruga.

Tijekom izolirane perfuzije uda preporučuje se mjerenje centralnog venskog tlaka i arterijskog tlaka. Nadalje, potrebno je pratiti krvni tlak, diurezu i elektrokardiogram u prvih 24 do 48 sati nakon izolirane perfuzije uda, čak i kasnije, ako je indicirano. Može se postaviti Swan-Ganzov kateter radi praćenja plućnog arterijskog tlaka i plućnog kapilarnog tlaka tijekom izolirane perfuzije uda i u postoperativnom razdoblju.

Profilaksa i liječenje vrućice, zimice i drugih simptoma sličnih gripi povezanih s primjenom Beromuna mogu se postići primjenom paracetamola prije izolirane perfuzije uda (peroralno ili čepićem) ili drugog analgetika/antipiretika.

U svrhu sprječavanja šoka bolesnici moraju biti maksimalno hidrirani prije, tijekom i nakon postupka perfuzije. Time se osiguravaju optimalni hemodinamski uvjeti i obilna diureza osobito nakon perfuzije, kako bi se omogućio brz klirens preostalog tasonermina. Dodatne tekućine za nadoknadu (kristaloidne i koloidne otopine) moraju biti dostupne za ekspanziju volumena u slučaju značajnog pada krvnog tlaka. Preferiraju se koloidi i hidroksietilne škrobne tekućine jer je manja vjerojatnost njihovog istjecanja iz krvožilnog sustava. Nadalje, u skladu s razvojem kliničke slike može se razmotriti primjena vazopresornog agensa, npr. dopamina, tijekom izolirane perfuzije uda, kao i u postoperativnom razdoblju. U slučaju razvoja teškog šoka prije kraja izolirane perfuzije uda, perfuziju uda je potrebno prekinuti i uvesti odgovarajuću terapiju.

U cilju minimaliziranja rizika od propuštanja perfuzata u sistemsku cirkulaciju, brzina protoka perfuzije ne smije prelaziti 40 ml/litri volumena uda/minuti. Potencijalno propuštanje se mjeri radioaktivno obilježenim albuminom ili eritrocitima injiciranim u perfuzijski krug, s odgovarajućim mjerama za stalno mjerenje radioaktivnosti u sistemskoj cirkulaciji. Brzinu protoka i zategnutost hemostatskog poveza može biti potrebno prilagođavati kako bi se ograničilo propuštanje iz perfuzijskog kruga u sistemsku cirkulaciju (postignut maksimum sistemske razine radioaktivnosti) da ne prelazi 10 %. Perfuzija se prekida ako je kumulativno propuštanje u sistemsku cirkulaciju > 10 %. U takvim slučajevima treba slijediti standardni postupak ispiranja, uz uporabu najmanje 2 litre intravenske infuzije dekstrana 70 ili slične tekućine.

Nakon izolirane perfuzije uda uvijek je potrebno provesti standardni postupak ispiranja uporabom intravenske infuzije dekstrana 70 ili slične tekućine. Nakon perfuzije donjeg uda za ispiranje je potrebno primijeniti 3 do 6 litara, a nakon perfuzije gornjeg uda 1 do 2 litre. Za poplitealne i brahijalne perfuzije nije potrebno više od 1 litre. Ispiranje se nastavlja dok se ne postigne čisti (ružičast, proziran) povrat iz vene.

Potrebno je osigurati minimalno trajanje razdoblja prekinute opskrbe uda kisikom (najviše 20 minuta).

Kirurška resekcija ostatnog tumora vrši se kada god je to moguće. Prema potrebi, može se razmotriti ponavljanje izolirane perfuzije uda 6-8 tjedana nakon prve izolirane perfuzije uda.

Ako je indicirano ponavljanje izolirane perfuzije uda, liječnici moraju uzeti u obzir stopu propuštanja u prethodnom postupku izolirane perfuzije uda.

Maksimalna podnošljiva doza tasonermina za izoliranu perfuziju uda je 4 mg, što je 10 puta više nego sistemska maksimalna podnošljiva doza. Stoga, kada god postoji značajno sistemsko propuštanje tasonermina, očekuju se ozbiljne nuspojave. Doze do 6 mg drugih TNF $\alpha$  pripravaka primjenjivane su u izoliranoj perfuziji uda, ali je utvrđeno da je ta doza neprihvatljiva u smislu regionalne toksičnosti.

