

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Beromun 1 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1 mg tasonermiinia\*, vastaten 3,0-6,0 x 10<sup>7</sup> IU:ta (kansainvälistä yksikköä).

\*tuumorinekroositekijä alfa-1a (TNF $\alpha$ -1a), joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-teknologialla *E. coli*:ssa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen injektiopullo sisältää 20,12 mg (0,87 mmol) natriumia. Natriumin määrä liuksessa, joka on saatettu käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 0,9-prosenttista fysiologista natriumkloridiliuosta, on 37,82 mg (1,64 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten (infuusiokuiva-aine).

Jauhe on valkoinen tai melkein valkoinen.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Beromun on tarkoitettu aikuisille ennen kasvaimen kirurgista poistoa estämään tai viivästyttämään raajan amputaatiota. Lisäksi valmistetta käytetään palliatiivisessa tarkoituksessa, kun raajan pehmytkudossarkoomaa ei voida poistaa kirurgisesti, yhdistelmähoitona melfalaanin kanssa käyttäen lievästi hypertermistä isoletua raajaperfuusiota (isolated limb perfusion).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tämä hoito pitää keskittää ILP-menetelmän ja raajan sarkooman hoitoon perehtyneiden kirurgisten keskusten erikoisyksikköihin, joissa on tehohoitovalmius, ja joissa on hoidon aikana mahdollisuus jatkuvasti seurata lääkevalmisteen vuotoa systeemiseen verenkiertoon.

#### Annostus

*Beromun:*

Yläraaja: 3 mg annettuna ILP-hoitona.

Alaraaja: 4 mg annettuna ILP-hoitona.

*Melfalaani:*

Melfalaanin annos lasketaan Wieberdinkin litra-volyymi-menetelmän (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.) mukaan. Maksimiannos on 150 mg.

Yläraaja: 13 mg/l, perfusoitavan raajan tilavuuden mukaan.

Alaraaja: 10 mg/l, perfusoitavan raajan tilavuuden mukaan.

### *Pediatriset potilaat*

Beromun-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

#### *Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa*

Beromun-liuoksia valmistettaessa ja käsiteltäessä suositellaan käsineiden käyttöä. Jos Beromun-infuusiokuiva-ainetta tai käyttövalmistaa liuosta joutuu iholle tai limakalvoille, ne tulee pestä huolellisesti vedellä.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Beromun annetaan lievästi hypertermisenä ILP-hoitona. Perfuusiokierto (kiertopumppu, hapetin sisäänrakennetun säiliön kanssa, lämmönvaihdin, liitinletkut) valmistellaan ennen leikkausta ja huuhdotaan 700 - 800 ml:lla perfusaattia, jonka hematokriitti on 0,25-0,30.

Perfuusiotaso tulee valita siten, että se sulkee sisäänsä sairaan kudoksen (ulompi a. iliaca, a. femoralis communis, a. femoralis profunda, a. poplitea, a. axillaris ja a. brachialis ovat suositeltavia reittejä) ja katetrit. Raajan jäähtyminen estetään lämpöhuovalla ja raajan lämpötilaa seurataan jatkuvasti lämpöantureilla, jotka pannaan ihonalaiskudokseen ja lihakseen. Käsi ja jalkaterä, jos ne ovat terveet, on suojattava Esmarch- (puristus-)siteellä. Kiristysside pannaan raajan tyvipuolelle.

Kun raaja on yhdistetty isolaatiokiertoon, virtausnopeus säädetään tasolle 35 - 40 ml/l raajan tilavuutta kohti litroina/minuutti, ja vuotoa raajasta systeemiseen verenkiertoon seurataan radioaktiivista merkkiainetta käyttäen (ks. kohta 4.4). Virtausnopeuden ja kiristyssiteen säätöä voidaan tarvita, jotta voidaan varmistaa että vuoto perfuusiokierrosta systeemiseen verenkiertoon on stabiili (systeeminen radioaktiivisuuden taso on vakaa) eikä ylitä 10 %:a. Beromun-valmistetta annetaan vain, jos vuotoa on alle 10 %.

Kun raajan distaalisen ihonalaiskudoksen lämpötila on >38 °C (mutta ei yli 39 °C) ja perfusaatin pH on 7,2-7,35, Beromun annetaan boluksena kierron valtimoletkuun. Kun perfuusio on jatkunut 30 minuuttia pelkällä Beromun-valmisteella, melfalaani lisätään boluksena kierron säiliöön tai hitaasti kierron valtimoletkuun. Lämpötila nostetaan sitten >39 °C:een (mutta ei yli 40 °C:een) kahdessa eri mittauskohdassa tuumorin alueella. Melfalaania sisältävän perfuusion keston tulee olla 60 minuuttia. Perfuusion kokonaiskestoksi tulee täten 90 minuuttia.

Perfuusion lopussa perfusaatti kerätään säiliöön ja huuhteluneste lisätään samanaikaisesti kiertoon ja sitä kierrätetään samalla virtausnopeudella, 35 - 40 ml/l raajan tilavuutta kohti litroina/minuutti. Huuhtelua jatketaan kunnes perfusaatin väri on kirkas, vaaleanpunainen, läpinäkyvä (ks. kohta 4.4).

