

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Beromun 1 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 1 mg tazonerminā* (*tasonerminum*), kas atbilst 3,0-6,0 x 10⁷ SV (starptautiskās vienības).

*audzēja nekrozes faktors alfa-1a (TNFα-1a), kas iegūts *E. coli* ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Viens flakons satur 20,12 mg (0,87 mmol) nātrija. Pēc sagatavošanas ar 0,9 % fizioloģisko nātrija hlorīda šķīdumu nātrija daudzums ir 37,82 mg (1,64 mmol).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (pulveris infūzijām).

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Beromun ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem palīgterapijai ķirurģiskas audzēja audu ekstirpācijas gadījumā, kā arī amputācijas novēršanai vai aizkavēšanai; paliatīvai terapijai, ekstremitāšu mīksto audu neoperablas sarkomas gadījumā, lietojot kombinētās terapijas sastāvā vienlaikus ar melfalānu mērenas hipertermiskas izolētas ekstremitāšu perfūzijas (*ILP*) veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šo terapijas metodi drīkst izmantot tikai ķirurgu brigāde ar pieredzi ekstremitāšu sarkomas terapijā un *ILP* procedūras veikšanā specializētos centros ar viegli pieejamu intensīvās terapijas nodaļu un iespējām pastāvīgi kontrolēt zāļu iekļūšanu sistēmiskā asinsritē.

Devas

Beromun

Augšējās ekstremitātes: kopējā deva 3 mg *ILP* veidā.

Apakšējās ekstremitātes: kopējā deva 4 mg *ILP* veidā.

Melfalāns

Melfalāna deva jāaprēķina atbilstoši litra tilpuma metodei pēc Vīberdinka (*Wieberdink; 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.*), maksimālā deva ir 150 mg.

13 mg/l augšējās ekstremitātes perfūzijas tilpums

10 mg/l apakšējās ekstremitātes perfūzijas tilpums

Pediātriskā populācija

Beromun drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Gatavojot Beromun šķīdumus un ar tiem strādājot, ieteicams valkāt cimdus. Ja Beromun pulveris vai sagatavotais šķīdums saskāries ar ādu vai gļotādām, rūpīgi jāmazgā ar ūdeni.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Beromun ordinē mērenas hipertermiskas *ILLP* veidā. Perfūzijas sistēma (rotējošs sūknis, oksigenātors ar integrētu rezervuāru, dzesētājs, savienotājsistēmas) jāgatavo pirms operācijas, tas jāuzpilda ar 700 līdz 800 ml perfuzāta ar hematokrītu 0,25 līdz 0,30.

Jāizvēlas perfūzijas līmenis, kas aptver adekvātu bojāto audu apjomu (akceptēti šādi ceļi: ārējais iliakālais, kopējais femorālais, femoro-popliteālais, popliteālais, aksilārais un brahiālais), un jāievada katetrs. Ārējo siltuma zudumu ekstremitātēs novērš, pielietojot termālus pārklājus un pastāvīgi kontrolējot temperatūru ekstremitātēs (zemādas audos un muskuļos ievada termistora zondi). Plaukstas un pēdas, ja tās nav bojātas, jāaizsargā ar Esmarha (ekspulsijas) bandāžu. Proksimālajām ekstremitātēm izmanto turniketu.

Pēc ekstremitātes pievienošanas izolētai sistēmai, jāneregulē plūsmas rādītājs no 35 līdz 40 ml/ekstremitātes tilpuma litrā/minūtē; noplūde no ekstremitātes sistēmiskajā asinsritē jākontrolē ar radioaktīvi iezīmētu atomu tehnikas palīdzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Plūsmas rādītāja un turniketa korekcija nepieciešama, lai nodrošinātu stablu noplūdi no perfūzijas sistēmas sistēmiskajā asinsritē (radioaktivitātes līmenis sistēmiskajā cirkulācijā sasniedz plato līmeni), tā nedrīkst pārsniegt 10 %. Ja noplūde pārsniedz 10 %, Beromun lietošana nav pieļaujama.

Ja temperatūra ekstremitātes distālos zemādas audos sasnies $>38^{\circ}\text{C}$ (bet nepārsniedz 39°C), un perfuzāta pH ir robežās no 7,2 līdz 7,35, Beromun bolus veidā jāinjicē perfuzora arteriālajā sistēmā. Pēc Beromun 30 minūšu perfūzijas bolus injekcijas veidā rezervuārā vai lēni perfuzora arteriālajā sistēmā jāpievieno melfalānu. Pēc tam temperatūru jāpaaugstina līdz $>39^{\circ}\text{C}$ (tomēr tā nedrīkst pārsniegt 40°C) divās dažādās mērījuma vietās audzējā. Perfūzijas ilgumam, ieskaitot melfalāna ievadīšanu, jābūt 60 minūtes. Tādejādi kopējam perfūzijas laikam jābūt 90 minūtes.

