**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Beromun 1 mg milteliai infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 1 mg tasonermino*, atitinkančio 3 - 6 x $10^7$ TV (tarptautinius vienetus).

*Naviko nekrozės faktorius alfa-1a (NNFα-1a), gaminamas rekombinantine DNR technologija, naudojant *E. coli*.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:
Kiekviename flakone yra 20,12 mg (0,87 mmol) natrio. Ištirpinus 0,9 % fiziologiniame natrio chlorido tirpale, natrio kiekis yra 37,82 mg (1,64 mmol).
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui (infuziniai milteliai).

Milteliai yra balti arba balkšvi.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Beromun skirtas suaugusiesiems kaip papildoma priemonė gydant neoperuotiną galūnių minkštųjų audinių sarkomą kartu su melfalanu lengvai hiperterminės izoliuotos galūnės perfuzijos būdu (IGP), kaip papildoma procedūra prieš chirurginį naviko pašalinimą siekiant išvengti amputacijos ar ją atitolinti, arba palaikomajam gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šiuo metodu turi gydyti chirurgų komanda, turinti galūnių sarkomos gydymo ir IGP patirties, specializuotame centre, kuriame yra lengvai prieinamas intensyviosios terapijos skyrius ir įranga, kuria galima nuolat stebėti vaistinio preparato nuotėkį į sisteminę kraujotaką.

Dozavimas
*Beromun*
Viršutinė galūnė: iš viso 3 mg dozė atliekant IGP
Apatinė galūnė: iš viso 4 mg dozė atliekant IGP

*Melfalanas:*
Melfalano dozė apskaičiuojama litro ir kiekio metodu pagal 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.), didžiausia dozė yra 150 mg.
13 mg/litrui tirpalo viršutinės galūnės perfuzijai.
10 mg/litrui tirpalo apatinės galūnės perfuzijai.

*Vaikų populiacija*
Beromun saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

*Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*
Jei ruošiamas Beromun tirpalas, rekomenduojama mūvėti pirštines. Jei sausų Beromun miltelių arba paruošto tirpalo patenka ant odos ar gleivinės, būtina kruopščiai nuplauti vandeniu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Beromun švirkščiamas atliekant lengvai hipertermiškos IGP. Perfuzijos sistema (ritininė pompa, oksigenatorius su integruotu rezervuaru, šilumos keitiklis, jungiamieji vamzdeliai) turi būti paruošta prieš operaciją ir užpildyta 700 - 800 ml perfuzinio skysčio, kai hematokritas yra 0,25 - 0,30.

Perfuzijos aukštis parenkamas taip, kad būtų tinkamai apimami pažeisti audiniai, ir įstatomi kateteriai (kateterių įstatymo vietos: išorinė klubo, bendroji šlaunies, šlaunies–pakinklio, pakinklio, pažasties bei žąsto kraujagyslės). Išorinis šilumos netekimas galūnėje stabdomas uždedant šiluminį apklotą bei nuolat stebint temperatūrą su po oda ir į raumenis įvestais termistoriniais zondais. Nepažeista ranka ir koja turi būti apsaugota naudojant Esmarch (išstūmimo) bandažą. Turniketas turi būti pritaikytas viršutinei galūnei.

Prijungus sistemą prie izoliuotos galūnės, turi būti nustatytas 35 - 40 ml litrui galūnės tūrio tėkmės greitis per minutę bei, naudojant radioaktyviųjų žymėtų dalelių techniką, stebimas preparato nuotėkis iš galūnės į sisteminę kraujotaką (žr. 4.4 skyrių). Tėkmės greitį bei turniketą gali prireikti sureguliuoti taip, kad būtų užtikrintas nekintamas preparato nuotėkis iš perfuzinės sistemos į sisteminę kraujotaką (pasiekiamas nekintamas sisteminis radioaktyvumas), jis negali viršyti 10 %. Beromun leidžiamas tik esant mažesniam nei 10 % nuotėkiui.

Kai distalinio galūnės galo poodinių audinių temperatūra tampa > 38 °C (tačiau neviršija 39 °C) ir perfuzinio tirpalo pH yra 7,2 - 7,35, reikia į arterinę sistemos liniją iškart sušvirkšti Beromun.
30 minučių perfuzavus vien Beromun, reikia iškart į sistemos rezervuarą arba lėtai į jos arterinę liniją suleisti melfalaną. Tada dviejose skirtingose auglio srities vietose temperatūra turi tapti > 39 °C (tačiau neviršyti 40 °C). Melfalanu reikia perfuzuoti 60 min. Taigi visos perfuzijos trukmė turi būti 90 min.