Potrebno je izbjegavati kombinacije s kardiotsičnim tvarima (npr. antraciklini) jer postoji

moгуćnost da tasonermin pojaćava kardiotoksićnost, što je primijećeno u pretklinićkim toksikološkim istraŹivanjima u trajanju od 13 tjedana. Istovremena primjena lijekova za koje se smatra da izazivaju znaćajnu hipotenziju se ne preporućuje (vidjeti dio 4.5).

Određene terapijske mjere se rutinski primjenjuju tijekom izolirane perfuzije uda i odmah u postoperativnom razdoblju. One ukljućuju standardne anestetike, analgetike, antipiretike, intravenske tekućine, antikoagulanse i vazopresorne lijekove. Ne postoje dokazi da neki od ovih lijekova umanjuju farmakodinamićke ućinke tasonermina. Do sada nisu zabiljeŹene znaćajne interakcije, ali je potreban oprez (vidjeti dio 4.5).

Ako se pojave znakovi sistemske toksićnosti, na primjer vrućica, srćane aritmije, šok/hipotenzija, akutni respiratorni distress sindrom odraslih osoba, potrebno je primijeniti opće potporno lijećenje, a bolesnika odmah premjestiti u jedinicu intenzivnog lijećenja radi nadzora. Preporućuje se nadoknada volumena i primjena vazopresornih lijekova. U slućaju razvoja akutnog respiratornog distress sindroma odraslih osoba, moŹe biti potrebna primjena respiratora. BubreŹnu i jetrenu funkciju potrebno je paŹljivo pratiti. Mogu se oćekivati hematološki poremećaji, osobito leukopenija, trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja.

Primjećeni su slućajevi kompartment sindroma karakteriziranog bolovima, otećenošću i neurološkim simptomima, kao i mišićno oštećenje perfundiranog uda u nekih bolesnika lijećenih Beromunom. Stoga je potrebno pratiti bolesnike tijekom prvih tri dana nakon izolirane perfuzije uda. U slućaju postavljanja klinićke dijagnoze kompartment sindroma, potrebno je razmotriti sljedeće moгуćnosti lijećenja:

- fasciotomija svih mišićnih prostora bolesnog uda,
- forsirana diureza i alkalinizacija urina ako se pojavi oštećenje mišića s povišenim vrijednostima mioglobina u plazmi i urinu.

Ovaj rekonstituirani lijek sadrŹi do 151,27 mg (6,58 mmol) natrija po preporućenoj dozi. O tome treba voditi raćuna u bolesnika s ogranićenjem unosa natrija.

Spremnik ovog lijeka sadrŹi lateks. MoŹe uzrokovati teške alergijske reakcije.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Beromun je istovremeno primjenjivan s interferonom-gama u postupku izolirane perfuzije uda, ali nije pokazana dodana vrijednost. Ne smatra se da je dodatak interferona-gama tasonermin perfuzatu povezan sa znaćajnim porastom endogenog stvaranja tasonermina ili drugih upalnih citokina kako je pokazano kod bolesnika s teškom traumom. Međutim, klinićki podaci pokazuju da je ukupna incidencija štetnih događaja povećana ako se bolesnici istovremeno izlaŹu tasonerminu i interferonu-gama.

Kombinacije s kardiotoksićnim tvarima (npr. antraciklini) se moraju izbjegavati jer postoji moгуćnost da tasonermin moŹe pojaćati kardiotoksićnost, kao što je primijećeno u pretklinićkim toksikološkim istraŹivanjima u trajanju od 13 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Određene terapijske mjere se rutinski primjenjuju tijekom izolirane perfuzije uda i odmah u postoperativnom razdoblju. One ukljućuju standardne anestetike, analgetike, antipiretike, intravenske tekućine, antikoagulanse i vazopresorne lijekove. Ne postoji dokaz da neki od ovih lijekova umanjuju farmakodinamićke ućinke tasonermina. Do sada nisu zabiljeŹene znaćajne interakcije, ali je potreban oprez (vidjeti dio 4.4).