Perfūzijas beigās perfuzātu jāuzkrāj rezervuārā, vienlaikus perfuzorā pievienojot skalojamo šķīdumu ar līdzīgu plūsmas rādītāju no 35 līdz 40 ml/ ekstremitātes tilpuma litrā/minūtē. Skalošana jāturpina, kamēr perfuzāts kļūst dzidrs, sārts, caurspīdīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja vien iespējams, jāveic ķirurģiska audzēja atlikuma ekstirpācija. Ja nepieciešams, 6-8 nedēļas pēc pirmās *ILLP* var apsvērt atkārtotas *ILLP* iespēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

ILLP ar Beromun, ievērojot kopējās procedūras atsevišķas daļas, kontrindicēta šādos gadījumos:

Beromun kontrindikācijas:

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nozīmīgas sirds un asinsvadu slimības, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja (II, III un IV klase atbilstoši Ņujorkas sirds asociācijas klasifikācijai), smaga stenokardija, sirds aritmijas, miokarda infarkts 3 mēnešus pirms terapijas, vēnu tromboze vai okluzīva perifērisko artēriju slimība, nesena plaušu embolija.

Smagi plaušu funkcijas traucējumi.

Aktīva peptiska čūla pašreiz vai nesenā anamnēzē.

Izteikts ascīts.

Izteikti hematoloģiski traucējumi, piemēram, leikocīti $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobīns $< 9 \text{ g/dl}$, trombocīti $< 60 \times 10^9/l$, hemorāģiska diatēze vai aktīva asiņošana.

Izteikti nieru funkcijas traucējumi, piemēram, nefrotiskais sindroms, seruma kreatinīns $> 150 \mu\text{mol/l}$, vai kreatinīna klīrenss $< 50 \text{ ml/minūtē}$.

Izteikti aknu funkcijas traucējumi, piemēram, aspartāta aminotransferāzes, alanīna aminotransferāzes vai sārmainās fosfatāzes līmenis $> 2 \times$ reizes pārsniedz augšējo normas robežu, vai bilirubīna līmenis $> 1,25 \times$ pārsniedz augšējo normas robežu.

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

Pacienti, kuri nedrīkst lietot vazopresoras vielas.

Pacienti, kuri nedrīkst lietot antikoagulantus.

Vienlaikus terapija ar kardiotoxiskām vielām (piemēram, antraciklīniem).

Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Melfalāna kontrindikācijas:

Skatīt melfalāna zāļu aprakstu.

ILP procedūras kontrindikācijas:

Izteikts ascīts.

Smaga ekstremitāšu limfātiskā tūska.

Pacienti, kuri nedrīkst lietot vazopresoras vielas.

Pacienti, kuri nedrīkst lietot antikoagulantus.

Pacienti, kuriem kontrindicēta kontrole ar radioaktīvi iezīmētu atomu tehnikas palīdzību.

Pacienti, kuriem kontrindicēta ekstremitāšu hipertermija.

Pacienti, kuriem ir aizdomas par asinsrites ekstremitātēs distāli no audzēja saistību ar audzēja asinsvadiem. To var noskaidrot ar arteriogrammas palīdzību.

Grūtniecība un barošana ar krūti.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

ILP drīkst veikt tikai ķirurgu brigāde ar pieredzi ekstremitāšu (augšējo un apakšējo) sarkomas terapijā un *ILP* procedūras veikšanā specializētos centros ar viegli pieejamu intensīvās terapijas nodaļu un iespējām pastāvīgi kontrolēt zāļu iekļūšanu sistēmiskā asinsritē. Beromun nav piemērots sistēmiskai lietošanai.

Pirms *ILP* procedūras jāizlasa melfalāna zāļu apraksts.

Vispārējā anestēzija ar sekojošu mehānisku ventilāciju jāveic atbilstoši standarta metodikai. Ir svarīgi uzturēt stabilu anestēzijas līmeni, lai novērstu lielas sistēmiskā asinsspiediena svārstības, kas varētu ietekmēt noplūdi no perfūzijas sistēmas sistēmiskajā asinsritē.

ILP laikā nopietni ieteicams mērīt centrālo venozo un arteriālo spiedienu. Turklāt, pirmo 24 – 48 stundu laikā pēc *ILP*, vai ilgāk, ja nepieciešams, jākontrolē asinsspiediens, diurēze un jāpieraksta elektrokardiogramma ierastajā kārtībā. Plaušu artērijas spiediena un plaušu artērijas ķīlēšanās spiediena kontrolei *ILP* laikā un pēcoperācijas periodā jāapsver *Swan-Ganz* katetra ievadīšanas nepieciešamība.

Drudža, drebuļu un citu gripai līdzīgu simptomu, kas saistīti ar Beromun lietošanu, profilaksei un ārstēšanai pirms *ILP* var ordinēt paracetamolu (iekšķīgi vai supozitoriju veidā) vai alternatīvu analgētisku/pretdrudža terapiju.

Šoka profilaksei pacientus pirms perfūzijas procedūras, tās laikā un pēc tās vienmēr maksimāli jāhidratē. Tas nodrošina optimālu hemodinamiku un pietiekami augstu diurēzi, īpaši pēc perfūzijas, kad nepieciešams ātri attīrīt organismu no atlikušā tazonermīna. Izteiktas asinsspiediena pazemināšanās novēršanai jābūt pieejamiem papildus tilpumu aizvietojošiem šķīdumiem (kristaloīdiem un koloidāliem šķīdumiem). Priekšrocība ir koloidāliem un hidroksilcietes šķīdumiem, jo tiem ir mazāk iespēju izkļūt no asinsrites sistēmas. Pie tam, atbilstošā klīniskā situācijā *ILP* procedūras laikā vai pēcoperācijas periodā jāapsver vazopresoro līdzekļu, piemēram, dopamīna ordinēšanas nepieciešamība. Smaga šoka gadījumā pirms *ILP* beigām, ekstremitāšu perfūzija jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša terapija.

