

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Beromun 1 mg innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg tasonermin* samsvarandi 3,0-6,0 x 10⁷ a.e. (alþjóðlegar einingar).

* tumor necrosis factor alfa-1a (TNF α -1a) framleitt með DNA samruna erfðatækni í *E.coli*.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 20,12 mg (0,87 mmól) natríum. Eftir blöndun við 0,9% lífeðlisfræðilega natríumklóríðlausn er magnið 37,82 mg (1,64 mmól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn (innrennslisstofn).

Stofninn er hvítur eða beinhvítur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Beromun er ætlað fullorðnum sem undirbúningur fyrir skurðaðgerð til að fjarlægja æxli svo að komast megi hjá eða seinka aflimum, einnig í líknandi meðferð við óskurðtæku sarkmeini í mjúkvefjum útlíma, og skal nota lyfið ásamt melphalan með einangruðu gegnflæði um vægt upphitaðan útlím (mild hyperthermic isolated limb perfusion, ILP).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð þessa á að framkvæma á sérhæfðum deildum af skurðeildarteymi sem hefur reynslu í meðferð á sarkmeini í útlímum og aðferðum við einangrað gegnflæði um útlím (ILP), þar sem gjörgæsludeild er fyrir hendi sem og aðstaða fyrir stöðugt eftirlit á lyfjaleka inn í blóðrásina.

Skammtar

Beromun:

Efri útlímur: 3 mg heildarskammtur með einangruðu gegnflæði um útlím.

Neðri útlímur: 4 mg heildarskammtur með einangruðu gegnflæði um útlím.

Melphalan:

Skammta melphalans á að reikna út samkvæmt lítra-rúmmáls aðferð 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.), að hámarksskammti sem er 150 mg.

13 mg/litra leitt í gegnum rúmmál efri útlíms (perfused upper limb volume).

10 mg/litra leitt í gegnum rúmmál neðri útlíms (perfused lower limb volume).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Beromun hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Notkun hanska er ráðlögð við undirbúning og meðhöndlun Beromun. Ef Beromun þurrt duft eða blönduð lausn kemst í snertingu við húð eða slímhúð á að skola vandlega með vatni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Gefa á Beromun með vægu hávarma einangruðu gegnflæði um útlím (mild hyperthermic isolated limb perfusion). Undirbúa skal gegnflæðishringrásina (perfusion circuit) (sívalningsdæla (roller pump)), súrefnisgjafi (oxygenator) með innbyggðu forðahólfi, varmaskiptir, tengislöngur (connective tubing) fyrir skurðaðgerð og fyllt með 700 til 800 ml af gegnflæðisvökva, þar sem blóðkornaskil er 0,25 til 0,30.

Stilla á gegnflæðið (perfusion level) þannig að lyfið nái að umlykja nægilega vel þá vefi sem meðhöndla á (viðurkenndar leiðir eru ytri mjaðmarslagæð, lærslagæð, læris-hnésbótarlagæð, hnésbótarlagæð, holhandarslagæð og upparmsslagæð) og setja á upp holleggi (catheters). Koma á í veg fyrir varmatap um yfirborð útlíms með því að nota varmateppi og fylgjast á stöðugt með hitastigi í útlímnum með því að nota hitastýrða nema (thermistor probes) sem settir eru inn í húðbeð og vöðva. Verja skal hönd eða fót sem ekki þarf að meðhöndla, með Esmarch (útbíasnum) umbúðum. Setja á stasa aðlægt á útlím (proximal limb).

Eftir að útlímur hefur verið tengdur við einangruðu hringrásina, skal stilla flæðihraða á 35 til 40 ml/líttra rúmmál útlíms/mínútu og fylgjast á með leka frá útlími inn í blóðrás með því að beita tækni til að fylgjast með geislavirku sporefni (radioactive tracer technique) (sjá kafla 4.4). Nauðsynlegt getur verið að breyta flæðihraða og laga stasann til að tryggja stöðugleika í leka frá gegnflæðishringrásinni yfir í blóðrás (styrkur geislavirkni í blóðrás hafi náð hámarki (plateau)) og fari ekki yfir 10%. Aðeins má gefa Beromun ef leki er undir 10%.

Þegar hitastig í útjaðri húðbeð útlímsins hefur náð $>38^{\circ}\text{C}$ (en má ekki fara yfir 39°C) og pH gegnflæðisvökvans (perfusate) er á bilinu 7,2 og 7,35, á að dæla Beromun inn, sem stökum skammti, í slagæðarlegg hringrásarinnar. Eftir 30 mínútna gegnflæði með Beromun einu og sér, skal bæta mephalani við, sem stökum skammti, inn í forðahólf hringrásarinnar, eða dæla því hægt inn í slagæðarlegg hringrásarinnar. Síðan á að hækka hitastigið í $>39^{\circ}\text{C}$ (en má ekki fara yfir 40°C) sem mælt er á tveimur aðskildum stöðum á æxlissvæðinu. Tímalengd gegnflæðisins, að meðtaldri gjöf melphalans, á að vera 60 mínútur. Því á tímalengd gegnflæðisins í heild að vera 90 mínútur.

Við lok gegnflæðisins skal safna gegnflæðisvökvanum í forðahólfið á meðan skolvökva er samtímis bætt í hringrásina og hann látinn renna í gegn á sama flæðihraða sem er 35 til 40 ml/líttra rúmmáls útlíms/mínútu. Halda á skolun áfram þar til litur gegnflæðisvökvans er orðin tærbleikur, gegnsær; (sjá kafla 4.4).

