

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Beromun 1 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy injekciós üveg tartalma 1 mg tazonermin*, ami $3,0-6,0 \times 10^7$ NE-nek (nemzetközi egység) felel meg.

* *E. coli*-n DNS technológiával előállított tumor nekrosis faktor alfa-1a (TNF α -1a).

Ismert hatású segédanyag(ok):

20,12 mg (0,87 mmol) nátrium injekciós üvegenként. 0,9%-os fiziológiás nátrium-klorid oldatban történő feloldást követően a mennyiség 37,82 mg (1,64 mmol) nátrium.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz (por infúzióhoz).

A por fehér vagy törtfehér színű.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Beromun felnőtteknél javallott a későbbi daganat eltávolító műtét kiegészítő kezelésére, az amputáció megelőzésére vagy késleltetésére, vagy palliatív helyzetekben, nem rezekálható végtagi lágyrész-szarkómák esetén, melfalannal történő kombinációban, hipertermiás izolált végtagperfúzió (ILP) során.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a kezelést csak a végtagi szarkómák kezelésében és az ILP végzésében járatos sebészi team végezheti olyan speciális centrumokban, ahol azonnal elérhető az intenzív osztályos háttér, és ahol a gyógyszer szisztémás keringésbe kerülése folyamatosan monitorozható.

Adagolás

Beromun:

Felső végtag: 3 mg összdózis ILP-vel.

Alsó végtag: 4 mg összdózis ILP-vel.

Melfalan:

A melfalan adagját a Wieberdink-féle liter-térfogat módszer szerint kell kiszámítani (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 maximális dózis 150 mg.

13 mg/liter perfundált felső végtag térfogat.

10 mg/liter perfundált alsó végtag térfogat.

Gyermekek és serdülők

A Beromun biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Beromun oldat elkészítése és kezelése során védőkesztyű viselése javasolt. Ha a Beromun száraz por vagy oldat formájában kapcsolatba kerül a bőrrel vagy a nyálkahártyával, azt vízzel alaposan le kell mosni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Beromun csak mérsékelten hipertermiás ILP során alkalmazható. A perfúziós kört (roller pumpa, oxigénátor beépített rezervoárral, hőcserélő, csatlakozó cső) a műtét előtt kell összeállítani, és 700-800 ml perfúziós oldattal kell feltölteni, amelynek hematokrit értéke 0,25-0,30.

A perfúzió szintjét az érintett szövetnek (az iliaca externa, femoralis communis, femoropoplitealis, poplitealis, axillaris és brachialis út az elfogadott) és a bevezetett katétereknek megfelelően kell beállítani. A végtag külső hőveszteségét hőtakaró alkalmazásával kell megelőzni, és a végtag hőmérsékletét a szubkután szövetbe és az izomba vezetett thermistor mintavevő segítségével folyamatosan kell monitorozni. A kezét és lábat, ha nem érintettek, Esmarch (kirekesztő) pólyával kell védeni. Leszorítást kell a végtag proximalis részére helyezni.

A végtag izolált keringésbe történő bekapcsolását követően az áramlás sebességét 35-40 ml/liter végtag térfogat/percre kell állítani, és a végtagból a szisztémás keringésbe történő szivárgást radioaktív nyomkövető módszer segítségével kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont). Az áramlási sebesség és a leszorítás módosítására lehet szükség, hogy az izolált végtagból a szisztémás keringésbe történő szivárgás stabil maradjon (a radioaktivitás szisztémás szintje elérte a platóértéket), és ne haladja meg a 10%-ot. A Beromun csak akkor adható be, ha a szivárgás kevesebb, mint 10%.

Ha a hőmérséklet a végtag distalis szubkután szövetében elérte a > 38°C-ot (de nem haladja meg a 39°C-ot), és a perfúziós oldat pH-ja 7,2 és 7,35 között van, a Beromun bólus formájában adható be a keringés artériás szárába. 30 perces Beromun perfúziót követően a melfalant bólusban kell beadni a keringés rezervoárjába, vagy lassan beadható a keringés artériás szárába is. Ezt követően a daganatos terület két különböző mérési pontján a hőmérsékletet 39°C fölé kell emelni (de a hőmérséklet nem haladhatja meg a 40°C-ot). A melfalannal együtt végzett perfúzió időtartamának 60 percnél kell lennie. Így a teljes perfúzió időtartamának 90 percnél kell lennie.

A perfúzió végén a perfúziós oldatot össze kell gyűjteni a rezervoárban, ezzel egyidejűleg a kimosó folyadékot hozzá kell adni a körhöz, és ugyanazzal az áramlási sebességgel, 35-40 ml/liter végtag térfogat/perccel kell áramoltatni. A kimosást addig kell folytatni, amíg a perfúziós oldat feltisztul, átlátszó rózsaszín nem lesz (lásd 4.4 pont).

A daganat maradványának sebészi eltávolítását akkor kell elvégezni, amikor lehet. Ha szükséges, az első ILP után 6-8 héttel egy második ILP is végezhető (lásd 4.4 pont).