Ne preporućuje se istovremena primjena lijekova za koje se smatra da izazivaju znaćajnu hipotenziju (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za melfalan radi informacija o interakcijama melfalana.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tasonermina u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna s obzirom na učinke na trudnoću, embrionalni razvoj i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Beromun je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tasonermin u majčino mlijeko. Zbog nepoznatog rizika za dojenče, dojenje je kontraindicirano tijekom 7 dana nakon izolirane perfuzije uda (vidjeti dio 4.3).

##### Plodnost

Nisu dostupni podaci o mogućem učinku ovog lijeka na mušku i žensku plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

#### 4.8 Nuspojave

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Nuspojave mogu biti povezane s Beromunom, melfalanom, ili postupkom izolirane perfuzije uda i povezanim terapijskim mjerama, ili s kombinacijom ovih čimbenika.

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su vrućica, mučnina, povraćanje, umor, aritmija, zimica, bolovi, infekcija rane i kožne reakcije. Nuspojave su ili lokalne, koje pogađaju ud liječen izoliranom perfuzijom uda ili sistemske. Sistemske nuspojave uključuju blage konstitucijske reakcije i toksične učinke na različite organske sustave.

##### *Tablični sažetak nuspojava*

Nuspojave su navedene prema učestalosti uz uporabu sljedeće konvencije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

##### Infekcije i infestacije

Često:	Infekcija, infekcija rane
Manje često:	Sepsa

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često:	Leukopenija, trombocitopenija
--------	-------------------------------

##### Poremećaji imunološkog sustava

Često:	Reakcije preosjetljivosti
--------	---------------------------

##### Poremećaji živčanog sustava

Često:	Ozljeda živca, periferna neurotoksičnost, promijenjeno stanje svijesti, glavobolja
--------	--

##### Srčani poremećaji

Vrlo često:	Aritmije
Često:	Zatajenje srca

#### Krvožilni poremećaji

Često:	Venska tromboza, arterijska tromboza, šok, hipotenzija
Manje često:	Periferna arterijska okluzivna bolest

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često:	Sindrom respiratornog distresa odraslih
Manje često:	Plućni edem

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često:	Mučnina, povraćanje
Često:	Proljev, konstipacija
Manje često:	Bolovi u gornjem abdomenu, erozivni gastritis

#### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Hepatotoksičnost
-------------	------------------

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često:	Reakcije na koži
Često:	Nekroza kože, periferni edem
Manje često:	Onihomadeza (gubitak noktiju)

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Kompartment sindrom, mialgija
--------	-------------------------------

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često:	Proteinurija
Manje često:	Akutno zatajenje bubrega

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Vrućica, zimica, bolovi, umor
Često:	Noćno znojenje

#### Pretrage

Manje često:	Povećani kreatinin u krvi
--------------	---------------------------

#### Operativni i medicinski postupci

Često:	Nekroza ekstremiteta, dovoljno teška da je amputacija opravdana
--------	---

#### *Opis odabranih nuspojava*

Nekroza ekstremiteta i kompartment sindrom mogu biti dovoljno teški da opravdavaju amputaciju.

Kasni nastup periferne arterijske okluzivne bolesti donjih udova uočen je u bolesnika nekoliko godina nakon izolirane perfuzije uda, uglavnom u bolesnika s utvrđenim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, ili koji su bili dodatno podvrgnuti radioterapiji tog uda.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Ako dođe do slučajnog predoziranja, izoliranu perfuziju uda se mora odmah prekinuti, a ud isprati uz uporabu najmanje 2 litre intravenske infuzije dekstrana 70 ili slične tekućine (također vidjeti dio 4.4).



Ako se pojave znakovi sistemske toksičnosti, na primjer vrućica, srčane aritmije, šok/hipotenzija, respiratorni distress sindrom odraslih osoba, potrebno je poduzeti opće potporno liječenje, a bolesnika odmah premjestiti u jedinicu intenzivnog liječenja radi nadzora. Preporučuje se primjena plazma ekspandera i vazopresornih lijekova. U slučaju razvoja respiratornog distress sindroma odraslih osoba, može biti potrebna primjena respiratora. Potrebno je pažljivo praćenje bubrežne i jetrene funkcije. Mogu se očekivati hematološki poremećaji, osobito leukopenija, trombocitopenija i poremećaji zgrušavanja.