Fjarlægja á leifar æxlisins með skurðaðgerð þegar hægt er. Sé þess þörf má íhuga einangrað gegnflæði um útlím í annað sinn 6-8 vikum eftir fyrsta einangraða gegnflæðið um útlím (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Frábendingar fyrir notkun Beromun til einangraðs gegnflæðis um útlím (ILP), skipt niður eftir hlutum í meðferðinni, eru:

Frábendingar fyrir notkun Beromun:

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Marktækur hjarta- og æðasjúkdómur, t.d. hjartabilun (New York Heart Association Class II, III eða IV), alvarleg hjartaöng, hjartsláttartruflanir, hjartadrep sem komið hefur fram á síðustu 3 mánuðum

fyrir meðferð, segamyndun í bláæðum, útlægur slagæðarstíflusjúkdómur (occlusive peripheral arterial disease), nýlegt lungnasegarek.

Alvarlega skert lungnastarfsemi.

Nýleg saga um eða virkt magasár.

Mikill skínuholsvökvi (severe ascites).

Veruleg vanstarfsemi blóðs, t.d. hvítfrumur $<2,5 \times 10^9/l$, blóðrauði $<9 \text{ g/dl}$, blóðflögur $<60 \times 10^9/l$, blæðingarhneigð eða virkar blæðingarraskanir.

Verulega skert nýrnastarfsemi, t.d. nýrungaheilkenni, kreatínín í sermi $>150 \mu\text{mól/l}$, eða kreatínín úthreinsun er $< 50 \text{ ml/mínútu}$.

Verulega skert lifrarstarfsemi, t.d. $>2 \times$ efri mörk eðlilegs gildis aspartat amínótransferasa, alanín amínótransferasa eða alkalíns fosfatasa, eða gildi bilirúbíns $>1,25 \times$ efri mörk eðlilegs gildis.

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

Hjá sjúklingum sem ekki mega nota æðapregjandi lyf.

Hjá sjúklingum sem ekki mega nota blóðþynningarlyf.

Samtímis meðferð með lyfjum sem valdið geta eiturverkunum á hjarta (t.d. anthracyclin).

Meðganga og brjóstagiöf (sjá kafla 4.6).

Frábendingar fyrir notkun melphalans:

Vísað er til Samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir melphalan.

Frábendingar fyrir notkun á einangruðu gegnflæði um útlím:

Svæsinn skínuholsvökvi.

Alvarlegur vessabjúgur í útlími.

Hjá sjúklingum sem ekki mega nota æðapregjandi lyf.

Hjá sjúklingum sem ekki mega nota blóðþynningarlyf.

Hjá sjúklingum sem ekki mega nota geislavirk sporefni, sem notuð eru til eftirlits.

Hjá sjúklingum sem ekki þola hitameðferð á útlím (limb hyperthermia).

Hjá sjúklingum þar sem blóðflutningur til þess hluta útlímsins sem fjærstur er æxlinu er talinn vera mjög háður æðum sem tengjast æxlinu. Hægt er að kanna þetta með æðamyndatöku.

Meðganga og brjóstagiöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Einangrað gegnflæði um útlím á að framkvæma á sérhæfðum deildum af skurðdeildarteymi sem hefur reynslu í meðferð á sarkmeini í útlímum og aðferðum við einangrað gegnflæði um útlím (ILP), þar sem gjörgæsludeild er fyrir hendi sem og aðstaða fyrir stöðugt eftirlit á lyfjaleka inn í blóðrásina. Ekki má gefa Beromun í blóðrás (systemically).

Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir melphalan áður en einangrað gegnflæði um útlím er hafin.

Innleiðing almennrar svæfingar og sú aðstoð með öndunarvél sem fylgir í kjölfarið, skal veita í samræmi við hefðbundnar aðferðir. Mikilvægt er að svæfingunni sé haldið stöðugri til að koma í veg fyrir miklar sveiflur á blóðþrýstingi, sem geta haft áhrif á leka á milli blóðrásar og gegnflæðis-hringrásarinnar.

Eindregið er mælt með að viðhaft sé eftirlit á miðlægum bláæðarþrýstingi (central venous pressure) og slagæðarþrýstingi á meðan einangrað gegnflæði um útlím stendur yfir. Einnig að reglulega sé haft eftirlit með blóðþrýstingi og þvagútskilnaði og hjartarafrit tekið á fyrstu 24 til 48 klst. eftir lok einangraðs gegnflæðis um útlím, eða lengur ef þess er þörf. Hafa skal í huga notkun Swan-Ganz holleggs til eftirlits á lungnaslagæðaþrýstingi (pulmonary artery pressure) og fleygþrýstingi (wedge pressure) á meðan einangrað gegnflæði um útlím stendur yfir og á tímabilinu sem fylgir í kjölfar þess.

Nota má paracetamol eða önnur verkjastillandi/hitalækkandi lyf (til inntöku eða endaparmsstíl) bæði fyrirbyggjandi og sem meðferð við hita, hrolli og öðrum inflúensu-líkum einkennum sem tengjast notkun Beromun, áður en einangrað gegnflæði um útlím.

Til að fyrirbyggja lost á að tryggja að sjúklingar fái hámarks magn af vökva (maximally hydrated) fyrir, á meðan og eftir gegnflæðismeðferð. Þetta er gert til að tryggja hagstæðar blóðaflfræðilegar aðstæður (optimal haemodynamic conditions) og mikinn þvagútskilnað, sérstaklega eftir gegnflæðið, til að ná fram hraðri úthreinsun á hvers konar leifum tasonermíns. Hafa skal til staðar viðbótarmagn af rúmmálsaukandi vökvum til endurlífgunar (kristallslíki (crystalloid) eða kvoðulausnir), verði verulegt blóðþrýstingsfall. Helst á að nota kvoðulausnir og hýdroxyétýl sterkjuvökva, þar sem minni líkur eru á að þeir leki út úr æðakerfinu. Til samræmis við klínískar aðstæður hverju sinni, skal að auki hafa í huga notkun á æðaprengjandi lyfi t.d. dopamini, á meðan á einangruðu gegnflæði um útlím stendur, sem og á tímabilinu sem fylgir í kjölfar þess. Komi fram alvarlegt lost áður en einangruðu gegnflæði um útlím er lokið, skal hætta gegnflæði um útlím og gefa viðeigandi meðferð.