Jäljelle jääneen kasvaimen kirurginen poisto tulee tehdä kun se on mahdollista. Tarvittaessa voidaan harkita ILP-hoidon uusimista 6-8 viikon kuluttua ensimmäisen ILP:n jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Beromun-valmisteen vasta-aiheet ILP-hoidossa, toimenpiteen osioihin jaettuna, ovat seuraavat:

#### Beromun-valmisteen vasta-aiheet:

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Merkittävä kardiovaskulaarinen sairaus, kuten esim. sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II, III tai IV), vaikea angina pectoris, sydämen rytmihäiriöt, kolmen kuukauden sisällä ennen hoitoa sairastettu sydäninfarkti, laskimotukos, ääreisverenkierron valtimotukossairaus, äskettäin sairastettu keuhkoembolia.

Vaikea keuhkojen vajaatoiminta.

Äskettäin sairastettu tai aktiivinen ulkustauti.

Vaikea askites.

Merkitsevä hematologinen häiriö, esim. leukosyytit  $<2,5 \times 10^9/l$ , hemoglobiini  $<90 \text{ g/l}$ , trombosyytit  $<60 \times 10^9/l$ , verenvuototaipumus tai aktiivinen hyytymishäiriö.

Merkitsevä munuaisten toiminnanvajausta, esim. nefrootinen oireyhtymä, seerumin kreatiniini  $>150 \mu\text{mol/l}$  tai kreatiniinipuhdistuma  $<50 \text{ ml/min}$ .

Merkitsevä maksan toimintahäiriö, esim. ASAT, ALAT tai alkalinen fosfataasi  $>2 \times$  normaaliarvon yläraja tai bilirubiiniarvo  $>1,25 \times$  normaaliarvon yläraja.

Hyperkalsemia  $>1,2 \text{ mg/l}$  ( $2,99 \text{ mmol/l}$ ).

Kun vasopressorien käyttö on vasta-aiheista.

Kun antikoagulanttien käyttö on vasta-aiheista.

Samanaikainen kardiotoksisten aineiden (esim. antrasykliinien) käyttö.

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

#### Vasta-aiheet melfalaanille:

Ks. melfalaanin valmisteyhtenveto.

#### ILP-toimenpiteen vasta-aiheet:

Vaikea askites.

Vaikea raajan lymfedeema.

Kun vasopressorien käyttö on vasta-aiheista.

Kun antikoagulanttien käyttö on vasta-aiheista.

Kun radioaktiivisen merkkiaineen käyttö on vasta-aiheista.

Kun raajan hypertermia on vasta-aiheinen.

Potilaat, joilla verenvirtaus kasvaimen distaaliosalla puolella olevaan raajanosaan on riippuvainen kasvaimen liittyvistä verisuonista. Tämä voidaan selvittää angiografialla.

Raskaus ja imetys.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

ILP-hoito pitää keskittää ILP-menetelmään ja raajan sarkooman hoitoon perehtyneiden kirurgisten keskusten erikoisyksiköihin, joissa on tehohoitovalmius ja joissa on mahdollisuus seurata lääkevalmisteen vuotoa systeemiseen verenkiertoon. Beromun-valmistetta ei saa antaa systeemisesti.

Tutustu melfalaanin valmisteyhteenveetoon ennen ILP-toimenpiteen aloittamista.

Yleisanestesian induktio ja sitä seuraava hengityslaitteeseen kytkeminen tehdään vakiomenetelmillä. On tärkeää säilyttää anestesian syvyys vakaana systeemisen verenpaineen suurten heilahtelujen estämiseksi, koska suuret heilahtelut voivat vaikuttaa vuotoon systeemisen verenkierron ja perfuusiokierron välillä.

ILP-hoidon aikana suositellaan keskuslaskimopaineen ja valtimopaineen monitorointia. Lisäksi verenpainetta, virtsaneritystä ja EKG:tä tulee monitoroida jatkuvasti 24 - 48 tuntia ILP-hoidon jälkeen, tai tarvittaessa pidempään. Swan-Ganz-katetria voidaan harkita käytettäväksi keuhkovaltimopaineen ja keuhkovaltimokiilapaineen tarkkailussa ILP-hoidon ja postoperatiivisen vaiheen aikana.

Kuumeen, vilunväristysten ja muiden Beromun-valmisteen antoon liittyvien influenssatyyppisten oireiden ehkäisyyn ja hoitoon voidaan potilaalle antaa ennen ILP-hoitoa parasetamolia (oraalisesti tai rektaalisesti) tai jotain muuta antipyreettistä analgeettia.

Sokin estämiseksi potilaiden tulee aina olla maksimaalisesti nesteytettyjä ennen perfuusiotoimenpidettä, sen aikana ja sen jälkeen. Näin voidaan varmistaa optimaaliset hemodynaamiset olosuhteet ja runsas virtsaneritys erityisesti perfuusion jälkeen, jotta jäljelle jäänyt tasonermiini poistuu nopeasti. Lisäksi käsillä pitää olla elvytysnesteitä (kristalloidi- ja kolloidiliuoksia) nestekorvaukseen siltä varalta, että verenpaine laskee merkitsevästi. Kolloideja ja hydroksietyylitärkkelysnesteitä suositellaan, koska ne todennäköisesti vuotavat vähemmän verisuonijärjestelmästä ulos. Lisäksi, kun kliininen tilanne vaatii, voidaan ILP-toimenpiteen aikana samoin kuin postoperatiivisessa vaiheessa harkita vasopressorin, esim. dopamiinin, antoa. Jos ennen ILP:n päättymistä kehittyy vaikea sokki, raajan perfuusio keskeytetään ja potilaalle annetaan asianmukainen hoito.