Ne postoji specifičan, trenutno dostupan, antidot za tasonermin. Liječenje anti-TNF $\alpha$  antitijelima se ne preporučuje.

Molimo, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za melfalan radi informacija o predoziranju melfalanom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi imunostimulansi, ATK oznaka: L03AX11

#### Mehanizam djelovanja

*In vivo* antitumorska aktivnost se vjerojatno temelji na direktnim i indirektnim učincima:

*Direktna inhibicija proliferacije tumorskih stanica:* Tasonermin je citotoksičan ili citostatičan *in vitro* za razne tumorske stanice različite histogeneze.

*Direktni učinci na krvne žile tumora:* Tasonermin utječe na morfolgiju i smanjuje proliferaciju endotelnih stanica te modificira ekspresiju specifičnih proteina stanične površine i sekretornih proteina (uključujući adhezijske molekule i proteine koji moduliraju koagulaciju, interleukine i hematopoetske čimbenike rasta). Ove promjene vode do prokoagulantnog stanja rezultirajući mikrovaskularnom trombozom. Nadalje, pojačavaju se adhezija i ekstravazacija leukocita dovodeći tako do infiltracije tumora limfocitima, monocitima, i granulocitima. Razlog za različitu osjetljivost krvnih žila tumora (visoka) u odnosu na normalne krvne žile (niska) nije trenutno poznat.

*Indirektna i direktna imunomodulacija:* Tasonermin ima dubinske učinke na stanične komponente imunološkog sustava. Pojačana je proliferacija aktiviranih B- i T-limfocita, razvoj citotoksičnih T-stanica i stanica koje izlučuju imunoglobulin, monociti/makrofazi se usmjeravaju na uništavanje tumorskih stanica, granulociti se aktiviraju i pokazuju pojačanu fagocitnu aktivnost, respiratorni prasak i degranulaciju te adheziju na endotel. Nadalje, površ svojih direktnih učinaka, tasonermin modulira imunološki odgovor putem indukcije stvaranja citokina kao i medijatora niske molekularne mase (prostaglandini, čimbenik aktivacije trombocita). Nekoliko razina dokaza pokazuje utjecaj ovih imunomodulatornih aktivnosti na antitumorske učinke, npr. antitumorski učinci tasonermina su mnogo manje izraženi u imunodeficientnih životinja. Nadalje, životinje kod kojih se eksperimentalni tumori ne prihvate nakon liječenja tasonerminom mogu razviti specifični imunitet za tu vrstu tumorskih stanica.

#### Farmakodinamički učinci

Klasičnim testom za čimbenik nekroze tumora utvrđena je aktivnost tasonermina koja se sastoji od hemoragijske nekroze tumorskih nodula u mišjim singeničnim i ljudskim ksenogeničnim tumorskim sustavima nakon lokalne ili sistemske injekcije. Sistemska primjena tasonermina je ograničena svojim toksičnim učincima, a učinkovita doza predviđena u pretkliničkim ispitivanjima je značajno viša od maksimalne podnošljive doze u ljudi.

#### Klinička djelotvornost

Pokazalo se da je lokoregionalna primjena Beromuna, zajedno s melfalanom, vrlo učinkovita za postizanje lokalne kontrole neresektabilnog sarkoma mekog tkiva udova. Međutim, liječenje je

specifično lokoregionalno te se ne očekuje njegov utjecaj na preživljenje. Analiza preživljenja bolesnika liječenih izoliranom perfuzijom uda Beromunom i melfalanom u usporedbi s kontrolnom skupinom nije pokazala razliku u preživljenju ( $p=0,5$ ).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Sistemska farmakokinetika

Informacije o sistemskoj farmakokinetici za tasonermin su oskudne. Primijećena je ovisnost o dozi, izražena smanjenjem klirensa i povećanjem poluvijeka pri rastućim dozama. Poluvijek pri maksimalnoj intravenskoj podnošljivoj dozi ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) bio je 15-30 min.