Til að draga úr hættu á að gegnflæðisvökvinn leki inn í blóðrás á gegnflæðishraðinn ekki að vera meiri en 40 ml/lítra rúmmál útlíms/mínútu. Hugsanlegan leka á að mæla með geislamerktu albúmini eða rauðum blóðkornum sem dælt er inn í gegnflæðis hringrásina og nota viðeigandi aðferðir við stöðugt eftirlit á geislavirkum leka inn í blóðrásina. Nauðsynlegt getur verið að breyta flæðihraða og laga stasann til að tryggja stöðugleika í leka frá gegnflæðishringrásinni yfir í blóðrásina (styrkur geislavirkni í blóðrás hafi náð hámarki (plateau)) og að hann fari ekki yfir 10%. Ef uppsafnaður leki inn í blóðrásina er >10% skal hætta gegnflæði. Í þeim tilvikum á að fylgja hefðbundnum aðferðum við skolun og nota að minnsta kosti 2 lítra af dextran 70 innrennslislausn í bláæð eða svipaðan vökva.

Í kjölfar einangraðs gegnflæðis um útlím á alltaf að nota hefðbundnar skolunaraðferðir, með dextran 70 innrennslislausn í bláæð eða svipuðum vökva. Eftir gegnflæði um neðri útlím, á að nota 3 til 6 lítra og eftir gegnflæði um efri útlím á að nota 1 til 2 lítra. Verið getur að ekki þurfi meira en 1 lítra í gegnflæði um hnésbót (popliteal) og handlegg. Halda á skolun áfram þar til tært (bleikt, glært) bláæðarútfæði fæst.

Gera á mælingar til að tryggja að tímabil þar sem truflun verður á súrefnisflutningi til útlíms verði eins stutt og mögulegt er (að hámarki 20 mínútur).

Fjarlægja á leifar æxlisins með skurðaðgerð þegar hægt er. Sé þess þörf má íhuga einangrað gegnflæði um útlím í annað sinn 6-8 vikum eftir fyrsta einangraða gegnflæðið um útlím.

Ef einangrað gegnflæði um útlím á við öðru sinni skal hafa lekahraðann við fyrra einangraða gegnflæðið um útlím til viðmiðunar.

Heildarskammtur tasonermíns sem þolist (maximum tolerated dose [MTD]) við einangrað gegnflæði um útlím er 4 mg, sem er 10 sinnum stærri en sá heildarskammtur sem þolist (MTD) í blóðrás. Því

skal búast við alvarlegum aukaverkunum ef verulegur leki verður af tasonermini inn í blóðrás. Af öðrum TNF α lyfjum hafa verið notaðir skammtar allt að 6 mg til einangraðs gegnflæðis um útlím, en í ljós hefur komið að þessi skammtur er óviðunandi með tilliti til svæðisbundinna eiturverkana (local toxicity).

Forðast á að nota samsetningar með lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta (t.d. anthracyclinum) vegna þess að mögulegt er að tasonermin auki eiturverkanir á hjarta, eins og hefur komið fram í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum sem stóðu yfir í 13 vikur. Samtímis notkun lyfja sem líklega geta valdið verulegum lágþrýstingi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Fjöldi lækningameðferða eru notaðaðar venjubundið á meðan á einangruðu gegnflæði um útlím stendur og strax á fyrstu tímunum sem fylgja í kjölfar þess. Þar á meðal eru notuð hefðbundin svæfingarlyf, verkjalyf, hitalækkandi lyf, vökvar til notkunar í bláæð, blóðþynningarlyf og æðþrengjandi lyf. Ekkert hefur komið fram sem bendir til þess að eitthvert þessarra lyfja mótverki við lyfhrif tasonermins. Gæta skal varúðar þó að ekki hafi hingað til orðið vart marktækra milliverkana. (sjá kafla 4.5).

Ef merki um almennar eiturverkanir koma fram, t.d. hiti, hjartsláttartruflanir, lost/lágþrýstingur, andnaðarheilkenni fullorðinna (adult respiratory distress syndrome [ARDS]), skal grípa til almennra stuðningsmeðferða og flytja á sjúkling samstundis á gjörgæsludeild til eftirlits. Mælt er með notkun rúmmálsaukandi og æðþrengjandi lyfja. Nota getur þurft öndunarvél til stuðnings öndunar ef fram kemur andnaðarheilkenni fullorðinna. Fylgjast á náið með nýrna- og lifrarstarfsemi. Blóðraskanir, sérstaklega hvítkornafæð, blóðflagnafæð og truflanir á blóðstorku, geta komið fram.

Tilvik um hólfaheilkenni (compartment syndrome) sem einkennist af verk, bólgu og einkennum frá taugum, sem og vöðvaskemmdum sem hafa áhrif á útlíminn sem tengdur er gegnflæðinu, hafa komið fram hjá einstaka sjúklingi sem fékk meðferð með Beromun. Þess vegna skal hafa eftirlit með sjúklingum fyrstu þrjú dagana eftir gegnflæði um útlím. Í þeim tilvikum þegar klínísk greining á hólfaheilkenni liggur fyrir skal íhuga að beita eftirfarandi meðferð:

- Fellsskurður allra vöðvahólfa í útlímnum sem áhrifin koma fram á.
- Þvinguð þvægræsing og þvag gert basískt, ef vöðvaskemmdir koma fram ásamt auknum vöðvarauða í plasma og þvagi.