Jotta systeemiseen verenkiertoon tapahtuvan perfuusiovuodon riski olisi mahdollisimman vähäinen, perfuusionopeuden tulee olla enintään 40 ml/l raajan tilavuutta kohti litroina/min. Mahdollista vuotoa systeemiseen verenkiertoon tulee tarkkailla jatkuvasti perfuusiokiertoon injisoidun, radioaktiivisesti merkityn albumiinin tai punasolujen avulla. Virtausnopeuden ja kiristysasteen säätöä saatetaan tarvita varmistamaan, että vuoto on stabiili (systeeminen radioaktiivisuuden taso on vakaa) eikä ylitä 10 %:a. Perfuusio tulee lopettaa, jos kumulatiivinen vuoto systeemiseen verenkiertoon on yli 10 %. Tällaisissa tapauksissa verisuonisto tulee huuhdella käyttäen vähintään 2 litraa dekstraani 70 infuusionestettä tai vastaavaa huuhtelunestettä.

Verisuonisto tulee huuhdella aina ILP-hoidon jälkeen joko käyttämällä dekstraani 70 infuusionestettä tai vastaavaa huuhtelunestettä. Huuhtelunestettä tulee käyttää alaraajaperfuusion jälkeen 3-6 litraa ja yläraajaperfuusion jälkeen 1-2 litraa. Arteria poplitea ja arteria brachialis -perfuusioiden jälkeen ei yleensä tarvita yli 1 litraa huuhtelunestettä. Huuhtelua tulee jatkaa niin kauan kunnes laskimon ulosvirtaus on kirkas (vaaleanpunainen, läpinäkyvä).

Hoidon aikana tulee varmistaa, että ajanjaksot, jolloin raajan hapensaanti on keskeytynyt, ovat mahdollisimman lyhyitä (enintään 20 min).

Jäljelle jääneen kasvaimen kirurginen poisto tulee tehdä kun se on mahdollista. Tarvittaessa voidaan harkita ILP-hoidon uusimista 6-8 viikon kuluttua ensimmäisen ILP:n jälkeen.

Jos tarvitaan toinen ILP-toimenpide, lääkärin on otettava huomioon aikaisemmassa ILP:ssa ilmennyt merkkiaineen vuoto nopeus.

Tasonermiinin maksimaalinen siedetty annos (MTD) ILP-toimenpiteessä on 4 mg, eli 10 kertaa systeeminen MTD. Tästä seuraa, että aina kun tapahtuu merkittävä tasonermiinvuoto systeemiseen verenkiertoon, vaikeita haittavaikutuksia on odotettavissa. Muita TNF $\alpha$ -valmisteita on annettu

enimmillään 6 mg:n annoksina ILP-toimenpiteessä, mutta tämä annos todettiin sopimattomaksi paikallisen ja alueellisen toksisuuden vuoksi.

Kardiotoksisten aineiden (esim. antrasykliinien) samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska on mahdollista, että tasonermiini voi lisätä sydäntoksisuutta, kuten prekliinisissä 13 viikon toksisuustutkimuksissa on todettu. Todennäköisesti verenpaineen laskua aiheuttavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä Beromun-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

ILP:n ja sitä välittömästi seuraavan postoperatiivisen vaiheen aikana tehdään tavanmukaisesti useita erilaisia hoitotoimenpiteitä, joihin kuuluu tavallisten anesteettien, analgeettien, antipyreettien, iv-liuosten, antikoagulanttien ja verisuonia supistavien lääkeaineiden käyttö. Ei ole näyttöä siitä, että nämä aineet häiritisivät tasonermiinin farmakodynaamisia vaikutuksia. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tähän mennessä havaittu, mutta varovaisuutta tulee noudattaa niitä käytettäessä (ks. kohta 4.5).

Jos ilmaantuu systeemisiä toksisuusoireita kuten kuumetta, sydämen rytmihäiriöitä, sokkia/verenpaineen laskua, aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS), annetaan yleistä tukihoitoa ja potilas siirretään heti teho-osasto- ja hoitoon. Volyymien lisääjiä ja vasopressoreita suositellaan. Jos ARDS kehittyy, hengityksen avustaminen voi olla tarpeen. Munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti. Hematologiset häiriöt, erityisesti leukopenia, trombosytopenia ja hyytymishäiriöt, ovat mahdollisia.

Yksittäisillä Beromun-valmisteella hoidetuilla potilailla on havaittu lihasaitio-oireyhtymää (compartment-syndrooma), jolle on tunnusomaista kipu, turvotus ja neurologiset oireet sekä lihasvaurio perfusoidussa raajassa. Sen vuoksi potilaita tulee seurata ensimmäiset kolme päivää ILP-toimenpiteen jälkeen. Jos lihasaitio-oireyhtymä diagnosoidaan kliinisesti, seuraavaa hoitoa tulisi harkita:

- Ko. raajan kaikkien lihasaitioiden faskiotomia
- Tehostettu diureesi ja virtsan alkalisointi, jos lihasvaurioon liittyy kohonneet plasman ja virtsan myoglobiiniarvot.

Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste sisältää enintään 151,27 mg (6,58 mmol) natriumia suositeltua annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Tämän lääkevalmisteen pakkaus sisältää lateksikumia. Saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Beromun-valmistetta on käytetty samanaikaisesti gammainterferonin kanssa ILP:ssä, mutta tämän yhdistelmän lisähyötyä ei ole osoitettu. Gammainterferonin lisääminen tasonermiininperifusaattiin ei näytä aiheuttavan merkittävää endogeenisen tasonermiinin eikä muiden inflammatoristen sytokiinien tuotannon lisääntymistä kuten on vaikeissa traumaissa. Kliiniset tiedot osoittavat kuitenkin, että haittavaikutukset lisääntyvät, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti tasonermiinia ja gammainterferonia.