Lai samazinātu perfuzāta noplūdes risku sistēmiskajā asinsritē, perfuzāta plūsmas rādītājs nedrīkst pārsniegt 40 ml/ ekstremitātes tilpuma litrā/minūtē. Potenciālā noplūde jāmēra ar radioaktīvi iezīmētu albumīnu vai eritrocītiem, kas pievienoti perfūzijas sistēmai, pastāvīgi kontrolējot radioaktivitāti sistēmiskajā asinsritē. Lai nodrošinātu noplūdes stabilitāti (radioaktivitātes līmenis sistēmiskajā asinsritē sasniedz plato līmeni), kas nedrīkst pārsniegt 10 %, var būt nepieciešama plūsmas rādītāja un turniketa korekcija. Perfūzija jāpārtrauc, ja kumulatīvā noplūde sistēmiskajā asinsritē >10 %. Šādos gadījumos jāveic standarta atskalošanas procedūra, intravenozas infūzijas veidā ievadot vismaz 2 litrus dekstrāna 70 vai cita līdzīga šķīduma.

Pēc *ILP* vienmēr jāveic standarta atskalošanas procedūra, intravenozas infūzijas veidā ievadot dekstrāna 70 vai cita līdzīga šķīduma. Pēc apakšējo ekstremitāšu perfūzijas jāievada 3 līdz 6 litri, pēc augšējo ekstremitāšu perfūzijas - 1 līdz 2 litri. Popliteālas un brahiālas perfūzijas gadījumā ievada ne vairāk kā 1 litru. Atskalošana jāturpina, kamēr venozās atceses šķīdums kļūst dzidrs (sārts, caurspīdīgs).

Jākontrolē, lai periodā, kuros tiek pārtraukta skābekļa piegāde ekstremitātēs, būtu cik iespējams īsi (maksimāli 20 minūtes).

Ja vien iespējams, jāveic ķirurģiska audzēja atlikuma ekstirpācija. Ja nepieciešams, 6-8 nedēļas pēc pirmās *ILP* var apsvērt atkārtotu *ILP*.

Ja nepieciešama atkārtota *ILP*, ārstam jāņem vērā noplūdes rādītāji iepriekšējās *ILP* procedūras laikā.

Maksimālā tolerētā tazonermīna deva (MTD) *ILP* procedūrai ir 4 mg, kas ir 10 reizes lielāka par sistēmisko MTD. Tāpēc vienmēr, kad novēro izteiktu sistēmisku tazonermīna noplūdi, iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības. *ILP* procedūras laikā ordinējot citus TNF α preparātus devā līdz 6 mg, konstatēja, ka šāda deva nav lietojama loko-reģionālas toksicitātes dēļ.

Jāizvairās no kombinācijas ar kardiotoxiskām vielām (piemēram, antraciklīniem), jo iespējams, ka tazonermīns var pastiprināt kardiotoxicitāti, kā to novēroja preklīniskos 13 nedēļu ilgus toksikoloģiskos pētījumos. Nav ieteicams vienlaikus lietot līdzekļus, kas varētu izraisīt nozīmīgu hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

ILP laikā un uzreiz pēc operācijas parasti tiek lietoti vairāki ārstnieciskie līdzekļi. Tie ir standarta anestēzijas līdzekļi, analgētiskie līdzekļi, pretdrudža līdzekļi, intravenozi ievadāmie šķidrums, antikoagulanti un vazopresīvie līdzekļi. Nav pierādīts, ka kāds no šiem līdzekļiem ietekmē tazonermīna farmakodinamisko iedarbību. Līdz šim nav ziņots par nozīmīgu mijiedarbību, tomēr jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja konstatē sistēmiskas toksicitātes pazīmes, piemēram, drudzi, sirds aritmiju, šoku/hipotensiju, pieaugušo respiratoro distresa sindromu (*ARDS*), jāveic vispārēji atbalsta pasākumi un pacients nekavējoties jātransportē novērošanai uz intensīvās terapijas nodaļu. Ieteicams ievadīt tilpuma aizvītotājus un vazopresorus līdzekļus. Ja attīstās *ARDS*, var būt nepieciešama mākslīgā ventilācija. Uzmanīgi jākontrolē nieru un aknu funkcijas. Ir iespējami hematoloģiski traucējumi, galvenokārt leikopēnija, trombocitopēnija un recēšanas traucējumi.

Atsevišķos gadījumos pacientiem, kurus ārstēja ar Beromun, novēroja kompresijas sindromu, kam raksturīgas sāpes, tūska un neiroloģiski simptomi, kā arī muskuļu bojājumi ekstremitātē, kurā veica perfūziju. Tāpēc pirmās trīs dienas pēc *ILP* pacients rūpīgi jānovēro. Gadījumos, kad noteikta kompresijas sindroma diagnoze, jāapsver šādas terapijas iespējas:

- visu bojātās ekstremitātes muskuļa daļu fasciotomija.
- forsētā diurēze un urīna alkalinizēšana, ja muskuļu bojājuma gadījumā novēro paaugstinātu mioglobīna līmeni plazmā un urīnā.