Blandaða lyfið inniheldur allt að 151,27 mg (6,58 mmól) af natríum í hverjum ráðlögðum skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Beromun hefur verið notað samtímis interferon-gamma við einangrað gegnflæði um útlím en ekki hefur verið sýnt fram á aukinn árangur. Viðbót interferon-gamma við tasonermin gegnflæðisvökva virðist ekki tengjast marktækri aukningu á framleiðslu líkamans á tasonermini eða öðrum bólgufrumuboðum (inflammatory cytokines), eins og sýnt hefur verið fram á hjá sjúklingum með alvarlega áverka. Hins vegar benda klínískar upplýsingar til þess að heildartíðni aukaverkana aukist ef sjúkingar eru útsettir fyrir tasonermini og interferon-gamma samtímis.

Forðast á að nota samsetningar með lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjarta (t.d. anthracyclinum) þar sem mögulegt er að tasonermin auki eiturverkanir á hjarta, eins og fram hefur komið í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum, sem stóðu yfir í 13 vikur (sjá kafla 4.4).

Fjöldi lækningameðferða eru notaðaðar venjubundið á meðan á einangruðu gegnflæði um útlím stendur og strax á fyrstu tímunum sem fylgja í kjölfar þess. Þar á meðal eru notuð hefðbundin svæfingarlyf, verkjalyf, hitalækkandi lyf, vökvar til notkunar í bláæð, blóðþynningarlyf og æðþrengjandi lyf. Ekkert hefur komið fram sem bendir til þess að eitthvert þessarra lyfja mótverki við

lyfhrif tasonermíns. Gæta skal varúðar þó að ekki hafi hingað til orðið vart marktækra milliverkana (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun lyfja sem líklega geta valdið verulegum lágþrýstingi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Fletta á upp í Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir melphalan til að fá upplýsingar um milliverkanir melphalan.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun tasonermíns á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif á þungun, fósturþroska og þroska nýbura (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Notkun Beromun er því ekki ráðlögð hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tasonermin skiljist út í brjóstamjólk. Þar sem áhætta fyrir brjóstmylkingin er ekki þekkt, er brjóstgjöf ekki leyfð 7 daga frá meðferð með einangruðu gegnflæði um útlím (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um möguleg áhrif þessa lyfs á frjósemi karla og kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir geta tengst Beromun, melphalani eða einangruðu gegnflæði um útlím sem og þeim aðgerðum sem því tengjast, eða verið samsetning þessarra þátta.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknum voru hiti, ógleði, uppköst, þreyta, hjartsláttartruflanir, kuldaheillur, verkir, sýking í sári og húðviðbrögð. Aukaverkanir eru annað hvort staðbundnar, hafa áhrif á útlíminn sem einangrað gegnflæði er um, eða altækar. Altækar aukaverkanir fela í sér væg almenn viðbrögð og eituráhrif á mismunandi líffærakerfi.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar eftir tíðni með því að nota eftirfarandi hefðbundna framsetningu: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar:	Sýking, sýking í sári.
Sjaldgæfar:	Blóðsýking.

Blóð og eitlar

Algengar:	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð.
-----------	-------------------------------

Ónæmiskerfi

Algengar:	Ofnæmisviðbrögð.
-----------	------------------

Taugakerfi

Algengar: Taugaskaði, eiturverkanir á úttaugar, breytt stig meðvitundar, höfuðverkur.

Hjarta

Mjög algengar: Hjartsláttartruflanir.
Algengar: Hjartabilun.

Æðar

Algengar: Segamyndun í bláæðum, segamyndun í slagæðum, lost, lágþrýstingur.
Sjaldgæfar: Teppusjúkdómur í útlægum slagæðum

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Andnauðarheilkenni fullorðinna.
Sjaldgæfar: Lungnabjúgur

Meltingarfæri

Mjög algengar: Ógleði, uppköst.
Algengar: Niðurgangur, hægðatregða.
Sjaldgæfar: Verkir í efri hluta kviðarhols, magabólga með sáramyndunum

Lifur og gall

Mjög algengar: Eiturverkanir á lifur.

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Húðbreytingar.
Algengar: Húðdrep, bjúgur á útlimum.
Sjaldgæfar: Naglalos.

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar: Hólfaheilkenni (compartment syndrome), vöðvaverkur.

Nýru og þvaghæri

Algengar: Prótein í þvagi.
Sjaldgæfar: Bráð nýrnabilun.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Hiti, hrollur, verkir, þreyta.
Algengar: Nætursviti,.

Rannsóknaniðurstöður

Sjaldgæfar: Aukning á kreatíníni í blóði.

Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir

Algengar: Drep í útlím, svo alvarlegt að þörf er á aflímum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Drep í útlím og hólfaheilkenni (compartment syndrome) getur verið svo alvarlegt að þörf er á aflímum.

Greint hefur verið frá síðkomnum teppusjúkdómi í útlægum slagæðum í neðri útlímum hjá sjúklingum nokkrum árum eftir einangrað gegnflæði um útlím, aðallega hjá sjúklingum með staðfesta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, eða sem gengist hafa undir viðbótargeislameðferð á útlímnum sem um ræðir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Verði ofskömmun fyrir slysi skal hætta einangruðu gegflæði um útlím tafarlaust og skola útlíminn út með að minnsta kosti 2 lítrum af dextran 70 innrennslisvökva til notkunar í bláæð eða svipuðum vökva (sjá einnig kafla 4.4).