Gyermekepopuláció

A Beromun nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A Beromun izolált végtagperfúzió (ILP) ellenjavallatait az eljárás komponensei szerint lehet felosztani. Ezek a következők:

A Beromunnal kapcsolatos ellenjavallatok:

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Jelentős szív-érrendszeri betegség, pl. pangásos szívelégtelenség (New York Heart Association II, III vagy IV), súlyos angina pectoris, szívritmuszavarok, myocardialis infarctus a kezelést megelőző 3 hónapos periódusban, vénás trombózis, elzáródásos perifériás artériás betegség, közelmúltban lezajlott tüdőembólia.

Súlyos tüdő diszfunkció.

Aktív peptikus fekély, vagy peptikus fekély az anamnézisben.

Súlyos ascites.

Jelentős hematológiai eltérés, pl. fehérvérsejtszám $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$, thrombocytaszám $< 60 \times 10^9/l$, haemorrhagiás diathesis vagy aktív vérzéses rendellenesség.

Jelentősen károsodott veseműködés, pl. nephrosis szindróma, szérum kreatinin $> 150 \mu\text{mol/l}$, vagy kreatinin clearance $< 50 \text{ ml/perc}$.

Jelentős májműködési zavar, pl. az aszpartát aminotranszferáz, az alanin aminotranszferáz vagy az alkalikus foszfatáz értéke nagyobb, mint a normál felső határának kétszerese, vagy a bilirubinszint nagyobb, mint a normál felső határának 1,25-szerese.

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

Azok a betegek, akiknél a vazopresszor anyagok alkalmazása ellenjavallt.

Azok a betegek, akiknél az antikoagulánsok alkalmazása ellenjavallt.

Egyidejű kezelés kardiotoxikus anyagokkal (pl. antraciklinekkel).

Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

A melfalannal kapcsolatos ellenjavallatok:

Lásd a melfalan alkalmazási előírását.

Az izolált végtagperfúzió (ILP) eljárás ellenjavallatai:

Súlyos ascites.

A végtag súlyos lymphoedemája.

Azok a betegek, akiknél a vazopresszor anyagok alkalmazása ellenjavallt.

Azok a betegek, akiknél az antikoagulánsok alkalmazása ellenjavallt.

Azok a betegek, akiknél a radioaktív izotópos nyomjelző technika ellenjavallt.

Azok a betegek, akiknél a végtagi hipertermia ellenjavallt.

Azok a betegek, akiknél a daganattól distalisán lévő végtag érellátása feltételezhetően nagy mértékben függ a daganattal összefüggő erektől. Ezt arteriográfia segítségével lehet tisztázni.

Terhesség és szoptatás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Izolált végtagperfúziót (ILP) csak a végtagi szarkómák kezelésében és az ILP végzésében járatos sebészeti team végezhet olyan speciális centrumokban, ahol azonnal elérhető az intenzív osztályos háttér, és ahol a gyógyszer szisztémás keringésbe kerülése folyamatosan monitorozható. A Beromun nem adható szisztémásan.

Kérjük, az ILP eljárás megkezdése előtt olvassa el a melfalan alkalmazási előírását.

Az általános anesztézia bevezetését és az ezt követő mechanikus lélegeztetést a standard módszerek szerint kell végezni. Fontos az anesztézia állandó szintjének fenntartása, hogy a szisztémás vérnyomás nagy ingadozásait megelőzzék, mivel ez befolyásolhatja a szisztémás keringés és a perfúziós kör közötti szivárgást.

Az ILP folyamán a centrális vénás nyomás és az artériás vérnyomás monitorozása nyomatékosan javasolt. Ezeken kívül az ILP-t követő első 24-48 órában, illetve szükség esetén tovább, a vérnyomás, a vizeletmennyiség és az elektrokardiogram rutinszerű monitorozása szükséges. A Swan-Ganz katéter alkalmazása megfontolható az arteria pulmonalis nyomás és a wedge-nyomás monitorozására az ILP folyamán és a posztoperatív időszakban.

A Beromun alkalmazásával összefüggésben fellépő láz, hidegrázás és egyéb influenza-szerű tünetek megelőzésére és kezelésére paracetamolt (szájon át vagy végbélkúp formájában) illetve alternatív analgetikumot/antipiretikumot lehet adni az ILP előtt.

A shock megelőzése érdekében a betegeket a perfúziós eljárás előtt, alatt és után maximálisan kell hidrálni. Ez biztosítja a megfelelő hemodinamikai állapotot, valamint a jelentős vizeletkiválasztást, különösen a perfúziót követően, hogy a maradék tazonermin gyorsan kiürülhessen. A jelentős vérnyomáscsökkenés esetére a volumenpótlásra további reszuszcitációs oldatoknak (krisztalloid és kolloid oldatoknak) kell rendelkezésre állnia. A kolloidokat és a hidroxietil keményítő oldatokat kell előnyben részesíteni, mivel ezek kevésbé jutnak ki az érrendszerből. Ezen felül, ha a klinikai helyzet megkívánja, vazopresszor szereket, például dopamint lehet adni az ILP eljárás során, valamint a posztoperatív időszakban. Ha az ILP befejezése előtt súlyos shock alakul ki, a végtag perfúzióját le kell állítani, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