Sagatavotas zāles satur līdz 151,27 mg (6,58 mmol) nātrija katrā ieteicamā devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Šo zāļu iepakojums satur lateksa gumiju. Var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

ILP procedūras laikā Beromun lietoja vienlaikus ar gamma interferonu, taču papildus efektu nekonstatēja. Gamma interferona pievienošana tazonermīna perfuzātam acīmredzot nav saistīta ar būtisku endogēnu tazonermīna vai citu iekaisuma citokīnu sintēzes palielināšanos, kā to novēroja pacientiem ar smagām traumām. Taču klīniskie dati liecina, ka vispārējo blakusparādību biežums palielinās, ja pacients vienlaikus lieto tazonermīnu un gamma interferonu.

Jāizvairās no kombinācijas ar kardiotoxiskām vielām (piemēram, antraciklīniem), jo, iespējams, tazonermīns var pastiprināt kardiotoxicitāti, kā to novēroja preklīniskajos 13 nedēļu toksikoloģiskos pētījumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ILP laikā un uzreiz pēc operācijas parasti tiek lietoti vairāki ārstnieciskie līdzekļi, tai skaitā standarta anestēzijas līdzekļi, analgētiskie līdzekļi, pretdrudža līdzekļi, intravenozi šķidrums, antikoagulanti un vazopresīvie līdzekļi. Nav pierādīts, ka kāds no šiem līdzekļiem mijiedarbojas ar tazonermīna farmakodinamisko efektu. Līdz šim nav ziņots par nozīmīgu mijiedarbību, tomēr jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot zāles, kas var izraisīt izteiktu hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai noskaidrotu, kāda ir mijiedarbība ar melfalānu, jāiepazīstas ar melfalāna zāļu aprakstu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tazonermīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda ietekmi uz grūtniecību, embrionālo un pēcdzemdību attīstību, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Beromun ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tazonermīns izdalās cilvēka pienā. Tā kā risks bērnam nav zināms, barošana ar krūti 7 dienas pēc *ILP* ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati par šo zāļu iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Nevēlamās blakusparādības var būt saistītas ar Beromun, melfalānu vai *ILP* procedūru un ar to saistītiem pasākumiem, vai šo faktoru kombinācijas.

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija drudzis, slikta dūša, vemšana, nespēks, aritmija, drebuļi, sāpes, brūču infekcijas un ādas reakcijas. Nevēlamās reakcijas ir lokālas (skar ar *ILP* palīdzību ārstēto ekstremitāti) vai sistēmiskas. Sistēmiskās nevēlamās reakcijas ir vieglas reakcijas dažādās struktūrās vai toksiska ietekme uz dažādām orgānu sistēmām.

Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

Nevēlamās blakusparādības, neņemot vērā to nopietnību, sarindotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot sekojošus nosacījumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Infekcijas un infestācijas

Bieži: infekcija, brūces infekcija
Retāk: sepse

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži: leukopēnija, trombocitopēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas jutības reakcija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: nervu bojājumi, perifēra neirotoksicitāte, apziņas traucējumi, galvassāpes

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti bieži: aritmija
Bieži: sirds mazspēja

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: vēnu tromboze, artēriju tromboze, šoks, hipotensija
Retāk: perifēro artēriju oklūzijas slimība

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: pieaugušo respiratorais distresa sindroms
Retāk: plaušu tūska

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži:	slikta dūša, vemšana
Bieži:	caureja, aizcietējums
Retāk:	sāpes vēdera augšdaļā, erozīvs gastrīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži:	hepatotoksicitāte
-------------	-------------------

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži:	ādas reakcija
Bieži:	ādas nekroze, perifēra tūska
Retāk:	onihomadēze (nagu zudums)

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži:	kompresijas sindroms, mialģija
--------	--------------------------------

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Bieži:	proteinūrija
Retāk:	akūta nieru mazspēja

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži:	drudzis, drebuļi, sāpes, nespēks
Bieži:	nakts svīšana

Izmeklējumi

Retāk:	paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs
--------	--

Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas

Bieži:	ekstremitātes nekroze, kas ir tiks smaga, ka nepieciešama amputācija
--------	--

Dažu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ekstremitāšu nekroze un kompresijas sindroms, kas ir pietiekami smags, lai būtu nepieciešama amputācija.

Apakšējo ekstremitāšu vēlīna perifēro artēriju oklūzijas slimība (*PAOD*) novērota pacientiem daudzus gadus pēc *ILP*, galvenokārt pacientiem ar zināmiem sirds-asinsvadu riska faktoriem vai pacientiem, kuri terapijā saņēmuši papildus apstarošanu attiecīgai ekstremitātei.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notikusi nejauša pārdozēšana, *ILP* nekavējoties jāpārtrauc un ekstremitāte jāatskalo, izmantojot intravenozai infūzijai vismaz 2 litrus dekstrāna 70 vai līdzīga šķīduma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja konstatē sistēmiskas toksicitātes pazīmes, piemēram, drudzis, sirds aritmiju, šoku/hipotensiju, pieaugušo respiratoro distresa sindromu (*ARDS*), jāveic vispārēji atbalsta pasākumi un pacients nekavējoties jātransportē novērošanai uz intensīvās terapijas nodaļu. Ieteicams ievadīt tilpuma aizvītiņus un vazopresorus līdzekļus. Ja attīstās *ARDS*, var būt nepieciešama mākslīgā ventilācija. Uzmanīgi jākontrolē nieru un aknu funkcijas. Ir iespējami hematoloģiski traucējumi, galvenokārt leukopēnija, trombocitopēnija un recēšanas traucējumi.