Kardiotoksisten aineiden (esim. antrasykliinien) samanaikaista käyttöä tulee välttää, koska on mahdollista, että tasonermiini voi lisätä sydäntoksisuutta, kuten prekliinisissä 13 viikon toksisuustutkimuksissa on todettu (ks. kohta 4.4).

ILP:n ja sitä välittömästi seuraavan postoperatiivisen vaiheen aikana tehdään tavanmukaisesti useita erilaisia hoitotoimenpiteitä, joihin kuuluu tavallisten anesteettien, analgeettien, antipyreettien, iv-liuosten, antikoagulanttien ja verisuonia supistavien lääkeaineiden käyttö. Ei ole näyttöä siitä, että nämä aineet häiritisivät tasonermiinin farmakodynaamisia vaikutuksia. Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tähän mennessä havaittu, mutta varovaisuutta tulee noudattaa niitä käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Todennäköisesti merkittävää verenpaineen laskua aiheuttavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä Beromun-valmisteen kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Melfalaanin yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa: ks. melfalaanin valmisteyhteenvedo.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tasonerminin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen, alkion kehitykseen tai postnataalista kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Beromun-valmiste on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tasonermiini ihmisen rintamaitoon. Koska lapsen kohdistuvia riskejä ei tunneta, imetys on vasta-aiheista 7 päivän ajan ILP-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen mahdollisesta vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### *Turvallisuusprofiilin yhteenvedo*

Haittavaikutuksia voi ilmetä Beromun-valmisteen, melfalaanin tai ILP-hoidon ja siihen liittyvien toimenpiteiden tai näiden tekijöiden yhdistelmän vuoksi.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuume, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, rytmihäiriö, vilunväristykset, kipu, haavainfektio ja ihoreaktio. Haittavaikutukset ovat joko paikallisia, koskien ILP-hoidettua raajaa, tai ne voivat olla systeemisiä. Systeemisiin haittavaikutuksiin kuuluu lievät yleisoireet sekä toksiset vaikutukset eri elinjärjestelmiin.

##### *Haittavaikutustaulukko*

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti :

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

##### Infektiot

Yleinen: Infektio, haavainfektio

Melko harvinainen: Sepsis

##### Veri ja imukudos

Yleinen: Leukopenia, trombosytopenia

##### Immuunijärjestelmä

Yleinen: Yliherkkyysoireet

##### Hermosto

Yleinen: Hermovaurio, perifeerinen neurotoksisuus, tajunnan tilan muutos, päänsärky

## Sydän

Hyvin yleinen: Rytmihäiriö  
Yleinen: Sydämen vajaatoiminta

## Verisuonisto

Yleinen: Laskimotukos, valtimotukos, sokki, hypotensio  
Melko harvinainen: Ääreisvaltimotauti

## Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä  
Melko harvinainen: Keuhkoedeema

## Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: Pahoinvointi, oksentelu  
Yleinen: Ripuli, ummetus  
Melko harvinainen: Ylävatsakipu, eroosiivinen gastriitti

## Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: Maksatoksisuus

## Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen: Ihoreaktio  
Yleinen: Ihonekroosi, perifeerinen turvotus  
Melko harvinainen: Kynsien irtoaminen

## Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: Lihasaitio-oireyhtymä, lihassärky

## Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: Proteinuria  
Melko harvinainen: Akuutti munuaisten vajaatoiminta

## Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Kuume, vilunväristykset, kipu, väsymys  
Yleinen: Yöhikoilu

## Tutkimukset

Melko harvinainen: Veren kreatiniinipitoisuuden nousu

## Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet

Yleinen: Raajan kuolio, joka voi olla vakava ja johtaa amputaatioon

## *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

Raajojen kuolio ja lihasaitio-oireyhtymä saattavat olla niin vakavia, että ne johtavat amputaatioon.

Myöhään alkanutta alaraajojen ääreisvaltimotautia (PAOD) on raportoitu potilailla useiden vuosien kuluttua ILP-hoidosta, etenkin potilailla, joilla on todettu olleen kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tai jotka ovat saaneet lisäksi sädehoitoa kyseiseen raajaan.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa ILP tulee lopettaa välittömästi ja huuhdella raajan verisuonisto käyttäen vähintään 2 litraa dekstraani 70 infuusionestettä tai muuta samankaltaista huuhtelunestettä (ks. myös kohta 4.4.).

Jos potilaalle ilmaantuu merkkejä systeemisestä toksisuudesta kuten kuume, sydämen rytmihäiriöt, sokki/hypotensio, aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), annetaan yleistä tukihoitoa ja potilas siirretään heti teho-osastovalvontaan. Potilaalle suositellaan annettavaksi plasmatilavuuden lisääjiä ja vasopressoreita sekä hengitystukea, jos hänelle kehittyy ARDS. Munuaisten ja maksan toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti. Hematologisia oireita, erityisesti leukopeniaa, trombosytopeniaa ja hyytymishäiriöitä saattaa esiintyä.

Tasonerminille ei ole olemassa spesifistä antidoottia. Hoitoa anti-TNF $\alpha$ -vasta-aineilla ei suositella.