Perfuziją baigus, perfuzinį tirpalą reikia sukaupti rezervuare ir tuo pačiu metu į sistemą suleisti plaunamojo skysčio, nustačius tokį patį jo tėkmės greitį: 35 - 40 ml/litrui galūnės tūrio per minutę. Plauti reikia tol, kol perfuzinis tirpalas tampa šviesiai rožinis, permatomas (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu tik įmanoma, naviko likučius reikia pašalinti chirurginiu būdu. Praėjus 6 - 8 savaitėms po pirmos IGP, galima, jei reikia, atlikti antrą IGP (žr. 4.4 skyrių) .

## 4.3 Kontraindikacijos

Kontraindikacijos IGP su Beromun atlikti suskirstytos pagal sudedamąsias procedūros dalis.

Kontraindikacijos vartoti Beromun

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunki širdies ir kraujagyslių sistemos liga, pvz., II, III ar IV funkcinės klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją, sunki krūtinės angina, širdies aritmijos, prieš tris mėnesius iki gydymo pradžios įvykęs miokardo infarktas, venų trombozė, periferinių arterijų okliuzinė liga, neseniai įvykusi plautinė embolija.

Sunki plaučių disfunkcija.
Neseniai buvusi arba esanti aktyvi pepsinė opa.
Sunkus ascitas.

Ryškūs kraujo pokyčiai, pavyzdžiui, leukocitų < 2,5 x $10^9$/l, hemoglobino < 9 g/dl, trombocitų < 60 x $10^9$/l, hemoraginė diatezė ar aktyvus kraujavimas.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui, nefrozinis sindromas, serumo kreatinino koncentracija > 150 mkmol/l ar kreatinino klirensas < 50 ml/min.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui daugiau kaip 2 kartus viršutinę normos ribą viršijanti aspartato ar alanino aminotransferazės arba šarminės fosfatazės koncentracija, arba daugiau kaip 1,25 karto viršutinę normos ribą viršijanti bilirubinemija.

Hiperkalcemija > 12 mg/dl (2,99 mmol/l).

Kai negalima vartoti vazopresorių.

Kai negalima vartoti antikoaguliantų.

Kai tuo pačiu metu gydoma kardiotoksiniais preparatais (pvz., antraciklinais).

Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

Kontraindikacijos vartoti melfalaną

Žr. melfalano preparato charakteristikų santrauką.

Kontraindikacijos atlikti IGP procedūrą

Sunkus ascitas.

Sunki galūnių limfedema.

Kai negalima vartoti vazopresorių.

Kai negalima vartoti antikoaguliantų.

Kai negalima radioaktyvumo pėdsakų stebėsena.

Kai negalima galūnių hipertermija.

Kai žemiau naviko esančios galūnės aprūpinimas krauju smarkiai priklauso nuo kraujagyslių, susijusių su naviku. Tai nustatoma atlikus arteriogramas.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

IGP turi būti atliekama specializuotuose centruose, kuriuose yra galūnių sarkomų gydymo ir IGP procedūrų atlikimo patirtį turinčios chirurgų komandos bei intensyviosios terapijos skyrius, kur galima ilgą laiką stebėti ligonį, jei vaistinio preparato patenka į sisteminę kraujotaką. Beromun draudžiama švirkšti į bendrąją kraujotaką.

Prieš IGP procedūrą reikia susipažinti su melfalano preparato charakteristikų santrauka.

Bendroji anestezija bei mechaninė plaučių ventiliacija turi būti atliekamos pagal standartines metodikas. Svarbu palaikyti vienodą anestezijos gylį vengiant didelių kraujo spaudimo svyravimų, galinčių skatinti nuotėkį iš perfuzinės sitemos į sisteminę kraujotaką.

Griežtai rekomenduojama IGP procedūros metu stebėti centrinį veninį bei arterinį kraujo spaudimą. Baigus IGP, kraujo spaudimas, šlapimo išsiskyrimas bei elektrokardiograma turi būti stebimi dar 24 - 48 valandas ar ilgiau, jei reikia. IGP metu bei po jos gali prireikti Swan-Ganz kateterio plaučių arterijos bei pleištiniam spaudimui stebėti.

Karščiavimo, šaltkrėčio ar kitų į gripą panašių simptomų, susijusių su Beromun vartojimu, profilaktikai bei gydymui prieš IGP procedūrą galima skirti paracetamolio (geriamojo ar žvakutėmis) ar kito vaisto nuo uždegimo ar karščiavimo.

Šoko profilaktikai ligonis prieš, per perfuzijos procedūrą ir po jos visada turi būti gavęs daug skysčių. To reikia norint palaikyti optimalią hemodinamiką bei užtikrinti gausų šlapimo išsiskyrimą, ypač po perfuzijos, kad likęs Beromun greitai išsiskirtų iš organizmo. Papildomi neatidėliotinos pagalbos tirpalai (kristaloidai ir koloidai) turi būti paruošti tam atvejui, jei labai sumažėtų kraujo spaudimas. Koloidinių ir hidroksietilkrakmolo tirpalų skiriama pirmiausia, kadangi ilgiau išsilaiko sisteminėje kraujotakoje. Be to, jei reikia pagal klinikinę būklę, IGP metu bei po jos gali būti vartojami vazopresoriai, pavyzdžiui, dopaminas. Jei nebaigus IGP procedūros, išryškėja sunkus šokas, galūnės perfuziją reikia nutraukti bei pradėti reikiamą gydymą.