Šobrīd nav pieejams specifisks tazonerēmna antidots. Terapija ar anti-TNF α antivielām nav ieteicama.

Lai iepazītos ar informāciju par melfalāna pārdozēšanu, lasiet melfalāna zāļu aprakstu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnstimulatori, ATĶ kods: L03AX11.

Darbības mehānisms

In vivo pretvēža aktivitātes pamatā, iespējams, ir tieša un netieša iedarbība.

Tieša audzēja šūnu proliferācijas inhibīcija: in vitro tazonerēmns citotoksiski vai citostatiski iedarbojas uz dažādas histogēnēzes audzēja šūnu līnijām.

Tieša ietekme uz audzēja asinsriti: tazonerēmns ietekmē endoteliālo šūnu morfoloģiju un samazina proliferāciju, kā arī modificē specifisku šūnas virsmas un sekretoro proteīnu ekspresiju (tai skaitā adhēzijas molekulas un koagulāciju modulējošos proteīnos, interleikīnus un hematopoētiskos augšanas faktorus). Šo izmaiņu rezultātā novēro prokoagulācijas stāvokli, kas savukārt izraisa mikrovaskulāru trombozi. Turpmāk palielinās leikocītu salipšana un ekstravazācija, kas izraisa limfocītu, monocītu un granulocītu infiltrāciju audzēja audos. Atšķirīgas (augstas) audzēja asinsrites jutības cēlonis, salīdzinot ar jutību normālas asinsrites apstākļos (zema), pašreiz nav zināms.

Netieša un tieša imūnmodulācija: tazonerēmns spēcīgi ietekmē imūnsistēmas celulāro komponenti. Paaugstinās aktivēto B un T limfocītu proliferācija, tiek veicināta citotoksisko T šūnu un imūnglobulīnu sekretējošo šūnu attīstība, pastiprinās monocītu/makrofāgu aktivitāte audzēja šūnu nonāvēšanā, palielinās granulocītu fagocitārā aktivitāte, pārplīšana un degranulācija, endotelijs salipšana. Papildus tiešajai iedarbībai tazonerēmns modulē imūno atbildi, ierosinot citokīnu un zemolekulāro mediatoru veidošanos (prostaglandīnu, trombocītus aktivējošo faktoru). Dažādi pierādījumi liecina par imūnmodulējošas aktivitātes nozīmi pretvēža iedarbībā, piemēram, tazonerēmna pretvēža aktivitāte dzīvniekiem ar imūndeficītu ir mazāk izteikta. Bez tam, dzīvniekiem, kuriem novēroja eksperimentāla audzēja atgrūšanu, tazonerēmna terapijas rezultātā var attīstīties specifiska imunitāte pret šā audzēja tipa šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tazonerēmnam pierādīta aktivitāte klasiskā audzēja nekrozes faktora testā, izraisot hemorāģisku audzēja mezglu nekrozi singēnisku peļu un ksenogēnisku cilvēka audzēju sistēmās pēc lokālas vai sistēmiskas injekcijas. Sistēmisku tazonerēmna lietošanu ierobežo tā toksicitāte; efektīvā deva, kas noteikta preklīniskos pētījumos, ir daudz augstāka par maksimālo panesamo devu cilvēkam.

Klīniskā efektivitāte

Loko-reģionāla Beromun lietošana vienlaikus ar melfalānu, ir ļoti efektīva lokālas nerezecējamas ekstremitāšu mīksto audu sarkomas kontrolei. Kaut arī terapija ir specifiska un loko-reģionāla, nav gaidāms, ka tā ietekmēs dzīvildzi. Pārotā dzīvildzes analīzē palīdzinot pacientus, kas ārstēti ar Beromun un melfalānu *ILP* ar vēsturisku kontroli, dzīvildzes atšķirības nekonstatēja ($p=0,5$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sistēmiska farmakokinētika

Informācija par tazonerēmna sistēmisko farmakokinētiku ir nepilnīga. Konstatēja devas atkarību; palielinot devu, novēroja klīrensa samazināšanos un eliminācijas pusperioda palielināšanos. Maksimālas tolerētās intravenozās devas ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) terminālais pusperiods bija 15-30 minūtes.