Melfalaanin yliannostus: ks. melfalaanin valmisteyhteenveto.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muutimmunostimulantit, ATC-koodi: L03AX11

#### Vaikutusmekanismi

Antituumorivaikutus *in vivo* perustuu todennäköisesti sekä suoriin että epäsuoriin vaikutuksiin.

*Kasvainsolujen proliferaation suora esto*: Tasonermiini vaikuttaa *in vitro* sytotoksisesti tai sytostaattisesti histogeneettisesti monissa erilaisissa kasvainsolulinjoissa.

*Kasvaimen verisuonistoon kohdistuvat suorat vaikutukset*: Tasonermiini vaikuttaa endoteelisolujen morfologiaan ja vähentää niiden proliferaatiota sekä muuttaa spesifisten solun pintaproteiinien ja sekretoristen proteiinien (adheesiomolekyylit ja hyytymistä säätelevät proteiinit, interleukiinit sekä hematopoieettiset kasvutekijät) ekspressiota. Näiden muutosten seurauksena kehittyy prokoagulaatiivinen tila, joka aiheuttaa mikrovaskulaarisen tromboosin. Tämän lisäksi leukosyyttien adhesiivisuus ja ekstravasatio lisääntyvät, minkä seurauksena lymfosyytit, monosyytit ja granulosityytit tunkeutuvat kasvaimen. Syytä erilaiseen herkkyyteen kasvaimen verisuonistossa (suuri) ja normaalissa verisuonistossa (pieni) ei toistaiseksi tunneta.

*Epäsuora ja suora immunomodulaatio*: Tasonermiini vaikuttaa voimakkaasti immuunijärjestelmän soluihin. Aktivoitujen B- ja T-lymfosyyttien proliferaatio, sytotoksisten T-solujen ja immunoglobuliinia erittävien solujen tuotanto lisääntyy, monosyytit/makrofagit aktivoituvat tappamaan kasvainsoluja sekä granulosityttien fagosytoiva aktiivisuus, respiratorinen purkaus, degranulaatio ja adheesio endoteeliin voimistuvat. Näiden suorien vaikutusten lisäksi tasonermiini muuttaa immuunivastetta indusoimalla sytokiinien sekä pienimolekyylisten välittäjäaineiden (prostaglandiinit, verihiutaleita aktivoiva tekijä) tuottoa. Useiden eri havaintojen mukaan näillä immunomodulaattorivaikutuksilla on merkitystä kasvaimen kohdistuvan vaikutuksen kannalta; esim. eläimillä, joilla on immuunipuutos, tasonermiinin vaikutus on huomattavasti vähäisempi. Eläimille, jotka tasonermiinihoidon jälkeen hylkivät kokeellisia kasvaimia, saattaa lisäksi kehittyä spesifinen immunitetti sen kasvaintyyppin soluja vastaan.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tasonermiinin on osoitettu olevan tehokas perinteisissä tuumorinekroositekijämalleissa ja aiheuttavan kasvainkyhmyjen hemorragista nekroosia hiiren syngeneisissä ja ihmisen ksenogeneisissä kasvainmalleissa paikallisen tai systeemisen injektion jälkeen. Tasonermiinin systeemistä antoa

rajoittavat sen toksiset vaikutukset. Prekliinisten tutkimusten perusteella arvioitu tehokas annos on huomattavasti suurempi kuin suurin ihmisen sietämä annos.

### Kliininen teho

Beromun-valmisteen paikallinen alueellinen annostelu yhdessä melfalaanin kanssa on osoittautunut erittäin tehokkaaksi raajojen pehmytkudossarkoomien hoidossa. Hoito on kuitenkin nimenomaan paikallista alueellista hoitoa eikä sen odoteta vaikuttavan eloonjäämiseen. Tapaus-verrokkieloonjäämisanalyysi Beromun- ja melfalaani-ILP-hoidetuilla potilailla verrattuna historialliseen kontrolliin ei onnistunut osoittamaan eroa eloonjäämisessä ( $p=0,5$ ).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Systeeminen farmakokinetiikka

Tiedot tasonerminin systeemisestä farmakokinetiikasta ovat niukat. Annoksesta riippuvuutta on havaittu, mikä ilmenee puhdistuman vähenemisenä ja puoliintumisajan pitenemisenä annoksen noustessa. Lopullinen puoliintumisaika suurimmalla siedetyllä laskimoannoksella ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) oli 15-30 minuuttia.