### Farmakokinetika u postupku izolirane perfuzije uda

Izolirana perfuzija uda omogućuje primjenu visokih i prilično stabilnih koncentracija tasonermina u ud. Podaci dobiveni od 51 bolesnika pokazali su da se maksimalne koncentracije tasonermina u perfuzijskom kružnom protoku postižu 30 min nakon početka izolirane perfuzije uda te variraju između 3000 i 4000 ng/ml. Pri sistemskom propuštanju manjem od 2 % (u 38 od 51 bolesnika), maksimalne sistemske koncentracije tasonermina u cirkulaciji postignute su 5 min nakon početka perfuzije te su oko 200 puta manje nego u perfuzijskom krugu. Pri sistemskom propuštanju većem od 2 % (u 13 od 51 bolesnika) maksimalne sistemske koncentracije tasonermina bile su još uvijek najmanje deset puta niže od onih u perfuzijskom krugu.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki profil tasonermina je ispitivan u pretkliničkim ispitivanjima na miševima, štakorima, kunićima, psima i majmunima. Hematološke i cirkulacijske promjene, lošije opće stanje i porast težine kao i promjene u funkciji jetre i bubrega bile su glavne nuspojave primijećene pri ponovljenoj primjeni tasonermina. Hematološke promjene uključivale su anemiju, povećanje hematokrita te povećanje ili smanjenje leukocita i trombocita, ovisno o vrsti i trajanju liječenja. Cirkulacijske promjene uključivale su sniženi krvni tlak i, u nekim ispitivanjima, povećanu srčanu frekvenciju i smanjenu kontraktilnost. Kapacitet sinteze jetre bio je snižen, što se očitovalo povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Promijenjena bubrežna funkcija uključivala je povećano izlučivanje vode i natrija, kao i povećane vrijednosti ureje i kreatinina. NOTEL (engl. No Observed Toxic Effect Level; razina bez utvrđenih toksičnih učinaka) nije utvrđen u pretkliničkim ispitivanjima, s iznimkom 7-dnevne primjene  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  kod majmuna. Primijećene promjene pri niskoj dozi u 13-tjednim ispitivanjima mogu se klasificirati kao minimalne i potpuno reverzibilne.

Tasonermin ne prolazi u značajnoj mjeri netaknutu krvno-moždanu barijeru kod miševa. Kod rezus majmuna radiografija cijelog tijela, nakon primjene radioaktivno obilježenog tasonermina, nije pokazala specifičan obrazac raspodjele. Tasonermin nije prošao kroz posteljicu niti ušao u nekrotični tumor. Kod rezus majmuna, farmakokinetička ispitivanja nakon intravenske injekcije tasonermina ukazala su na nespecifično, nesaturabilno izlučivanje putem glomerularne filtracije u bubregu. No, smatra se da vjerojatno postoji i drugi specifični, saturabilni mehanizam eliminacije koji uključuje tasonerminske receptore.

Nisu pronađeni dokazi mutagenih učinaka *in vivo* ni *in vitro*. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti ili kancerogenosti budući da je Beromun namijenjen za kliničku primjenu u izoliranoj perfuziji uda za liječenje sarkoma mekog tkiva.

Kako bi se što vjernije oponašali uvjeti kliničke primjene Beromuna, izolirana perfuzija uda je u pokusima rađena na stražnjim nogama zdravih štakora uz uporabu različitih doza u istoj koncentraciji tasonermina kao u kliničkoj situaciji kod ljudi. Osim laganog pogoršanja ishemijskih učinaka pri višim dozama, standardne histološke analize kože, mišića, kosti, živaca i žila nisu pokazale razliku u nalazima između životinja liječenih tasonerminom i kontrolnih životinja. Nisu primijećeni kasni štetni učinci tasonermina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat  
humani serumski albumin.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Pri izoliranoj perfuziji ekstremiteta nisu poznate inkompatibilnosti s drugim sastavnicama perfuzata, uz hipertermiju ili uz primjenu membranskog oksigenatora i silikonske cijevi. Uzorci perfuzata nekoliko izoliranih perfuzija ekstremiteta pokazali su plato vrijednosti tasonermina (mjereno ELISA-om) do 100 minuta nakon početka perfuzije, bez propadanja koje se pripisuje razgradnji.