A perfúziós oldat szisztémás keringésbe kerülésének veszélye minimálisra csökkenthető, ha a perfúziós áramlási sebesség nem haladja meg a 40 ml/liter végtag térfogat/percet. Az esetleges szivárgást izotóppal jelzett albumin vagy vörösvértest perfúziós körbe történő beadásával kell mérni, a szisztémás keringésbe történő radioaktív szivárgás megfelelő, folyamatos mérésével. Az áramlási sebesség és a leszorítás módosítására lehet szükség, hogy a szivárgást állandó szinten tartsák (a radioaktivitás szisztémás szintje elérte a plafonértéket), és hogy az ne haladja meg a 10%-ot. A perfúziót le kell állítani, ha a szisztémás keringésbe kerülő kumulatív szivárgás meghaladja a 10%-ot. Ilyen esetben a standard kimosási eljárást kell követni, és legalább 2 liter dextran 70 intravénás infúziót vagy hasonló folyadékot kell alkalmazni.

Az ILP-t követően mindig alkalmazni kell a dextran 70 intravénás infúzióval vagy hasonló folyadékkal végzett kimosási eljárást. Az alsó végtag perfúzióját követően 3-6 litert kell használni, a felső végtag perfúzióját követően pedig 1-2 litert. Poplitealis és brachialis perfúzió esetén 1 liternél nincs többre szükség. A kimosást addig kell végezni, amíg a vénás kifolyás feltisztul (rózsaszín, áttetsző lesz).

Mérni kell, hogy a végtag oxigénellátásának megszakítása a lehető legrövidebb (legfeljebb 20 perc) legyen.

A daganat maradványának sebészi eltávolítását akkor kell elvégezni, amikor lehet. Ha szükséges, az első ILP után 6-8 héttel egy második ILP is végezhető.

Ha második ILP végzésére van szükség, az orvosnak a korábbi ILP-nél észlelt szivárgási arányt figyelembe kell vennie.

A tazonermin maximális tolerálható dózisa (MTD) ILP esetén 4 mg, ami a szisztémás MTD tízszerese. Ezért, ha a tazonermin jelentős mértékben beszívárog a keringésbe, súlyos nemkívánatos hatásokra kell számítani. ILP során maximálisan 6 mg egyéb TNF α készítményt adtak, de ez a dózis elfogadhatatlannak bizonyult a helyi-regionális toxicitás szempontjából.

A kardiotoxikus szerekkel (pl. antraciklinekkel) történő kombinációt kerülni kell, mert előfordulhat, hogy a tazonermin fokozza a kardiotoxicitást, ahogy azt egy preklinikai, 13 hetes toxikológiai vizsgálatban is megfigyelték. Nem javasolt olyan szerek egyidejű alkalmazása sem, amelyek valószínűleg jelentős vérnyomáscsökkenést okoznak (lásd 4.5 pont).

Számos terápiás beavatkozást használnak rutinszerűen az ILP során és a közvetlen posztoperatív időszakban. Ezek közé tartoznak a standard anesztetikumok, analgetikumok, antipiretikumok, intravénás folyadékok, antikoagulánsok és vazopresszorok. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy ezek közül a szerek közül bármelyik gátolná a tazonermin farmakodinámiás hatásait. Ezidáig jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg, de elővigyázatosságra van szükség (lásd 4.5 pont).

Szisztémás toxicitás tünetei, pl. láz, szívritmuszavarok, shock/hypotonia, felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) jelentkezése esetén általános szupportív kezelést kell alkalmazni, és a beteget azonnal intenzív osztályra kell szállítani monitorozás céljából. Volumenexpanderek és vazopresszorok adása javasolt. ARDS kialakulása esetén mesterséges lélegeztetésre lehet szükség. A vese- és májműködést szorosan kell monitorozni. Hematológiai eltérésekre, különösen leukopeniára, thrombocytopeniára és alvadási zavarokra is kell számítani.

Beromunnal kezelt betegeknél izolált esetekben kompartment szindrómát is megfigyeltek, amelynek a jellemzői a perfundált végtag fájdalma, duzzanata, neurológiai tünetek, valamint izomkárosodás. Ezért a betegeket az ILP-t követő első 3 napban monitorozni kell. Kompartment szindróma klinikai diagnózisa esetén a következő kezeléseket kell mérlegelni:

- Az érintett végtag minden izomkompartmentjének fasciotómiája,
- A plazma és a vizelet emelkedett mioglobinszintjével járó izomkárosodás esetén forszírozott diuresis és a vizelet alkalizálása javasolt.

A feloldott gyógyszer 151,27 mg (6,58 mmol) nátriumot tartalmaz az ajánlott adagban, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

A készítmény tartálya latex gumit tartalmaz, ami súlyos allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Beromunt együtt adták gamma-interferonnal ILP során, de hozzáadott értéket nem észleltek. Úgy tűnik, hogy az interferon-gamma hozzáadása a tazonermin perfúziós oldathoz nem emeli jelentősen az endogén tazonermin vagy egyéb gyulladásos cytokinek termelését, ahogy azt súlyos traumát elszenvedett betegeknél kimutatták. A klinikai adatok azonban azt mutatják, hogy a mellékhatások általános incidenciája nő, ha a beteg egyidejűleg tazonermin és gamma-interferont is kap.