ILP farmakokinētika

ILP pieļauj augstu un diezgan stabilu tazonermina koncentrāciju ekstremitātē. Dati, kas iegūti izmeklējot 51 *ILP* pacientu, liecina, ka maksimālā tazonermina koncentrācija perfūzijas sistēmā tiek sasniegta 30 minūtēs pēc *ILP* uzsākšanas, tā atrodas robežās no 3000 līdz 4000 ng/ml. Situācijā, kad sistēmiskā noplūde ir mazāka par 2 % (novēroja 38 no 51 pacienta), tazonermina maksimālā koncentrācija sistēmiskajā asinsritē tika sasniegta 5 minūšu laikā pēc *ILP* uzsākšanas, tā bija apmēram 200 reizes mazāka nekā perfūzijas sistēmā. Situācijā, kad sistēmiskā noplūde bija lielāka par 2 % (novēroja 13 no 51 pacienta), tazonermina maksimālā koncentrācija sistēmiskajā asinsritē bija vismaz 10 reizes zemāka nekā perfūzijas sistēmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tazonermina toksikoloģiskais profils pētīts preklīniskos pētījumos ar pelēm, žurkām, trušiem, suņiem un pērtiķiem. Galvenās blakusparādības, ko novēroja atkārtotas tazonermina lietošanas laikā, bija asins sastāva un asinsrites izmaiņas, vispārējās pašsajūtas pasliktināšanās, svara pieaugums, kā arī aknu un nieru funkcijas traucējumi. Atkarībā no dzīvnieku sugas un terapijas ilguma novēroja šādas hematoloģiskās izmaiņas: anēmija, palielināts hematokrīts, palielināts vai samazināts leukocītu un trombocītu skaits. Novēroja šādas asinsrites izmaiņas: pazemināts asinsspiediens, dažos pētījumos paaugstināta sirdsdarbība un samazināta kontraktilitāte. Paaugstināts aknu enzīmu līmenis liecināja par aknu sintēzes kapacitātes samazināšanos. Nieru funkcijas traucējumu rezultātā novēroja ūdens un nātrija ekskrecijas pieaugumu, kā arī *urea* un kreatinīna paaugstināšanos. Toksiskā efekta līmenis preklīniskajos pētījumos netika novērots, izņemot 0,1 µg/kg 7 dienu lietošanas laikā pērtiķiem. Izmaiņas, ko novēroja 13 nedēļu ilgā pētījumā lietojot zemas devas, var klasificēt kā minimālas un pilnībā atgriezeniskas.

Tazonermins nozīmīgā daudzumā nešķērso nebojātu hematoencefālisko barjeru pelēm. *Rēzus* pērtiķiem vispārēja radiogrāfiska izmeklēšana, ko veica pēc radioaktīvi iezīmēta tazonermina lietošanas, liecināja par specifisku izkliedes profilu. Tazonermins nešķērsoja placentu un nenokļuva nekrotiskā audzējā. Farmakokinētikas pētījumos *Rēzus* pērtiķiem pēc intravenozas tazonermina injekcijas nierēs konstatēja nespecifisku ekskreciju glomerulārās filtrācijas ceļā nierēs bez reabsorbcijas. Iespējams otrs specifisks eliminācijas mehānisms, kas ietver tazonermina receptorus.

In vivo un *in vitro* mutagēniskas iedarbības pierādījumus nekonstatēja. Reproductīvās toksicitātes vai kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo šādi pētījumi nav lietderīgi, jo Beromun paredzēts lietošanai klīnikā *ILP* procedūras veidā mīksto audu sarkomas ārstēšanai.

Lai aptvertu klīnikā paredzēto Beromun pielietojumu, veica eksperimentālu *ILP* veselu žurku pakaļkājās, izmantojot dažādas vienas un tās pašas koncentrācijas tazonermina devas kā klīnikā cilvēkiem. Izņemot nelielu išēmiskās iedarbības pastiprināšanos, lietojot lielas devas, ādas, muskuļu, kaulu, nervu un asinsvadu standarta histoloģiskos izmeklējumos tazonermina un kontroles dzīvnieku grupās atšķirīgus rezultātus nekonstatēja. Vēlīnu kaitīgu tazonermina iedarbību nekonstatēja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Dinātrija fosfāta dodekahidrāts
Cilvēka seruma albumīns

6.2. Nesaderība

ILP laikā nav konstatēta nesaderība ar kādu citu perfuzāta sastāvdaļu, hipertermiju, oksigenātoru membrānu vai silikona sistēmām. Perfuzāta paraugos, kas ņemti vairāku *ILP* laikā, konstatēja tazonermina plato līmeni (mērījumi ar *ELISA*) līdz 100 minūtēm pēc perfūzijas sākuma, nekonstatējot sairšanu, kas liecinātu par degradāciju.

Lai iegūtu papildus informāciju par nesaderību ar melfalānu, izlasiet melfalāna zāļu aprakstu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Sagatavotam šķīdumam

Lietošanai gatava šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas līdz pat 48 stundām 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģijas redzes viedokļa sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to uzreiz neizlieto, atbildību par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai uzņemas lietotājs, uzglabāšanas laiks temperatūrā 2 līdz 8 °C normāli nedrīkst pārsniegt 24 stundas, ja vien šķīduma sagatavošana nenotiek kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons ar pulveri

I klases hidrolizēta stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni, pārklāti ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Viens iepakojums satur 4 flakonus.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu

Viena Beromun pulvera flakona saturs jāsatavo ar 5,3 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Homogēnu šķīdumu iegūst viegli sakratot. Sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai tas nesatur piemaisījumus. Šķīduma krāsai jābūt dzidrai līdz viegli iedzeltenai. Savienojums nesatur konservantus, tas paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas flakona saturs parasti jāizlieto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu). Norādījumus par lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburga
Luksemburgas Lielhercogiste

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/99/097/001

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 13/04/1999

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 13/04/2009

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhāgena
Dānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eumedita NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Beromun 1 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
Tasonerminum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 1 mg tazonerminā, kas atbilst 3,0-6,0 x 10⁷ SV.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrijs fosfāta dodekahidrāts, cilvēka seruma albumīns