Molimo, pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za melfalan radi detalja koji se tiču inkompatibilnosti s melfalanom.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

#### *Rekonstituirana otopina*

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene do 48 sati na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene su odgovornost korisnika te obično ne smiju biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

#### *Bočica s praškom*

Bočica od stakla tipa I, s klorobutilnim gumenim čepom, zatvorena aluminijskim “flip-off” zatvaračem.

Svako pakiranje sadrži 4 bočice.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Upute za rekonstituciju

Sadržaj jedne bočice praška Beromun potrebno je rekonstituirati s 5,3 ml sterilne 0,9-postotne otopine natrijeva klorida za injekciju. Homogena otopina nastaje nježnom trešnjom. Prije primjene potrebno je pregledati sadrži li otopina rekonstituiranog lijeka čestice. Otopina je prozirna do svijetložuta. Pripravak ne sadrži konzervans te je namijenjen isključivo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja, sadržaj bočice se mora odmah primijeniti (vidjeti dio 6.3). Za upute o primjeni, vidjeti dio 4.2.

#### Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luksemburg  
Veliko vojvodstvo Luksemburg

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/097/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. travnja 1999.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. travnja 2009.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVODAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVODAČ(I)  
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Kopenhagen  
Danska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgija

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU  
LIJEKA**

Nije primjenjivo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Beromun 1 mg prašak za otopinu za infuziju  
tasonermin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka bočica sadrži 1 mg tasonermina, što odgovara  $3,0-6,0 \times 10^7$  IU.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, humani serumski albumin

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za otopinu za infuziju

4 bočice praška za otopinu za infuziju

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Namijenjeno primjeni putem izolirane perfuzije ekstremiteta  
U arteriju

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Samo za jednokratnu primjenu. Nakon rekonstitucije, lijek se mora odmah primijeniti.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luksemburg  
Veliko vojvodstvo Luksemburg

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/097/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC: {broj} [oznaka lijeka]  
SN: {broj} [serijalizacijski broj]  
NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI ZA BEROMUN**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Beromun 1 mg prašak za infuziju  
tasonermin  
U arteriju

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijski

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 mg

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Beromun 1 mg prašak za otopinu za infuziju tasonermin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Beromun i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Beromun
3. Kako primjenjivati Beromun
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Beromun
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Beromun i za što se koristi

Beromun sadrži djelatnu tvar tasonermin (čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ -1a), koji se proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom. Pripada skupini lijekova poznatih kao imunostimulansi koji pomažu Vašem imunološkom sustavu u borbi protiv stanica raka.

Beromun se primjenjuje zajedno s lijekom koji sadrži melfalan za liječenje sarkoma mekog tkiva ruku i nogu. Svrha liječenja je smanjenjem veličine tumora olakšati uklanjanje tumora kirurškim zahvatom ili spriječiti teško oštećenje okolnog zdravog tkiva, čime se odgađa ili sprječava potreba za amputacijom ruke ili noge.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Beromun

##### Nemojte primjenjivati Beromun

- ako ste alergični na tasonermin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate značajne probleme sa srcem
- ako imate tešku bolest pluća
- ako imate ili ste nedavno imali čir na želucu
- ako imate pretjerano nizak broj krvnih stanica ili poremećaje zgrušavanja krvi
- ako imate umjerenu do tešku bolest jetre ili bubrega
- ako ne možete uzimati vazopresorne lijekove (primjenjuju se za povišenje niskog krvnog tlaka), antikoagulanse (primjenjuju se za sprječavanje zgrušavanja krvi) ili radioaktivno označene tvari
- ako primjenjujete druge lijekove koji oštećuju srce
- ako imate povišene vrijednosti kalcija u krvi
- ako imate određene infekcije koje ne reagiraju na antibiotike
- ako imate izrazitu otečenost bolesne ruke ili noge zbog lokalnog nakupljanja tekućine, ili obilno nakupljanje tekućine u trbuhu
- ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti.
- ako dojite, morate prekinuti dojenje najmanje idućih sedam dana nakon primjene Beromuna.