A kardiotoxikus szerekkel (pl. antraciklinekkel) történő kombinációt kerülni kell, mert előfordulhat, hogy a tazonermin fokozza a kardiotoxicitást, ahogy azt egy preklinikai, 13 hetes toxikológiai vizsgálatban is megfigyelték (lásd 4.4 pont).

Számos terápiás beavatkozást használnak rutinszerűen az ILP során és a közvetlen posztoperatív időszakban. Ezek közé tartoznak a standard anesztetikumok, analgetikumok, antipiretikumok, intravénás folyadékok, antikoagulánsok és vazopresszorok. Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy ezek közül a szerek közül bármelyik közömbösítene a tazonermin farmakodinámiás hatásait. Ezidáig szignifikáns kölcsönhatást nem figyeltek meg, de elővigyázatosságra van szükség (lásd 4.4 pont).

Nem javasolt olyan szerek egyidejű alkalmazása, amelyek valószínűleg jelentős vérnyomáscsökkenést okoznak (lásd 4.4 pont).

A melfalannal kölcsönhatásba lépő gyógyszerekre vonatkozóan a melfalan alkalmazási előírása az irányadó.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tazonermin tekintetében. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a terhesség és az embrionális/magzati fejlődés és szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Beromun ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tazonermin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A csecsemőre kifejtett ismeretlen kockázat miatt a szoptatás az ILP-t követő 7 napban ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A készítmény férfi és női termékenységre kifejtett hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

A nemkívánatos hatások összefüggésben lehetnek a Beromunnal, a melfalannal, vagy az ILP-vel, illetve a hozzá kapcsolódó beavatkozásokkal, vagy ezen tényezők kombinációjával.

A klinikai vizsgálatok során leggyakoribb mellékhatások a láz, a hányinger, a hányás, a kimerültség, az arrhythmia, a hidegrázás, a fájdalom, a sebfertőzés és a bőrreakciók voltak. A mellékhatások között voltak lokálisak, melyek csak az ILP-vel kezelt végtagra terjedtek ki, és szisztémásak is. A szisztémás mellékhatások közé tartoznak az enyhe szisztémás reakciók és a különböző szervrendszerekben jelentkező toxikus hatások is.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatásokat egyezményes módon osztályozták a gyakoriság következő módon történő feltüntetésével: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

Fertőző betegségek és parazitafertőzések:

Gyakori: fertőzés, sebfertőzés

Nem gyakori: szepszis

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: leukopenia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: túlérzékenységi reakció

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: idegkárosodás, perifériás neurotoxicitás, tudatzavarok, fejfájás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Nagyon gyakori: arrhythmia

Gyakori: szívelégtelenség

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: vénás trombózis, artériás trombózis, shock, hypotonia

Nem gyakori: perifériás verőérszűkület

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Gyakori: felnőttkori respiratorikus distressz szindróma

Nem gyakori: tüdőödéma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: hányinger, hányás

Gyakori: hasmenés, székrekedés

Nem gyakori: hasi fájdalom, erosiv gastritis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:

Nagyon gyakori: hepatotoxicitás

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon gyakori: bőrreakciók

Gyakori: bőrnekrózis, perifériás ödéma

Nem gyakori: körömleesés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövei betegségei és tünetei:

Gyakori: kompartment szindróma, myalgia

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Gyakori: proteinuria

Nem gyakori: akut veseelégtelenség

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: láz, hidegrázás, fájdalom, kimerültség

Gyakori: éjszakai izzadás

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Nem gyakori: emelkedett kreatininszint a vérben

Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások:

Gyakori: végtagnekrózis, ami olyan súlyos is lehet, hogy amputációt tesz szükségessé

A kiválasztott mellékhatások leírása:

A végtagnekrózis, valamint a kompartment szindróma lehet olyan súlyos, hogy amputációt tesz szükségessé.

Néhány évvel korábban ILP-n átesett betegeknél az alsó végtagok perifériás verőérszűkületének késői megjelenéséről számoltak be. Ez túlnyomórészt olyan betegeknél fordult elő, akiknél kardiovaszkuláris kockázati tényezőket állapítottak meg, vagy akiknél az érintett végtagon kiegészítő sugárkezelést alkalmaztak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Véletlen túlادagolás esetén az ILP-t azonnal le kell állítani, és a végtagot át kell mosni legalább 2 liter dextran 70 intravénás infúzióval vagy más hasonló folyadékkal (lásd még 4.4 pont).

Szisztémás toxicitás tünetei, pl. láz, szívritmuszavarok, shock/hypotonia, felnőttkori respiratorikus distressz szindróma (ARDS) jelentkezése esetén általános szupportív kezelést kell alkalmazni és a beteget azonnal intenzív osztályra kell szállítani monitorozás céljából. Javasolt volumenexpanderek és vazopresszorok adása. ARDS kialakulása esetén mesterséges lélegeztetésre lehet szükség. A vese- és májműködést szorosan kell monitorozni. Hematológiai eltérésekre, különösen leukopeniára, thrombocytopeniára és alvadási zavarokra is kell számítani.

A tazonermin specifikus antidotuma jelenleg nem áll rendelkezésre. Az anti-TNF α antitestekkel végzett kezelés nem javasolt.