### Farmakokinetiikka ILP:ssä

ILP sallii suuren tasonerminiannoksen antamisen ja tasonerminipitoisuus raajan perfuusiokierrossa pysyy suhteellisen vakaana. Yhteensä 51 ILP-potilaan tiedot osoittivat, että tasonerminin maksimipitoisuus perfuusiokierrossa saavutetaan 30 minuutissa ILP:n aloittamisesta ja pitoisuus vaihtelee 3 000 ja 4 000 ng/ml välillä. Alle 2 %:n vuodossa systeemiseen verenkiertoon (38 potilaalla 51:stä) suurin systeemisen verenkierron tasonerminipitoisuus saavutettiin 5 minuutin kuluttua ILP:n aloittamisesta ja se on noin 200 kertaa pienempi kuin perfuusiokierrossa. Silloin kun systeeminen vuoto ylitti 2 % (13 potilaalla 51:stä), suurin systeeminen tasonerminipitoisuus oli edelleen vähintään kymmenen kertaa pienempi kuin perfuusiokierrossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tasonerminin toksikologisia vaikutuksia on tutkittu hiirillä, rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa. Pääasialliset haittavaikutukset, joita havaittiin tasonerminin toistuvan annon jälkeen, olivat hematologiset ja verenkiertomuutokset, hyvinvoinnin ja painonnousun väheneminen sekä maksan ja munuaisten toiminnan muutokset. Hematologisia muutoksia olivat anemia, hematokriitin nousu, leukosyyttien ja trombosyyttien määrän nousu tai lasku eläinlajista ja hoidon kestosta riippuen. Verenkiertomuutoksiin kuului verenpaineen lasku ja joissakin tutkimuksissa sydämen sykkeen nopeutuminen ja kontraktiliteetin väheneminen. Maksan synteesikyky oli alentunut, mikä ilmeni maksaentsyymien nousuna. Munuaisten toiminnan muutoksiin kuului veden ja natriumin erityksen lisääntyminen ja urean ja kreatiniinin nousu. Lukuun ottamatta  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  annosta apinoille 7 päivän ajan, prekliinisissä tutkimuksissa ei pystytty määrittämään NOTEL-arvoa (No Observed Toxic Effect Level). Muutokset, joita havaittiin alhaisella annostasolla 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa, voidaan luokitella vähäisiksi ja täysin korjaantuviksi.

Tasonermini ei läpäise normaalia veri-aivoestettä merkittävässä määrin hiirellä. Rhesus-apinalla kokovartalon autoradiografiassa radioaktiivisesti merkityllä tasonerminilla ei saatu osoitettua mitään spesifiä jakautumismallia. Tasonermini ei läpäissyt istukkaa eikä pääse nekroottiseen kasvaimen. Rhesus-apinalla tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa laskimoon injektiona annetulla tasonerminilla todettiin epäspesifi, saturoitumaton erityys glomerulussuodatuksen kautta munuaisissa. Toinen spesifi ja saturoituva eliminaatiomekanismi tasonerminireseptorien välityksellä näyttää todennäköiseltä.

Merkkejä mutageenisista vaikutuksista ei ole todettu *in vivo* eikä *in vitro*. Reproduktio- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska niiden on katsottu olevan tarpeettomia Beromun-valmisteen käyttötarkoitusta (pehmytkudossarkooman hoito ILP-menettelmää käyttäen) huomioon ottaen.

Jotta voitaisiin kattaa Beromun-valmisteele aiottu kliininen käyttö, tehtiin ILP-tutkimuksia terveiden rottien takajaloissa käyttäen annoksia, joilla saatiin sama tasonerminipitoisuus kuin kliinisessä tilanteessa ihmisellä. Suuremmilla annoksilla havaittua iskeemisten vaikutusten lievää pahentumista lukuun ottamatta ihon, lihasten, luiden, hermojen ja verisuonten tavanmukaiset histologiset tutkimukset eivät osoittaneet eroa tasonerminiryhmän ja vertailuryhmän rottien välillä. Tasonerminilla ei havaittu olevan myöhäisiä haitallisia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti  
Ihmisen seerumin albumiini.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ILP-hoidossa ei tunneta yhteensopimattomuutta muiden perfuusiossa käytettävien aineiden, hypertermian, membraanihapettimien tai silikoniletkujen kanssa. Useiden ILP-hoitojen yhteydessä otetut perfusaattinäytteet osoittivat, että tasonerminin pitoisuus pysyi muuttumattomana (ELISA-määritys) aina 100 minuuttiin asti perfuusion aloittamisesta.

Yhteensopimattomuus melfalaamin kanssa: ks. melfalaanin valmisteyhteenvedo.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

*Käyttövalmis liuos:*

Käyttövalmiin liuoksen kemialliset ja fysikaaliset säilyvyystutkimukset on tehty enimmillään 48 tunnin aikana 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikainen säilytys ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla ja aika ei yleensä ole yli 24 tuntia +2 - +8 °C:ssa ellei käyttöönvalmistus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

*Kuiva-aineinjektiopullo*

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimikmitulppa ja joka on suljettu alumiinisella nostokorkilla (flip-off cap).

Yhdessä pakkauksessa on 4 injektiopulloa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

### Käyttövalmiiksi saattaminen

Yhden Beromun-kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon sisältö saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 5,3 ml steriiliä 0,9 -prosenttista natriumkloridiliuosta injektiota varten. Homogeeninen liuos saadaan ravistamalla pulloa kevyesti. Käyttövalmiiksi tehty liuos tulee tarkastaa ennen antoa visuaalisesti, ettei se sisällä liukenemattomia hiukkasia. Liuos on kirkas, vaalean keltainen neste.

Valmiste ei sisällä säilytysainetta ja on näin ollen tarkoitettu kertakäyttöön. Avatun injektiopullon sisältö tulee normaalisti käyttää heti liuotuksen jälkeen (ks. kohta 6.3). Annosteluohjeet ks. kohta 4.2.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburg  
Luxemburgin suurherttuakunta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/99/097/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.4.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.4.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Kööpenhamina  
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Eumetica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgia

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Beromun 1 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
tasonermiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Injektiopullo sisältää 1 mg tasonermiinia, vastaten 3,0-6,0 x 10<sup>7</sup> IU:ta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidodekahydraatti, ihmisen seerumin albumiini.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

4 injektiopulloa infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Annetaan ILP-menetelmällä  
Valtimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Kertakäyttöön. Valmis infuusioneste on käytettävä välittömästi.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburg  
Luxemburgin suurherttuakunta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/99/097/001

**13. ERÄNUMERO**

Batch

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]  
SN: {numero} [sarjanumero]  
NN: {numero}[lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
BEROMUN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Beromun 1 mg infuusiokuiva-aine

tasonermiini

Valtimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Batch

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 mg

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Beromun 1 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten tasonermiini**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Beromun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Beromun-valmistetta
3. Miten Beromun käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Beromun-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Beromun on ja mihin sitä käytetään**

Beromun sisältää vaikuttavana aineena tasonermiinia (tuumorinekroositekijä alfa-1a), joka on valmistettu yhdistelmä-DNA-teknologialla. Se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä immunostimulantit, jotka auttavat elimistön immuunijärjestelmää taistelemaan syöpäsoluja vastaan.