##### Upozorenja i mjere opreza

Beromun će primjenjivati liječnik s iskustvom i dobrim poznavanjem postupka izolirane perfuzije uda. Ova tehnika osigurava zadržavanje Beromuna unutar bolesne ruke ili noge. Važno je da ne dođe u

druge dijelove tijela, jer takozvano *sistemska propuštanje* može izazvati ozbiljne nuspojave na glavnim organima u tijelu.

Tijekom izolirane perfuzije uda i u razdoblju od idućih sedam do deset dana nakon perfuzije morat ćete ostati u bolnici, uz pozoran liječnički nadzor krvnog tlaka, praćenja cirkulacije i uočavanja mogućih nuspojava. Možda ćete kratko vrijeme morati boraviti u jedinici za intenzivno liječenje odmah nakon izolirane perfuzije uda.

Unutar tri dana nakon primjene Beromuna može se razviti stanje koje se naziva „kompartiment sindrom“. Simptomi oštećenja mišića u perfundiranom udu uključuju bolove, otečenost, kao i neurološke simptome (npr. parestezije, paraliza), a sve je potrebno odmah prijaviti nadležnom liječniku.

### **Drugi lijekovi i Beromun**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno obavijestiti liječnika ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka (za liječenje hipertenzije).

Tijekom izolirane perfuzije uda također ćete primiti druge lijekove, protiv bolova, vrućice, za kontrolu krvnog tlaka i zgrušavanja krvi, kao i opću anesteziju.

### **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete primati Beromun ako ste trudni.

Ne smijete dojiti najmanje sedam dana nakon liječenja Beromunom.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije značajno

### **Beromun sadrži natrij**

Ovaj rekonstituirani lijek sadrži do 151,27 mg (6,58 mmol) natrija po preporučenoj dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

### **Spremnik sadrži lateks**

Spremnik ovog lijeka sadrži lateks. Može uzrokovati teške alergijske reakcije.

## **3. Kako primjenjivati Beromun**

Beromun se primjenjuje putem izolirane perfuzije uda zajedno s antitumorskim lijekom melfalanom, što se provodi dok ste u besvjesnom stanju, pod općom anestezijom.

Protok krvi u i iz bolesnog uda zaustavlja se pomoću hemostatskog poveza. Krv, koja je opskrbljena kisikom pomoću uređaja „srce-pluća“, se ubacuje u bolesni ud putem katetera postavljenog u glavnu arteriju, a istovremeno se izbacuje iz glavne vene. Beromun, i zatim melfalan se injiciraju u ovaj kružni protok, a bolesni ud je izložen Beromunu tijekom ukupno 90 minuta.

Preporučena doza Beromuna ovisi o bolesnom udu, obično iznosi 3 mg za ruku i 4 mg za nogu.

Beromun prašak se mora otopiti prije primjene. Dobivena otopina se unosi u arteriju bolesne ruke ili noge putem izolirane perfuzije uda tijekom početnog trajanja 30 minuta.

Nakon toga, dodaje se melfalan, a izolirani protok krvi uda se nastavlja sljedećih 60 minuta.

Konačno, ud se ispiru radi uklanjanja ostataka Beromuna i melfalana.

Izolirani protok krvi uda omogućuje izlaganje tumorskih stanica u udu vrlo visokoj dozi Beromuna i melfalana, pojačavajući njihov antitumorski učinak, ali bez njihovog prelaska u ostatak organizma gdje bi mogli izazvati ozbiljne nuspojave.

Obično nećete ponovno biti liječeni izoliranom perfuzijom uda i Beromunom. Ako do toga ipak dođe, mora proći najmanje šest tjedana nakon prvog izoliranog protoka krvi uda.

#### **Ako primijenite više Beromuna nego što ste trebali**

S obzirom da Beromun uvijek primjenjuju iskusni i kvalificirani bolnički liječnici, slučajno predoziranje je vrlo malo vjerojatno. Međutim, ako do njega ipak dođe, liječnik će Vam odmah isprati bolesni ud radi uklanjanja Beromuna, a izolirani protok krvi uda će prekinuti. Ako postoji rizik od ozbiljnih nuspojava, liječnik će Vas odmah premjestiti u jedinicu intenzivnog liječenja radi pomnog praćenja i početka odgovarajućeg liječenja.