A melfalan túlادagolására vonatkozóan a melfalan alkalmazási előírásában szereplők az irányadók.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb immunstimulánsok, ATC kód: L03AX11

Hatásmechanizmus

Az *in vivo* daganatellenes hatás valószínűleg közvetlen és közvetett hatásokon alapul:

A daganatsejtek proliferációjának közvetlen gátlása: *In vitro*, a tazonermin cytotoxicus vagy cytostaticus hatású számos, különböző szövetfejlődésű daganatos sejtvonallal szemben.

Közvetlen hatás a daganat érrendszerére: A tazonermin hatással van az endothel sejtek morfológiájára és csökkenti a proliferációjukat, valamint módosítja a specifikus sejtfelszín- és szekretoros fehérjék expresszióját (ide tartoznak a véralvadást szabályozó adhéziós molekulák és fehérjék, az interleukinek és a hemopoetikus növekedési faktorok). Ezek a változások azonban prokoaguláns állapot kialakulásához vezetnek, ami microvascularis thrombosisokat eredményez. Fokozódik továbbá a leukocyták kitapadása és extravasatioja, ami a daganat lymphocytás, monocytás és granulocytás beszűrődéséhez vezet. Jelenleg nem ismert annak az oka, hogy a daganat (gazdag) érrendszerének érzékenysége miért különbözik a normál szövetek (szegényes) érrendszerének érzékenységétől.

Közvetett és közvetlen immunmoduláció: A tazonerminnek kifejezett hatása van az immunrendszer sejtjes alkotóira. Az aktivált B- és T-lymphocyták proliferációja, a cytotoxicus T-sejtek és az immunglobulint termelő sejtek kialakulása fokozódik, a monocyták/macrophagok aktiválódnak a daganatsejtek elpusztítására, a granulocyták aktiválódnak és fokozott phagocytá aktivitást, reaktív szabadgyök-felszabadítást („respiratory burst”) és degranulációt, valamint az endothelhez való kitapadást mutatnak. Ezeken a közvetlen hatásokon kívül a tazonermin cytokinek, valamint kis molekulású mediátorok (prostaglandinok, thrombocytá aktiváló faktor) termelődésének az indukcióján keresztül modulálja az immunválaszt. Számos bizonyíték utal arra, hogy ezeknek az immunmoduláló hatásoknak jelentősége van a daganatellenes hatás szempontjából, pl. a tazonermin daganatellenes hatása sokkal kisebb immunhiányos állatokban. Továbbá, azoknál az állatoknál, amelyeknél tazonermin-kezelés után a kísérletes daganat kilökődik, specifikus immunitás fejlődik ki ezen daganatsejt típussal szemben.

Farmakodinámiás hatások

Kimutatták, hogy a tazonermin hatékony a klasszikus tumor nekrosis faktor vizsgálatokban, amelyekben helyi vagy szisztémás injekciót követően a rágszáló (murin) szingenikus és humán xenogenikus tumoros rendszerekben a daganatos csomók vérzéses nekrosis alakul ki. A tazonermin szisztémás alkalmazását toxikus hatásai korlátozzák, a preklinikai vizsgálatok alapján várt hatékony dózisok lényegesen magasabbak, mint az embernél megfigyelt maximális tolerált dózis.

Klinikai hatásosság

Kimutatták, hogy a Beromun melfalannal együtt történő helyi-regionális alkalmazása igen hatékony a nem rezekálható végtagi lágyszövet-szarkómák kezelésében. Azonban ez a kezelés specifikusan helyi-regionális, és nem várható, hogy befolyásolja a túlélést. A Beromun-melfalan ILP-vel kezelt betegek illesztett páros túlélési elemzése történelmi kontrollokkal összehasonlítva nem mutatott különbséget a túlélésben ($p=0,5$).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Szisztémás farmakokinetika

A tazonermin szisztémás farmakokinetikájára vonatkozó információk szegényesek. Dózisfüggőséget figyeltek meg, amit a clearance csökkenése és a felezési idő növekedése mutatott a dózis növelésével. A terminális felezési idő a maximális tolerálható intravénás dózis esetén ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) 15-30 perc volt.

Farmakokinetika az ILP során

Az ILP a tazonermin nagy dózisainak meglehetősen stabil koncentrációján történő adagolását teszi lehetővé a végtagban. 51 ILP-n átesett beteg adatai azt mutatták, hogy a tazonermin maximális koncentrációja a perfúziós körben az ILP elkezdését követően 30 perccel alakul ki, és $3000-4000 \text{ ng/ml}$ között van. 2%-nál kisebb szisztémás szivárgás esetén (amit az 51 betegből 38-nál figyeltek meg) a tazonermin maximális koncentrációi a szisztémás keringésben az ILP kezdetét követően 5 perccel alakultak ki, és körülbelül 200-szor voltak alacsonyabbak, mint a perfúziós körben. 2%-nál nagyobb szisztémás szivárgás esetén (amit az 51 betegből 13-nál figyeltek meg) a tazonermin szisztémás keringésben mért maximális koncentrációi még mindig legalább tízszer alacsonyabbak voltak, mint a perfúziós körben.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A tazonermin toxikológiai profilját a preklinikai vizsgálatok során egereken, patkányokon, nyulakon, kutyákon és majmokon vizsgálták. Az ismételt tazonermin-adás során észlelt legfontosabb mellékhatások a hematológiai és keringési változások, a közérzet romlása és a testsúly növekedése, valamint a máj- és vesefunkció változásai voltak. A hematológiai változások az anémia, a hematokrit növekedése, a fehérvérsejtszám és a thrombocytaszám növekedése vagy csökkenése voltak, a fajtól és a kezelés időtartamától függően. A keringési változások közé a vérnyomáscsökkenés, és néhány vizsgálatban a szívfrekvencia növekedése és a kontraktilitás csökkenése tartozott. A máj szintetizáló kapacitása csökkent, amit a májenzimek szintjének emelkedése jelezte. A megváltozott veseműködést a víz és nátrium fokozott kiválasztása, valamint az urea és creatinin növekedése jelezte. NOTEL-t (No