Beromun-valmistetta käytetään yhdessä melfalaania sisältävän lääkkeen kanssa käden ja jalan pehmeäkudossarkooman hoitoon. Hoito on tarkoitettu pienentämään kasvaimen kokoa, jotta sen poisto kirurgisesti olisi helpompaa tai jotta sen aiheuttama vakava vaurio ympäröivälle terveelle kudokselle voitaisiin välttää ja siten viivyttää tai mahdollisesti jopa välttää käden tai jalan amputaatio.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Beromun-valmistetta**

**Älä käytä Beromun-valmistetta:**

- jos olet allerginen tasonermiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on huomattavia sydänvaivoja
- jos sinulla on vaikea keuhkosairaus
- jos sinulla on tai on äskettäin ollut mahahaava
- jos verisolujesi määrä on liian alhainen tai sinulla on verenvuoto-ongelmia
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksa- tai munuaissairaus
- jos et voi käyttää verisuonia supistavia lääkkeitä (käytetään nostamaan alhaista verenpainetta), veren hyytymistä estäviä lääkkeitä (käytetään estämään veritulppia) tai radioaktiivisia merkkiaineita
- jos käytät myös lääkkeitä, jotka vahingoittavat sydänlihasta
- jos veresi kalsiumpitoisuus on kohonnut
- jos sinulla on infektioauti, johon antibiootit eivät tehoa
- jos sinulla on paikallisesta nesteestä kertymisestä johtuva vaikea turvotus hoidettavassa kädessä tai jalassa tai vaikeaa nesteestä kertymistä vatsan alueella
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta
- jos imetät, sinun on lopetettava imetys vähintään 7 päiväksi Beromun-valmisteen annon jälkeen

### **Varoitukset ja varotoimet**

Beromun-valmiste antaa sinulle lääkäri, joka on perehtynyt isoituun raajaperfuusioon (ILP). Tämä tekniikka takaa sen, että Beromun pysyy hoidettavassa raajassa. On tärkeää, ettei se kulkeudu muualle kehoon, koska tämä ns. *systeeminen vuoto* voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia kehon tärkeissä elimissä.

ILP:n aikana ja 7-10 päivän ajan sen jälkeen kun sinua hoidetaan sairaalassa, lääkärisi tarkkailee huolellisesti verenpainettasi, verenkiertoa ja haittavaikutuksia. Sinua hoidetaan mahdollisesti jonkin aikaa tehohoitoyksikössä heti ILP-hoidon jälkeen.

Ensimmäisten kolmen päivän aikana Beromun-valmisteannon jälkeen voi kehittyä lihasaitio-oireyhtymä (compartment-syndrooma). Tämän lihasvaurion oireita hoidetussa raajassa ovat kipu, turvotus ja neurologiset oireet (esim. tuntoharhat, halvaus), jotka kaikki tulee kertoa välittömästi hoitavalle lääkärille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Beromun**

Kerro lääkärille jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät lääkkeitä, jotka alentavat verenpainetta (kohonneen verenpaineen hoitoon).

ILP:tä varten sinulle annetaan myös lääkkeitä, jotka hillitsevät kipua, kuumetta, verenpainetta ja veren hyytymistä ja sinut nukutetaan.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Beromun-valmistetta, jos olet raskaana.  
Älä imetä ainakaan 7 päivään Beromun-hoidon jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei merkityksellinen.

### **Beromun sisältää natriumia**

Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste sisältää enintään 151,27 mg (6,58 mmol) natriumia suositeltua annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### **Pakkaus sisältää lateksikumia**

Tämän lääkevalmiste pakkauksessa sisältää lateksikumia, joka saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

## **3. Miten Beromun-valmistetta käytetään**

Beromun annetaan isoloidulla raajaperfuusiotekniikalla (ILP), yhdessä syöpälääke melfalaanin kanssa. Tämä tapahtuu sinun ollessa nukutettuna.

Hoidettavan raajan verenkierto pysäytetään kiristyssiteen avulla. Veri, joka hapetetaan sydän-keuhkokoneessa, johdetaan hoidettavaan raajaan suurimman valtimon katetrin kautta. Veri johdetaan ulos suurimman laskimon kautta. Beromun ja sen jälkeen melfalaani injektoidaan tähän kiertoan, hoidettava raaja altistuu Beromun-valmisteelle yhteensä 90 minuutin ajan.

Beromun-valmiste suositeltu annos riippuu hoidettavasta raajasta, yleensä 3 mg käteen ja 4 mg jalkaan. Beromun-jauhe täytyy liuottaa ennen käyttöä. Valmis liuos annetaan hoidettavan käden tai jalan valtimoon ILP:llä 30 minuutin aloitusjakson ajan.