#### **U slučaju značajnog sistemskog propuštanja Beromuna**

Ako više od 10 % doze Beromuna dođe do nekog od glavnih organa u tijelu, liječnik će poduzeti mjere slične onima kod predoziranja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave mogu biti izazvane Beromunom, melfalanom, postupkom izoliranog protoka krvi uda ili kombinacijom ovih čimbenika. Neke od nuspojava mogu biti teške, osobito ako Beromun dosegne druge dijelove tijela (sistemsko propuštanje). U oko 2 % slučajeva, Beromun može izazvati oštećenje tkiva u bolesnoj ruci ili nozi, dovoljno teško da opravdava amputaciju. Ako postoji rizik od ozbiljnih nuspojava, liječnik će Vas odmah premjestiti u jedinicu intenzivnog liječenja radi pomnog praćenja i početka odgovarajućeg liječenja.

Tijekom liječenja ovim lijekom bile su opažene sljedeće nuspojave (svrstane u skupine prema vjerojatnosti njihova nastanka).

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- poremećaji u otkucajima srca (aritmije)
- osjećaj mučnine, povraćanje
- oštećenje jetre
- stvaranje mjehurića na koži
- vrućica (obično blaga do umjerena), zimica
- bolovi u bolesnoj ruci ili nozi
- umor (iscrpljenost)

Često (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- infekcije
- lokalne infekcije rane
- smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica i trombocita
- (alergijske) reakcije preosjetljivosti
- oštećenje živca
- smanjena svjesnost
- glavobolja
- problemi sa srcem koji mogu izazvati nedostatak zraka i oticanje gležnjeva
- stvaranje krvnih ugrušaka u arteriji ili veni bolesne ruke ili noge (tromboza)
- niski krvni tlak, šok
- teški problemi s disanjem
- zatvor, proljev
- nekroza kože (odumiranje stanica kože) na bolesnoj ruci ili nozi
- otečenost zglobova, stopala ili prstiju izazvana nakupljanjem tekućine u bolesnoj ruci ili nozi
- "kompartiment sindrom", medicinsko stanje karakterizirano bolovima, otečenošću i neurološkim simptomima, kao i oštećenjem mišića u bolesnoj ruci ili nozi

- bolovi u mišićima
- proteini u urinu
- noćno znojenje
- nekroza tkiva (odumiranje tkivnih stanica) u bolesnoj ruci ili nozi, koja je dovoljno teška da zahtijeva amputaciju

Manje često (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- trovanje krvi (sepsa)
- tekućina u plućima
- tupi bolovi u želucu
- upala sluznice želuca (gastritis)
- privremeni gubitak noktiju na prstima ruku ili nogu bolesne ruke ili noge
- zatajenje bubrega
- testovi krvi koji pokazuju promjene u radu bubrega
- suženje ili zatvaranje žila nogu koje prenose krv iz srca

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Beromun**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza „Rok valjanosti“/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Nakon rekonstitucije, lijek se mora odmah primijeniti.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Beromun sadrži**

- Djelatna tvar je tasonermin. Svaka bočica sadrži 1 mg tasonermina. Sadržaj jedne bočice praška Beromun potrebno je rekonstituirati s 5,3 ml sterilne 0,9-postotne otopine natrijeva klorida za injekciju.
- Drugi sastojci (pomoćna(e) tvar(i)) su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat i humani serumski albumin.

### **Kako Beromun izgleda i sadržaj pakiranja**

Beromun je bijeli do bjelkasti prašak za otopinu za infuziju (prašak za infuziju) u staklenoj bočici s gumenim čepom, zatvorenoj aluminijskim “flip-off“ zatvaračem. Svako pakiranje sadrži 4 bočice praška.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luksemburg  
Veliko vojvodstvo Luksemburg

### **Proizvođač**

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage



Belgija

Za bilo kakve informacije u svezi s ovim lijekom, kontaktirajte Nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.