Ef merki um almennar eiturverkanir koma fram, t.d. hiti, hjartsláttartruflanir, lost/lágþrýstingur, andnaðarheilkenni fullorðinna, skal grípa til almennra stuðningsmeðferðar og flytja sjúkling samstundis á gjörgæsludeild til eftirlits. Mælt er með notkun rúmmálsaukandi og æðaþrengjandi lyfja. Nota getur þurft öndunarvél til stuðnings öndunar ef fram kemur andnaðarheilkenni fullorðinna. Fylgjast á náið með nýrna- og lifrarstarfsemi. Blóðraskanir, sérstaklega hvítkornafæð, blóðflagnafæð og truflanir á blóðstorku, geta komið fram.

Sem stendur er ekki til sérhæft móteitur við tasonermini. Ekki er mælt með að notuð sé meðferð með and-TNF α mótefnum.

Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir melphalan varðandi atriði er varða ofskömmun melphalans.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Aðrir ónæmisörvar, ATC-flokkur: LO3A X11.

Verkunarháttur

Virgni gegn æxlum *in vivo* stafar líklega bæði af beinum og óbeinum verkunum:

Bein hindrun á skiptingu æxlisfruma: Tasonermin er frumueyðandi eða frumuhemjandi *in vitro* hjá mörgum æxlisfrumulínum sem eru af ólíkri vefjamyndun.

Bein verkun á æðamyndun æsla: Tasonermin hefur áhrif á lögun og dregur úr skiptingu þekjufrumna og breytir tjáningu sérhæfðra próteina á yfirborði frumnanna sem og seytiþróteinum (secretory proteins) (þar með talin viðloðunarsameindir og storkutemprandi prótein, hvítfrumuboð og blóðmyndandi vaxtarþættir). Þessar breytingar leiða aftur á móti til forstigs storkunar (procoagulant state), sem leiðir til segamyndunar í öræðum. Þetta leiðir til þess að samloðun og útganga hvítkorna úr æð eykst, sem leiðir til íferðar eítílfruma, einkjörnunga og kyrninga inn í æxlið. Ástæða fyrir mismunandi næmi milli æðanets í æxlum (mikið) borið saman við eðlileg æðanet (lítið) er sem stendur ekki þekkt.

Óbein og bein ónæmistemprun: Tasonermin hefur djúpstæð (profound) áhrif á frumuhluta ónæmiskerfisins. Fjölgun verður á virkjuðum B- og T-eítílfrumum, aukinn þroski T-drápsfrumna og mótefna-seytandi frumna, einkjörnungar/átfrumur virkjast til að drepa æxlisfrumur, kyrningar virkjast til að sýna aukna átfrumuvirkni, öndunarsprett (respiratory burst) og kornatæmingu, sem og viðloðun við þekjuvef. Að auki við bein áhrif temprar tasonermin einnig ónæmissvar með því að auka framleiðslu frumuboða, sem og miðla sem hafa lágan mólþunga (low molecular weight mediators) (prostaglandína, blóðflöguvirkjandi þátta). Ýmislegt bendir til þess að þessi ónæmistemprandi virkni skipti máli fyrir verkun gegn æxlum; t.d. er verkun tasonermins gegn æxlum miklu minna afgerandi hjá dýrum með ónæmisbrest (immunodeficient). Ennfremur, hafa dýr sem hafna tilraunaæxlum (experimental tumors) eftir tasonermin meðferð getað þróað sérhæft ónæmi gegn þeirri æxlisfrumugerð.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að tasonermin er virkt í stöðluðum prófunum fyrir TNF, með því að valda blæðandi drepi í æxlisnútum í einsgena æxliskerfum músa og fjölgena æxliskerfum manna eftir staðbundna inndælingu eða inndælingu í blóðrás.

Almenn notkun tasonermins takmarkast vegna eiturverkana þess, en sá skammtur sem talinn er hafa áhrif (effective dose) út frá forklínískum rannsóknum er talsvert hærri en sá hámarksskammtur sem þolist hjá mönnum (observed human maximum tolerated dose).

Klínísk verkun

Sýnt hefur verið fram á að svæðisbundin (loco-regional) notkun Beromun ásamt melphalani, er mjög áhrifarík við staðbundna stjórnun á óskurðtækum sarkmeinum í mjúkvefjum útlíma. Þrátt fyrir það, er meðferðin sérhæfð svæðisbundin meðferð (loco-regional treatment) og ekki er búist við að hún hafi áhrif á lifun. Þöruð (matched-pair) greining á lifun sjúklinga sem fengu meðferð með Beromun og melphalani með einangruðu gegnflæði um útlím samanborið við þekkt viðmið sýndi ekki fram á að mismunur væri á lifun ($p=0,5$).

5.2 Lyfjahvörf

Almenn lyfjahvörf:

Upplýsingar um almenn lyfjahvörf tasonermins eru rýrar. Skammtaháð áhrif hafa sést eins og minnkandi úthreinsun og lengingu á helmingunartíma við hækkandi skammta. Lokahelmingunartími við hámarksskammt í bláæð sem þolist ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) var 15-30 mínútur.

Lyfjahvörf við einangrað gegnflæði um útlím:

Með einangruðu gegnflæði um útlím er hægt að gefa háa og nokkuð stöðuga þéttni af tasonermini í útlím. Upplýsingar sem fengist hafa frá 51 sjúklingi sem fékk einangrað gegnflæði um útlím sýna að hámarksþéttni tasonermins í gegnflæðishringrás fæst 30 mínútum eftir að einangrað gegnflæði um útlím er hafið og er á bilinu 3.000 til 4.000 ng/ml. Við aðstæður þegar leki inn í blóðrás er minni en 2% (sást hjá 38 af 51 sjúklingi), náðist hámarksþéttni tasonermins í blóðrás 5 mínútum eftir að einangrað gegnflæði um útlím var hafið og var um það bil 200 sinnum lægri en í gegnflæðishringrásinni. Við aðstæður þar sem leki inn í blóðrás er meiri en 2% (sást hjá 13 af 51 sjúklingi) var hámarksþéttni tasonermins í blóðrás enn a.m.k. tíu sinnum lægri en það sem var í gegnflæðishringrásinni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir tasonermins hafa verið rannsakaðar í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, kaninum, hundum og öpum. Blóðfræðilegar breytingar og breytingar á blóðrás drögu úr heilsu (well-being) og þyngdaraukningu, sem og breytingar á starfsemi lifrar og nýra voru helstu aukaverkanirnar sem fram komu við endurtekna notkun tasonermins. Blóðfræðilegar breytingar voru m.a. blóðleysi, aukin blóðkornaskil og fjölgun eða fækkun hvítkorna og blóðflagna, háð tegund og meðferðarlengd. Breytingar í blóðrás voru m.a. lækun blóðþrýstings og í sumum rannsóknum kom fram aukinn hjartsláttur og minnkuð samdráttarhæfni. Nýmyndunargeta lifrarinnar minnkaði eins og hækkun á lifrarenisímum benti til. Breytingar á starfsemi nýrna voru aukinn vatns- og natríumútskilnaður sem og aukning á þvagefni og kreatíníni. Ekki var hægt að ákvarða NOTEL (No Observed Toxic Effect Level) í forklínískum rannsóknum þó að undanskilinni 7 daga lyfjagjöf með $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ hjá öpum. Þær breytingar sem fram komu við þennan lága skammt í 13 vikna rannsóknum má flokka sem lágmarksbreytingar og að fullu afturkræfar.

Tasonermin fer ekki yfir heilbrigðan blóð-heila hemil í neinu marktækum mæli hjá músum. Röntgenrannsókn á öllum líkama (whole body radiography) Rhesus apa gaf ekki til kynna sérhæft dreifingarmynstur eftir gjöf á geislamerktu tasonermini. Tasonermin fór hvorki yfir fylgju né inn í æxli með drepi (necrotic tumor). Rannsóknir á lyfjahvörfum hjá Rhesus öpum eftir inndælingu tasonermins í bláæð gefa til kynna að útskilnaðurinn sé með ósérhæfðri og ómettanlegri gaukulsíun um nýrun. Annar sérhæfður og mettanlegur brotthvarfsferill sem felur í sér tasonerminviðtaka virðist vera líklegur.

Ekki hafa fundist sannanir á stökkbreytandi áhrifum hvorki *in vivo* né *in vitro*. Hvorki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun né krabbameinsvaldandi áhrifum þar sem prófanir eru ekki taldar hæfa þar sem klínísk notkun Beromun er einangrað gegnflæði um útlím til meðferðar á sarkmeinum í mjúkvæfjum.

Til að ná yfir ætlaða klíníska notkun Beromun hafa rannsóknir á einangruðu gegnflæði um útlím verið gerðar á afturfótum heilbrigðra rotta með því að nota mismunandi skammta sem svara til sömu þéttni tasonermíns sem notuð er við klínískar aðstæður hjá mönnum. Fyrir utan smávægilega versnun á blóðþurrðaráhrifum við hærri skammta, sýndu niðurstöður úr hefðbundnum vefjafræðilegum rannsóknum engan mun hvað varðar áhrif á húð, vöðva, bein, taugar og æðar hjá dýrum sem fengu meðferð með tasonermin og dýrum sem notuð voru til viðmiðunar. Ekki sáust síðkomin skaðleg áhrif af völdum tasonermíns.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat
Tvínatríum fosfat dodecahýdrat
Albúmín úr sermi manna.

6.2 Ósamrýmanleiki

Við einangrað gegnflæði um útlím er ekki vitað um ósamrýmanleika gegnflæðisvökvans við hitameðferð (hyperthermia), himnusúrefnisgjafann (membrane oxygenator) né sílikonslöngur. Sýni af gegnflæðisvökva úr nokkrum einangruðum gegnflæðum um útlím sýna að þéttni tasonermíns nær stöðugleika (mælt með ELISA) allt að 100 mínútum eftir að gegnflæðið er hafið og ekki komu fram merki um lækun vegna niðurbrots.

Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir melphalan varðandi atriði er varða ósamrýmanleika við melphalan.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Tilbúin lausn:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klst. við 25°C.

Með hiðsjón af hættu á örverumengun á að nota lyfið strax eftir blöndun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymsla þess og geymsluskilyrði fram að notkun á ábyrgð notandans og á almennt ekki að vera lengra en 24 klukkustundir við 2 til 8°C, nema blöndunin hafi farið fram við gildaða smitgát undir gæðaeftirliti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas með stofni

Hettuglas úr gleri af tegund I með klóróbútýlgúmmítappa, innsiglað með ál smelluloki.

Hver pakking inniheldur 4 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um blöndun

Leysa á innihald eins hettuglass af Beromun stofni upp með 5,3 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf. Einsleit lausn fæst með því að hrista varlega. Tilbúna lausn af lyfinu á að skyggna með tilliti til agna fyrir gjöf. Lausnin er nær til ljósgul að lit.

Lyfið inniheldur ekki rotvarnarefni og er aðeins til notkunar í eitt skipti. Eftir að umbúðir hafa verið rofnar á undir venjulegum kringumstæðum að nota hettuglasið strax (sjá kafla 6.3). Varðandi leiðbeiningar um lyfjagjöf sjá kafla 4.2.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Lúxemborg
Stórhertogadæmið Lúxemborg

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/097/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. apríl 1999
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. apríl 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kaupmannahöfn
Danmörku

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Beromun 1 mg innrennslisstofn, lausn
Tasonermin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg tasonermin samsvarandi $3,0-6,0 \times 10^7$ a.e.