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

4 flakoni pulvera infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai *ILP*.
Intraarteriālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Tikai vienreizējai lietošanai. Pēc sagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburga
Luksemburgas Lielhercogiste

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/097/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

BEROMUN FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Beromun 1 mg pulveris infūzijām
Tasonerminum
Intraarteriālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Beromun 1 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Tazonerminum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Beromun un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Beromun lietošanas
3. Kā lietot Beromun
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Beromun
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Beromun un kādam nolūkam to lieto

Beromun satur aktīvo vielu tazonermīnu (audzēja nekrozes faktors alfa-1a), ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģiju. Tas pieder zāļu grupai, kas pazīstama kā imūnstimulatori, kas palīdz Jūsu organisma imūnsistēmai cīnīties pret vēža šūnām.

Beromun lieto kopā ar melfalānu saturošām zālēm roku un kāju mīksto audu sarkomas ārstēšanai. Samazinot audzēja lielumu, ārstēšana atvieglo audzēja ķirurģisku izņemšanu vai novērš smagu veselo apkārtējo audu bojājumu, tādējādi aizkavējot vai novēršot nepieciešamību pēc rokas vai kājas amputācijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Beromun lietošanas

Nelietojiet Beromun šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret tazonermīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir nozīmīgi sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga plaušu slimība;
- ja Jums ir vai nesēn ir bijusi kuņģa čūla;
- ja Jums ir pārāk mazs asins šūnu skaits vai ir asiņošana;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu vai nieru slimība;
- ja nevarat lietot vazopresorus līdzekļus (lieto, lai paaugstinātu pazeminātu asinsspiedienu), antikoagulantus (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos) vai radioaktīvus marķierus;
- ja vienlaikus lietojat zāles, kas toksiski iedarbojas uz sirdi;
- ja Jums asinīs ir paaugstināts kalcija līmenis;
- ja Jums ir noteikta infekcija, kas nepakļaujas antibakteriālai terapijai;
- ja Jums ir izteikta bojātās rokas vai kājas tūska lokālas šķidrums uzkrāšanās dēļ vai liela apjoma šķidrums uzkrāšanās vēdera dobumā;
- ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti, Jums jāpārtrauc zīdīšana vismaz septiņas dienas pēc Beromun lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Beromun ievadīs ārsts, kuram ir pieredze un iemaņas izolētas ekstremitāšu perfūzijas (*ILP*) veikšanā. Šī metode nodrošina, lai Beromun darbojas tikai bojātā rokā vai kājā. Svarīgi, lai tas nenonāktu citās Jūsu ķermeņa daļās, jo šī tā sauktā *sistēmiskā noplūde* var izraisīt nopietnas organisma galveno orgānu blakusparādības.

ILP veikšanas laikā un 7 – 10 dienas pēc tam Jums būs jāpaliek slimnīcā, Jūsu ārsts rūpīgi uzraudzīs Jūsu asinsspiedienu, asinsriti un jebkādas blakusparādības. Jums var būt jāpaliek neilgu laiku intensīvās terapijas nodaļā (ITN) uzreiz pēc *ILP* veikšanas.

Pirmajās trīs dienās pēc Beromun lietošanas var rasties rets stāvoklis, ko sauc par “saspieduma sindromu”. Muskuļu bojājuma simptomi perfundētajā ekstremitātē ir sāpes, tūska, kā arī neiroloģiski simptomi (piemēram, jušanas traucējumi (parestēzija), paralīze), par kuriem nekavējoties jāziņo ārstējošam ārstam.

Citas zāles un Beromun

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat zāles asinsspiediena pazemināšanai (lai ārstētu hipertensiju).

ILP veikšanai Jūs saņemsit arī citas zāles, lai kontrolētu sāpes, drudzi, asinsspiedienu un asinsreci, kā arī vispārējo anestēziju.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot Beromun.

Jūs nedrīkstat bērnu barot ar krūti vismaz septiņas dienas pēc ārstēšanas ar Beromun.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Neattiecas

Beromun satur nātriju

Sagatavotas zāles satur līdz 151,27 mg (6,58 mmol) nātrija katrā ieteicamā devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Iepakojums satur lateksa gumiju

Šo zāļu iepakojums satur lateksa gumiju. Var izraisīt smagas alergiskas reakcijas.

3. Kā lietot Beromun

Beromun tiks ievadīts ar izolētas ekstremitāšu perfūzijas (*ILP*) palīdzību kopā ar pretaudzēja līdzekli melfalānu. Tas notiks, Jums esot bezsamaņā vispārējās anestēzijas ietekmē.

Asins plūsma uz Jūsu bojāto ekstremitāti un no tās tiks pārtraukta, izmantojot žņaugu. Ar mākslīgās asinsrites un elpināšanas aparātūras palīdzību ar skābekli apgādātas asinis tiek iesūkņētas Jūsu slimajā ekstremitātē caur katetru galvenā artērijā pēc tam, kad tās drenējas (izplūst) no galvenās vēnas. Beromun un tad melfalāns tiek injicēti šai apritē, lai kopumā 90 minūtes slimā ekstremitāte tiktu pakļauta Beromun ietekmei.