Observed Toxic Effect Level;) nem találtak a preklinikai vizsgálatok során egy vizsgálat kivételével, amikor majmoknak 0,1 µg/kg dózist adtak 7 napig. A kis dózisokkal végzett 13 hetes vizsgálat során megfigyelt változások minimálisnak és teljes mértékben reverzibilisnek minősíthetők.

A tazonermin nem jut át az intakt vér-agy gáton szignifikáns mennyiségben egereknél. Rhesus majmokban radioizotóppal jelzett tazonermin adását követően végzett teljes test felvétel nem mutatott specifikus megoszlási mintát. A tazonermin nem jutott át a placentán és nem jutott be a nekrotikus daganatba. Rhesus majomban a tazonermin intravénás adását követően végzett farmakokinetikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a kiválasztás nem-specifikus, nem-szaturálható glomeruláris filtrációval történik a vesében. Feltételezhető egy második, specifikus és szaturálható eliminációs mechanizmus, ami a tazonermin-receptorokat érinti.

Mutagén hatásra utaló bizonyítékot sem *in vivo*, sem *in vitro* nem találtak. Reprodukciós toxicitási vagy karcinogénitási vizsgálatokat a vizsgálat alkalmatlansága miatt nem végeztek, mivel a Beromunt lágyrész-szarkómák ILP kezelés során történő alkalmazására szánják.

A Beromun tervezett klinikai alkalmazásának lefedésére ILP kísérleteket végeztek egészséges patkányok hátsó lábán ugyanolyan tazonermin koncentrációban adott különböző dózisokkal, mint emberben történő klinikai alkalmazás során. A nagyobb dózisoknál észlelt mérsékelten fokozott ischaemiás hatásokon kívül a bőr, izom, csont, idegek és erek szövettani vizsgálata nem mutatott különbséget a tazonerminnel kezelt és kontroll állatok között. A tazonermin késői káros hatásait nem észlelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Dinátrium- hidrogén-foszfát- dodekahidrát
Humán szérum albumin

6.2 Inkompatibilitások

ILP során a perfúziós oldat egyéb összetevőivel, a hipertermiával, vagy a membrán oxigenátorral, illetve a szilikon csövekkel kapcsolatos inkompatibilitás nem ismert. Számos ILP perfúziós oldat mintáiban a tazonermin plató szintjeit észlelték (ELISA-val mérve) a perfúzió kezdetét követő 100 percben, és lebomlásnak tulajdonítható csökkenést nem észleltek.

A melfalanra vonatkozó inkompatibilitások tekintetében a melfalan alkalmazási előírásában szereplők az irányadók.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A feloldott gyógyszer felhasználhatósága:

Kémiai és fizikai stabilitását 25°C-on 48 órán át igazolták.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelőssége a beadást megelőző tárolási idő és tárolási körülmények, és az nem lehet hosszabb 24 óránál 2 és 8°C között, hacsak a feloldás nem kontrollált és jóváhagyott aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Port tartalmazó injekciós üveg

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg, klórbutil gumidugóval és alumínium védőkoronggal ellátott lepattintható (ún. flip-off) kupakkal.

Csomagolásonként 4 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A feloldásra vonatkozó előírások:

Egy Beromun port tartalmazó injekciós üveg tartalmát fel kell oldani 5,3 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekcióval. Gyenge rázás szükséges a homogén oldat eléréséhez. Az elkészített oldatot ellenőrizni kell a beadás előtt, hogy vannak-e benne látható részecskék. Az oldat tiszta, halványsárga színű.

A készítmény nem tartalmaz tartósítószeret, és csak egy alkalommal használható fel. Felnyitást követően az üveg tartalmát normál esetben azonnal fel kell használni (lásd 6.3 pont). Az alkalmazásra vonatkozó utasításokat lásd a 4.2 pontban.