3. HJÁLPAEFNI

Natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, tvínatríum hýdrógenfosfat dodecahýdrat, albúmín úr sermi manna.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisstofn, lausn

4 hettuglös með innrennslisstofni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til lyfjagjafar með einangruðu gegnflæði um útlím.

Til notkunar í slagæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Aðeins til notkunar í eitt skipti. Nota á lyfið strax eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Lúxemborg
Stórhertogadæmið Lúxemborg

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/097/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR BEROMUN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Beromun 1 mg innrennslisstofn
Tasonermin
Til notkunar í slagæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Beromun 1 mg innrennslisstofn, lausn Tasonermin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Beromun og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Beromun
3. Hvernig nota á Beromun
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Beromun
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Beromun og við hverju það er notað

Beromun inniheldur virka efnið tasonermin (tumor necrosis factor alfa-1a), sem er framleitt með DNA samruna. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisörvar sem hjálpa ónæmiskerfinu á vinna á krabbameinsfrumum.

Beromun er notað ásamt lyfi sem inniheldur melphalan til að meðhöndla sarkmein í mjúkvef handleggja og fótleggja. Meðferðinni er ætlað að draga úr stærð æxlisins til flýta fyrir því að hægt sé að fjarlægja það með skurðaðgerð eða til að koma í veg fyrir alvarlegar skemmdir á heilbrigðum vefjum og seinka þannig eða koma í veg fyrir að þörf sé á aflimun handleggs eða fótleggs.

2. Áður en byrjað er að nota Beromun

Ekki má nota Beromun

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tasonermini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með verulegan hjartakvilla
- ef þú ert með alvarlegan lungnasjúkdóm.
- ef þú ert með, eða hefur haft nýlega magasár.
- ef þú ert með of fáar blóðfrumur eða með blæðingavandamál .
- ef þú ert með meðalsvæsinn eða svæsinn lifrar- eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú mátt ekki nota æðapregjandi lyf (notuð til að hækka lágan blóðþrýsting), blóðþynningar lyf (notuð til að koma í veg fyrir blóðstorku), geislavirk efni til eftirlits.
- ef þú ert samtímis að nota lyf sem hafa eiturvefkanir á hjartað.
- ef þú ert með hækkuð kalsíumgildi í blóði.
- ef þú er með tiltekna sýkingar sem ekki svara gjöf sýklalyfja.
- ef þú er með mikinn bjúg á handlegg eða fótlegg þeim sem meðhöndla á, vegna staðbundnar vökvasöfnunar eða alvarlegrar vökvasöfnunar á kvið.
- ef þú ert þunguð eða hyggst verða þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti verður þú að hætta því í að minnsta kosti sjö daga eftir meðferð með Beromun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Beromun verður gefið af lækni sem býr yfir reynslu og hefur fengið þjálfun í að beita aðferð sem kallast einangrað gegnflæði um útlím (isolated limb perfusion). Þessi aðferð tryggir að Beromun helst

innan þess handleggs eða fótleggs sem meðhöndla á. Mikilvægt er að það berist ekki til annarra hluta líkamans vegna þess að það sem kallað er leki inn í blóðrás getur valdið alvarlegum aukaverkunum á helstu líffærin í líkamanum.

Á meðan einangrað gegnflæði um útlím stendur yfir og í sjö til tíu daga á eftir munt þú þurfa að dvelja á sjúkrahúsi þar sem læknirinn mun fylgjast vandlega með blóðþrýstingi, blóðrás og mögulegum aukaverkunum. Verið getur verið að þú þurfir að dveljast í stuttan tíma á gjörgæsludeild í kjölfar einangraðs gegnflæðis um útlím.

Ástand sem kallast „hólfahailekenni“ (compartment syndrome) getur komið fram innan fyrstu þriggja daganna eftir gjöf Beromun. Einkenni um vöðvaskemmdir í þeim útlím sem gegnflæðinu var beitt á, þ. m. t. verkir, bjúgur sem og einkenni frá taugum (t.d. breytt húðskynjun, lömum) á öll að tilkynna læknum án tafar.

Notkun annarra lyfja samhliða Beromun

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Mjög mikilvægt er að láta lækinn vita ef notuð eru blóðþrýstingslækkandi lyf (til að meðhöndla háþrýsting).

Við einangrað gegnflæði um útlím eru einnig gefin verkjastillandi lyf, hitalækkandi lyf, lyf til að stjórna blóðþrýstingi og blóðþynningarlyf ásamt almennum svæfingarlyfjum.

Meðganga og brjóstagjöf

Þú mátt ekki nota Beromun ef þú ert þunguð.

Ef þú ert með barn á brjósti máttu ekki gefa barninu í að minnsta kosti sjö daga eftir að þú hefur fengið meðferð með Beromun.

Akstur og notkun véla

Á ekki við.

Beromun inniheldur natríum

Blandaða lyfið inniheldur allt að 151,27 mg (6,58 mmól) af natríum í hverjum ráðlögðum skammti. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Umbúðirnar innihalda latex gúmmí

Umbúðir lyfsins innihalda latex gúmmí. Getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Beromun

Beromun mun verða gefið með einangruðu gegnflæði um útlím, ásamt melphalani sem er lyf gegn æxlum. Þetta fer fram á meðan þú ert meðvitunarlaus, undir áhrifum svæfingarlyfja.

Blóðflæðið til og frá þeim útlím sem meðhöndlaður er verður stöðvað með þrýstingsumbúðum meðan á aðgerðinni stendur. Blóði, sem er blandað er súrefni með hjarta og lungnavél, er dælt inn um ædalegg í aðalslagæð útlímsins sem meðhöndlaður er um leið og blóði er veitt (dælt) úr aðalbláæðinni. Beromun ásamt melphalani er dælt inn í þessa hringrás í alls 90 mínútur sem útlímurinn verður útsettur fyrir Beromun.