Tämän jälkeen lisätään melfalaani ja ILP:tä jatketaan vielä 60 minuuttia.

Lopuksi raaja huuhdellaan lopun Beromun-valmiste ja melfalaanin poistamiseksi.

ILP mahdollistaa raajan kasvainsolujen altistumisen hyvin suurille Beromun- ja melfalaaniannoksille. Niiden kasvainta poistava vaikutus lisääntyy, mutta ne eivät kuitenkaan pääse muualle elimistöön, missä ne voisivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinulle ei tavallisesti anneta toista ILP:tä Beromun-valmisteella. Jos annetaan, tämä tehdään yleensä aikaisintaan kuusi viikkoa ensimmäisen ILP:n jälkeen.

#### **Jos käytät enemmän Beromun-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Koska Beromun-hoidon antaa aina kokenut ja asiantunteva sairaalalääkäri, valmisteen yliannostelu vahingossa on erittäin epätodennäköistä. Jos näin kuitenkin tapahtuu, hoidettavan raajan verisuonisto huuhdellaan välittömästi Beromun-valmisteen poistamiseksi ja ILP lopetetaan. Jos on olemassa vakavien haittavaikutusten riski, lääkärisi siirtää sinut välittömästi sairaalan tehohoitoyksikköön tarkkailtavaksi ja sopivan hoidon aloittamiseksi.

#### **Jos Beromun-valmistetta vuotaa merkittäviä määriä systeemiseen verenkiertoon**

Jos Beromun-annoksesta pääsee yli 10 % muualle elimistöön, lääkärisi ryhtyy samoihin toimenpiteisiin kuin yliannostuksen sattuessa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset voivat johtua Beromun-valmisteesta, melfalaanista, ILP-tekniikasta tai näiden osatekijöiden yhteisvaikutuksesta. Jotkut haittavaikutuksista voivat olla vakavia, erityisesti, jos Beromun-valmistetta pääsee muualle elimistöön (systeminen vuoto). Keskimäärin 2 %:ssa tapauksista Beromun voi aiheuttaa hoidettavassa raajassa kudonvaurion, joka on niin vakava, että johtaa amputaatioon. Jos on olemassa vakavien haittavaikutusten riski, lääkärisi siirtää sinut välittömästi sairaalan tehohoitoyksikköön tarkkailtavaksi ja sopivan hoidon aloittamiseksi.

Tämän lääkehoidon aikana havaittiin seuraavia haittavaikutuksia (ryhmitelty sen mukaan, kuinka todennäköisesti niitä ilmaantuu).

#### Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- sydämen rytmihäiriöt
- pahoinvointi, oksentelu
- maksavaurio
- ihon rakkulointi
- kuume (yleensä lievä tai kohtalainen), vilunväristykset
- kipu hoidetussa raajassa
- uupumus

#### Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- infektiot
- paikalliset haavainfektiot
- tiettyjen valkosolujen ja verihiutaleiden määrän aleneminen
- yliherkkyysoireet (allergiset reaktiot)
- hermovaurio
- tajunnan aleneminen
- päänsärky
- sydänongelmat, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta tai nilkkojen turvotusta
- verihyytymän muodostuminen hoidetun raajan valtimossa tai laskimossa (verisuonitukos)
- alhainen verenpaine, sokki
- vakavat hengitysvaikeudet

- ummetus, ripuli
- ihokuolio (ihosolujen kuolema) hoidetussa raajassa
- nilkkojen, jalkojen tai sormien turpoaminen, koska nestettä kertyy hoidettuun raajaan
- ”lihasaitio-oireyhtymä”, sairautentila, jolle on luonteenomaista kipu, turvotus ja neurologiset oireet, sekä lihasvaurio hoidetussa raajassa
- lihaskipu
- valkuaisen erittyminen virtsaan
- yöhikoilu
- kudosskuolio (kudossolujen kuolema) hoidetussa raajassa, joka voi olla niin vakava että johtaa amputaatioon

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta)

- verenmyrkytys (sepsis)
- nesteen kertyminen keuhkoihin
- vatsakipu
- mahan limakalvon tulehdus (mahatulehdus)
- tilapäinen hoidetun raajan kynsien lähtö
- munuaisten vajaatoiminta
- munuaisten toimintaa kuvaavien verikokeiden tulosten muutokset
- sydäimestä verta kuljettavien raajojen verisuonten ahtauma tai tukkeuma

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Beromun-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Käytettävä välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Beromun sisältää**

- Vaikuttava aine on tasonermiini. Yksi injektiopullo sisältää 1 mg tasonermiinia. Yhden Beromun-kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon sisältö saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä siihen 5,3 ml steriiliä 0,9 -prosenttista natriumkloridiliuosta injektiota varten
- Muut aineet (apuaine(et)) ovat natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidodekahydraatti ja ihmisen seerumin albumiini.

**Beromun-valmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Beromun on valkoinen tai melkein valkoinen infuusiokuiva-aine liuosta varten (infuusiokuiva-aine). Se on pakattu lasiseen injektiopulloon, jossa on kumitulppa ja joka on suljettu alumiinisella nostokorkilla (flip-off cap).

Yhdessä pakkauksessa on 4 injektiopulloa kuiva-ainetta.

**Myyntiluvan haltija**



BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburg  
Luxemburgin suurherttuakunta

**Valmistaja**

Eumetica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija:

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburg  
Luxemburgin suurherttuakunta  
Tel : +352 27403070

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.