Megsemmisítés:

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Luxemburgi Nagyhercegség

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/097/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1999. április 13.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. április 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Koppenhága
Dánia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Beromun 1 mg por oldatos infúzióhoz
tazonermin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg tazonermin (ami megfelel $3,0-6,0 \times 10^7$ NE-nek) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dodekahidrát, humán szérum albumin

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

4 db, port tartalmazó injekciós üveg oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
ILP során alkalmazható.
Intraarterialis alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Egy alkalommal történő felhasználásra. A feloldást követően az oldatot azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Luxemburgi Nagyhercegség

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/99/097/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BEROMUN INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Beromun 1 mg por infúzióhoz
tazonermin

Intraarterialis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Beromun 1 mg por oldatos infúzióhoz tazonermin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Beromun és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Beromun alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Beromunt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Beromunt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Beromun és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Beromun hatóanyagát, a tazonermint (tumor nekrosis faktor alfa-1a) rekombináns DNS technológiával állítják elő. Az immunstimuláns gyógyszerek csoportjába tartozik, amelyek az immunrendszert segítik a daganatos sejtek elleni küzdelemben.

A Beromunt melfalan hatóanyagtartalmú gyógyszerrel együtt alkalmazzák a kar vagy az alsó végtag lágyrészt érintő szarkómájának kezelésére. A daganat méretének csökkentésével a kezelés célja elősegíteni a daganatok műtéti eltávolítását vagy megelőzni a környező egészséges szövetek súlyos károsodását, és ezzel késleltetni vagy megelőzni a kar vagy alsó végtag amputációjának szükségességét.

2. Tudnivalók a Beromun alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Beromunt

- ha allergiás a tazonerminre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos szívbetegsége van
- ha Ön súlyos tüdőbetegségben szenved
- ha Önnek gyomorfekélye van vagy volt a közelmúltban
- ha a vörsejtjeinek a száma túl alacsony vagy véralvadási zavarai vannak
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos máj- vagy vesebetegségben szenved
- ha Önnél nem alkalmazhatnak vazopresszorokat (a vérnyomást emelő gyógyszereket), antikoagulánsokat (a véralvadást megakadályozó gyógyszereket) vagy radioaktív nyomjelző szereket
- ha Ön egyidejűleg más olyan gyógyszereket is szed, amelyek károsak a szívre
- ha az Ön vérében emelkedett a kalciumszint
- ha Ön olyan fertőző betegségekben szenved, amelyek antibiotikumokra nem reagálnak
- ha az érintett végtagon folyadékviszatartás miatt jelentős duzzanat van, vagy jelentős mennyiségű folyadék van a hasában
- ha Ön terhes, vagy terhességet tervez
- ha Ön szoptat, a Beromun alkalmazását követően legalább 7 napig fel kell függesztenie a szoptatást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Beromunt Önnek olyan kezelőorvos fogja adni, aki járatos és gyakorlott az izolált végtagperfúzió (ILP) módszerében. Ez a módszer biztosítja, hogy a beadott Beromun az érintett karban vagy lábban maradjon. Nagyon fontos, hogy ne jusson el a szervezet többi részébe, mert ez az ún. *szisztémás szivárgás* a szervezet főbb szerveit érintő súlyos mellékhatásokat okozhat.

Az ILP módszer alkalmazása alatt és az azt követő 7-10 napig kórházban kell maradnia, és ez idő alatt gondosan fogják ellenőrizni az Ön vérnyomását, keringését és a mellékhatásokat. Az ILP után rövid ideig akár intenzív osztályos kezelésre is szüksége lehet.

Egy „kompartment szindrómá”-nak nevezett állapot alakulhat ki a Beromun alkalmazását követő első három napban. A perfundált végtag izomkárosodásának tünetei többek között a fájdalom, duzzanat, idegrendszeri tünetek (pl. fonákérzés, bénulás), amelyeket azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak.

Egyéb gyógyszerek és a Beromun

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos tájékoztatnia orvosát, ha Ön vérnyomáscsökkentő szereket szed.

Az ILP során számos más gyógyszert is adnak Önnek, pl. fájdalomcsillapítókat, lázcsillapítókat, vérnyomást szabályozó, valamint véralvadásgátló gyógyszereket, és az általános anesztézia gyógyszereit.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, tilos Beromun-kezelésben részesülnie!

Ha Ön szoptat, a Beromun-kezelést követően legalább 7 napig tilos szoptatnia gyermekét!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

A Beromun nátriumot tartalmaz

A feloldott gyógyszer legfeljebb 151,27 mg (6,58 mmol) nátriumot tartalmaz az ajánlott adagban, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

A tartály latex gumit tartalmaz

A készítmény tartálya latex gumit tartalmaz, ami súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni a Beromunt?

A Beromunt kezelőorvosa az izolált végtagperfúzió (ILP) módszerével, a daganatellenes melfalannal együtt fogja beadni. Ez alatt Ön nem lesz tudatánál, általános érzéstelenítést (altatást) fognak Önnél alkalmazni.

Az érintett végtagba és a végtagból történő véráramlást leztorító segítségével akadályozzák meg. A szív-tüdő készülékkel oxigénnel dúsított vért egy katéteren át visszapumpálják az érintett végtag artériájába, miközben a vért egy másik katéteren keresztül elvezetik (kipumpálják) a fő vénából. A Beromunt a melfalannal együtt a katéteren keresztül ebbe a körbe adják be, az érintett végtagot összesen 90 percig teszik ki a Beromun hatásának.

A Beromun ajánlott adagja az érintett végtagtól függ, általában 3 mg a kar, és 4 mg az alsó végtag esetében. A Beromun port beadás előtt fel kell oldani. Az elkészített oldatot az érintett kar vagy alsó végtag artériájába fogják beadni az izolált végtagperfúzió (ILP) módszerével, az első 30 percben. Ezt követően melfalant adnak, és az ILP-t további 60 percig folytatják.