Ráðlagður skammtur Beromun fer eftir útlímnum sem meðhöndla á, yfirleitt eru gefin 3 mg (ef útlímurinn sem meðhöndla á er handleggur) og 4 mg (ef útlímurinn sem meðhöndla á er fótleggur). Leysa þarf Beromun stofninn upp fyrir notkun. Lausnin er síðan gefið í slagæð í handlegg eða fótlegg sem meðhöndla á með einangruðu gegnflæði um útlím í 30 mínútur í upphafi. Eftir það er melphalani bætt í og einangruðu gegnflæði um útlím er haldið áfram í 60 mínútur til viðbótar. Að lokum er útlímurinn skolaður til að fjarlægja leifar af Beromun og melphalani.

Einangrað gegnflæði um útlím gerir mögulegt að útsetja allar æxlisfrumurnar í útlímnum fyrir mjög stórum skömmtum af Beromun og melphalani og auka þannig æxlishefjandi áhrif þeirra, án þess að lyfin komist í aðra hluta líkamans þar sem þau gætu valdið alvarlegum aukaverkunum.

Yfirleitt er einangrað gegnflæði um útlím með Beromun ekki gefið aftur. Sé það gert verður það ekki fyrir en a.m.k. sex vikum eftir fyrsta einangraða gegnflæðið um útlím.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem Beromun er ávallt gefið af hæfum sjúkrahlúslæknum með reynslu, er ofskömmun fyrir slysi mjög ólíkleg. Hins vegar, komi slíkt fyrir mun lækurinn hefja tafarlausa útskolun á útlímnum sem meðhöndlaður var til að fjarlægja Beromun, með því að nota viðeigandi lausn og stöðva einangrað gegnflæði um útlím. Ef einhver hætta er á alvarlegum aukaverkunum verður þú tafarlaust flutt/fluttur á gjörgæsludeild, þar sem lækurinn getur haft nákvæmt eftirlit með þér og hafið viðeigandi meðferð.

Ef verulegur leki af Beromun í blóðrás á sér stað

Ef meira en 10% af Beromun skammtinum berst í meginhluta líkamans grípur lækurinn til svipaðra aðgerða og ef um ofskömmun er að ræða.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir geta verið vegna Beromun, melphalans, aðferðarinnar við einangrað gegnflæði um útlím eða samsetninga þessara þátta. Sumar aukaverkanirnar geta verið alvarlegar, sérstaklega ef Beromun berst til meginhluta líkamans (leki inn í blóðrás). Í u.þ.b. 2% tilvika getur Beromun valdið vefjaskemmdum í handlegg eða fótlegg sem er meðhöndlaður og verið það alvarlegar að aflímunar er þörf. Ef einhver hætta er á alvarlegum aukaverkunum mun lækurinn tafarlaust flytja þig á gjörgæsludeild til að hafa nákvæmt eftirlit með þér og hefja viðeigandi meðferð.

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram meðan á meðferð með lyfinu stóð (flokkaðar eftir því hversu líklegt er að þær komi fram).

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- truflanir á hjartslætti
- ógleði, uppköst
- lifrarskemmdir
- blöðrumyndun á húð
- hiti (vægur til meðalhár), hrollur
- verkur í handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður
- þreyta

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar
- staðbundnar sýkingar í sári
- fækkun ákveðinna hvítra blóðkorna og blóðflagna.
- ofnæmisviðbrögð
- taugaskaði
- skert meðvitund
- höfuðverkur
- hjartasjúkdómar sem geta valdið mæði eða ökklabjúg
- blódtappamyndun í slagæð eða bláæð handleggs eða fótleggs sem var meðhöndlaður (segarek)
- lágur blóðþrýstingur, lost
- alvarlegir öndunarerfiðleikar

- hægðatregða, niðurgangur
- húðdrep (dauði húðfrumna) í handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður
- bjúgur á ökklum, fótum eða fingrum vegna vökvasöfnunar í handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður
- hólfahæilkenni (compartment syndrome) sem er ástand sem einkennist af verk, bólgu og einkennum frá taugum sem og vöðvaskemmdum í handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður
- vöðvaverkir
- prótein í þvagi.
- nætursviti.
- drep í vefjum (dauði vefjafrumna) í handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður sem er það alvarlegur að þörf er á aflimun

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- blóðsýking
- vökví í lungum
- kviðverkir
- bólgur í slímhúð magans (magabólga)
- tímabundið naglalos á fingrum eða tám á handlegg eða fótlegg sem var meðhöndlaður
- nýrnabilun
- blóðrannsóknir sýna breytingu á starfsemi nýrna
- þrenging eða stífla í æðum útlíma sem flytja blóð frá hjartanu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Beromun

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Nota skal lyfið strax eftir blöndun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Beromun inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tasonermin. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af tasonermini. Leysa á innihald eins hettuglass af Beromun stofni upp með 5,3 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn fyrir stungulyf.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru natríum tvíhýdrógenfosfat tvíhýdrat, tvínatríum fosfat dodecahýdrat og albúmín úr sermi manna.

Lýsing á útliti Beromun og pakkningastærðir

Beromun er hvítur til beinhvítur innrennslisstofn, lausn (innrennslisstofn), í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa, innsiglað með ál smelluloki. Hver pakkning inniheldur 4 hettuglös með stofni.

Markaðsleyfishafi

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Lúxemborg

Stórhertogadæmið Lúxemborg

Framleiðandi

Eumédica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Belgía

Fyrir allar upplýsingar um þetta lyf, vinsamlegast hafið samband við markaðsleyfishafa:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Lúxemborg
Stórhertogadæmið Lúxemborg
Tel : +352 27403070

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.