Ieteicamā Beromun deva atkarīga no skartās ekstremitātes, parasti 3 mg rokai un 4 mg kājai. Beromun pulveris pirms lietošanas jāšķīdina. Pagatavotais šķīdums tiks ievadīts slimās rokas vai kājas artērijā ar *ILP* palīdzību sākumā 30 minūšu laikā.

Pēc tam tiks pievienots melfalāns un *ILP* tiks turpināta vēl 60 minūtes.

Visbeidzot Jūsu ekstremitāte tiks izskalota, lai izvadītu Beromun un melfalāna paliekas.

ILP dod iespēju Jūsu ekstremitātes audzēja šūnas pakļaut ļoti augstas koncentrācijas Beromun un melfalāna iedarbībai, pastiprinot to pretvēža darbību, bez atlikuma nonākšanas organismā, kur tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Parasti Jums neievadīs otru *ILP* ar Beromun . Ja tas tiks darīts, tad vismaz sešas nedēļas pēc pirmās *ILP*.

Ja esat lietojis Beromun vairāk nekā noteikts

Tā kā Beromun vienmēr ievada pieredzējis un kvalificēts stacionāra ārsts, netīša pārdozēšana ir gandrīz neiespējama. Tomēr, ja tā notiek, ārsts nekavējoties atskalos bojāto ekstremitāti, lai izvadītu Beromun, un *ILP* tiks pārtraukta. Ja pastāv nopietnu blakusparādību risks, Jūsu ārsts Jūs nekavējoties pārvedīs uz intensīvās terapijas nodaļu, lai rūpīgi Jūs novērotu un sāktu atbilstošu ārstēšanu.

Ja notikusi nozīmīga sistēmiska Beromun noplūde

Ja vairāk par 10 % Beromun devas nonāk Jūsu organisma nozīmīgās vietās, Jūsu ārsts veiks līdzīgus pasākumus kā pārdozēšanas gadījumā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības var izraisīt Beromun, melfalāns, *ILP* veikšana vai šo faktoru kombinācija. Dažas blakusparādības var būt nopietnas, īpaši, ja Beromun sasniedz citas organisma daļas (notiek sistēmiska noplūde). Apmēram 2 % gadījumu Beromun var izraisīt audu bojājumu slimajā rokā vai kājā, kas ir tik smags, ka nepieciešama amputācija. Ja būs kādu nopietnu blakusparādību risks, ārsts Jūs nekavējoties pārvedīs uz intensīvās terapijas nodaļu, lai Jūs rūpīgi novērotu un sāktu piemērotu ārstēšanu.

Šo zāļu lietošanas laikā tika novērotas šādas blakusparādības (sagrupētas to rašanās iespējamības secībā).

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sirdsdarbības traucējumi (aritmija)
- slikta dūša, vemšana
- aknu bojājums
- pūslīši uz ādas
- drudzis (parasti viegls vai mērens), drebuļi
- sāpes skartajā rokā vai kājā
- nogurums (nespēks)

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas
- lokālas brūču infekcijas
- noteiktu baltās rindas šūnu un trombocītu skaita samazināšanās
- paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas
- nervu bojājumi
- apziņas traucējumi
- galvassāpes
- sirdsdarbības traucējumi, kas var izraisīt elpas trūkumu vai potīšu tūsku
- asins trombu veidošanās (tromboze) skartās rokas vai kājas artērijā vai vēnā
- zems asinsspiediens, šoks
- smagi elpošanas traucējumi
- aizcietējums, caureja
- skartās rokas vai kājas ādas nekroze (ādas šūnu bojāeja)
- potīšu, pēdu vai pirkstu tūska, ko izraisa šķidrums uzkrāšanās skartajā rokā vai kājā
- “saspieduma sindroms” jeb stāvoklis, kas raksturīgs ar sāpēm, tūsku un neiroloģiskiem simptomiem, kā arī skartās rokas vai kājas muskuļu bojājumiem
- muskuļu sāpes

- olbaltumvielas urīnā
- nakts svīšana
- audu nekroze (audu šūnu bojāeja) skartajā rokā vai kājā, kas ir tik smaga, ka nepieciešama amputācija

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins saindēšanās (sepsē)
- šķidruma uzkrāšanās plaušās
- sāpes vēderā
- kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts)
- pārejošs skartās rokas vai kājas nagu zudums
- nieru mazspēja
- asinsanalīžu rezultāti, kas liecina par nieru darbības pārmaiņām
- ekstremitāšu asinsvadu, kas piegādā asinis no sirds, sašaurināšanās vai slēgšanās

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Beromun

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc Derīgs līdz/EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Pēc sagatavošanas šķīdums jālieto nekavējoties.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Beromun satur

- Aktīvā viela ir tazonermins (*tasonerminum*). Viens flakons satur 1 mg tazonermina. Viena Beromun pulvera flakona saturs jā sagatavo ar 5,3 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas (palīgviela(-s)) ir nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrija fosfāta dodekahidrāts un cilvēka seruma albumīns.

Beromun ārējais izskats un iepakojums

Beromun ir balts vai gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai (pulveris infūzijām) stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, kas aizvākots ar noņemamu alumīnija vāciņu.

Vienā iepakojumā ir 4 flakoni ar pulveri.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luksemburga

Luksemburgas Lielhercogiste

Ražotājs

Eumédica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburga
Luksemburgas Lielhercogiste
Tel : +352 27403070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.