Végül a végtagot megfelelő folyadékkal fogják átmosni, hogy a végtagból a Beromun és a melfalan maradékát is eltávolítsák.

Az ILP módszernek köszönhetően a végtagban lévő összes daganatsejtet nagyon nagy dózisban érheti a Beromun és a melfalan, ami felerősíti ezen szerek daganatellenes hatását anélkül, hogy a szerek bejutnának a szervezet többi részébe és ott súlyos mellékhatásokat okoznának.

Általában nem fognak Önnek második Beromunnal végzett ILP kezelést adni. Ha azonban erre mégis szükség van, legalább 6 hétnek kell eltelnie a két kezelés között.

Ha az előírtnál több Beromunt alkalmazott

Mivel a Beromunt mindig tapasztalt és képzett kórházi orvosok alkalmazzák, a véletlen túladagolás rendkívül kevéssé valószínű. Ha azonban ez mégis megtörténik, kezelőorvosa megfelelő oldattal azonnal ki fogja mosni a végtagot, hogy a Beromunt eltávolítsa, és az ILP-t leállítja. Súlyos mellékhatások kockázata esetén kezelőorvosa azonnal intenzív osztályra fogja Önt szállíttatni a kórházon belül, ahol Önt szoros megfigyelés alatt tartják, és megfelelő kezelésben részesítik.

Ha jelentős szisztémás szivárgás történik

Ha a Beromun több mint 10%-a a szervezet jelentős részét eléri (ezt hívják szisztémás szivárgásnak), kezelőorvosa a túladagolásnál említettekhez hasonló lépéseket tesz.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatásokat okozhatja a Beromun, a melfalan, az ILP módszere és ezen tényezők kombinációja. Ezek közül néhány mellékhatás súlyos lehet, különösen, ha a Beromun bekerül a szervezet többi részébe (szisztémás szivárgás). Az esetek körülbelül 2%-ában a Beromun az érintett karon vagy lábon olyan súlyos szövetkárosodást okozhat, ami amputációt tehet szükségessé. A súlyos mellékhatások bármilyen kockázata esetén kezelőorvosa azonnal intenzív osztályra fogja Önt szállíttatni a kórházon belül, ahol szoros megfigyelés alatt fogják tartani, és megfelelő kezelést kezdenek.

A következő mellékhatásokat figyelték meg a gyógyszerrel végzett kezelés alatt (csoportosításuk aszerint történt, hogy milyen valószínűséggel lépnek fel).

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 kezelt beteget érinthet)

- szívritmuszavarok
- hányinger, hányás
- májkárosodás
- a bőr felhólyagosodása
- láz (általában enyhe vagy közepesen magas láz), hidegrázás
- fájdalom az érintett karon vagy lábon
- fáradtság (kimerültség)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 kezelt beteget érinthet)

- fertőzések
- helyi sebfertőzés
- bizonyos fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése
- túlérzékenységi (allergiás) reakciók
- idegkárosodás
- beszűkült tudat
- fejfájás
- szív működési zavarok, amik légszomjat vagy boka dagadást okozhatnak

- vérrög kialakulása az érintett kar vagy láb artériájában vagy vénájában (trombózis)
- alacsony vérnyomás, sokk
- súlyos légzési problémák
- székrekedés, hasmenés
- bőrnekrózis (a bőrsejtek elhalása) az érintett karon vagy lábon
- a boka, a láb és az ujjak feldagadása, amit az érintett karon vagy lábon kialakult folyadékviisszatartás okoz
- „kompartment szindróma”, amelyet fájdalom, duzzadás és idegrendszeri tünetek, valamint izomkárosodás jellemez az érintett karon vagy lábon
- izomfájdalom
- fehérjevizelés
- éjszakai izzadás
- szövetnekrózis (a szöveti sejtek elhalása) az érintett karon vagy lábon, ami olyan súlyos is lehet, hogy amputációra lehet szükség

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 kezelt beteget érinthet)

- vérmérgezés (szepszis)
- folyadék a tüdőben
- gyomorfájdalom
- a gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz)
- az érintett kar vagy láb körmeinek átmeneti elvesztése
- veseelégtelenség
- a vese megváltozott működését jelző vérvizsgálati eredmények
- a vért a szívből a végtagokba szállító verőerek szűkülete vagy elzáródása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Beromunt tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Feloldást követően a gyógyszert azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Beromun?

- A készítmény hatóanyaga a tazonermin. Egy injekciós üveg 1 mg tazonermin-t tartalmaz. Egy Beromun port tartalmazó injekciós üveg tartalmát fel kell oldani 5,3 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-dodekahidrát, humán szérum albumin.

Milyen a Beromun külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Beromun egy oldatos infúzió készítésére való fehér vagy törtfehér színű por (por infúzióhoz), mely gumidugóval és alumínium védőkoronggal ellátott, lepattintható kupakkal lezárt injekciós üvegben van.

Egy csomag 4 db, port tartalmazó injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Luxemburgi Nagyhercegség

A gyártó

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.