Kad į sisteminę kraujotaką patektų kuo mažiau perfuzinio skysčio, perfuzijos tėkmės greitis neturi viršyti 40 ml/litrui galūnės tūrio per minutę. Norint stebėti galimą nuotėkį, į perfuzinę sistemą turi būti įšvirkšta radioaktyvia medžiaga pažymėto albumino arba eritrocitų bei nuolat matuojamas radiaktyvumo nuotėkis į sisteminę kraujotaką. Tėkmės greitį bei turniketą gali prireikti sureguliuoti taip, kad būtų užtikrinamas nekintamas preparato nuotėkis iš perfuzinės sistemos į sisteminę kraujotaką (pasiekiamas nekintamas sisteminis radioaktyvumas), jis negali viršyti 10 %. Jei į sisteminę kraujotaką iš viso nutekėjo daugiau nei 10 %, perfuzija turi būti nutraukta. Tokiu atveju reikia pradėti įprastinę plovimo procedūrą: lašinti mažiausiai 2 litrus dekstrano 70 ar kito panašaus tirpalo.

Po IGP visada reikia atlikti įprastinę plovimo procedūrą: lašinti dekstrano 70 ar kito panašaus tirpalo. Po apatinės galūnės perfuzijos reikia sunaudoti 3 - 6 litrus, po viršutinės — 1 - 2 litrus skysčio. Atliekant perfuziją pakinklio arba žąsto srityje, gali pakakti mažiau nei 1 litro tirpalo. Plovimas tęsiamas tol, kol iš venos išsiskiriančio skysčio spalva tampa skaidri (rožinė, permatoma).

Reikia užtikrinti, kad galūnė be deguonies tiekimo būtų kuo trumpiau (daugiausia 20 minučių).

Jeigu tik įmanoma, naviko likučius reikia pašalinti chirurginiu būdu. Praėjus 6 - 8 savaitėms po pirmos IGP, galima, jei reikia, atlikti antrą IGP.

Jei reikalinga dar viena IGP, gydytojas turi įvertinti ankstesnės IGP metu buvusį nuotėkį į sisteminę kraujotaką.

Tasonermino didžiausia toleruojama dozė (DTD) atliekant IGP yra 4 mg, ji yra 10 kartų didesnė už sisteminę DTD. Taigi netgi nesant didelio Beromun nuotėkio į sisteminę kraujotaką, gali atsirasti sunkus šalutinis poveikis. Taikant IGP buvo švirkščiama iki 6 mg kitų NNFα preparatų, bet šios dozės buvo nepriimtinos dėl vietinio toksinio poveikio.

Derinti su toksinį poveikį širdžiai sukeliančiais vaistiniais preparatais (pvz., antraciklinais) reikia vengti, kadangi ikiklinikinių 13 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimų duomenimis, tasonerminas gali stiprinti kardiotoksinį poveikį. Vaistinių preparatų, galinčių sukelti reikšmingą hipotenziją, kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Nusistovėjusia praktika IGP procedūros metu ir tuoj pat po operacijos taikomos įvairios terapinės priemonės. Tai įprastiniai anestetikai, analgetikai, antipiretikai, intraveniniai skysčiai, antikoaguliantai ir kraujagysles sutraukiantys preparatai. Kad kuris nors iš minėtų preparatų naikintų farmakodinaminį tasonermino poveikį, įrodymų nėra. Reikšmingos sąveikos iki šiol nepastebėta, tačiau reikia elgtis atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Jei atsiranda sisteminės intoksikacijos požymių, pvz., karščiavimas, širdies aritmija, šokas ar hipotenzija, suaugusių kvėpavimo sutrikimo sindromas (SKSS), turi būti pradėtos taikyti bendrosios gyvybinių funkcijų palaikymo priemonės bei pacientas nedelsiant perkeliamas į intensyviosios terapijos skyrių sekimui. Rekomenduojama skysčių terapija bei vazopresoriai. Jei atsiranda SKSS, rekomenduojama dirbtinė plaučių ventiliacija. Turi būti sekama inkstų bei kepenų funkcija. Galimi hematologiniai sutrikimai, būtent leukopenija, trombocitopenija bei krešėjimo sutrikimai.

Kai kuriems pacientams, gydytiems Beromun, pasireiškė vadinamojo ankštumo sindromo požymiai, tokie kaip skausmas, tinimas, neurologiniai simptomai bei raumenų pažeidimo požymiai. Todėl pirmąsias tris dienas po IGP procedūros pacientai turi būti stebimi. Nustačius klinikinę ankštumo sindromo diagnozę turi būti svarstomas toks gydymas:
- visų suspaustų pažeistos galūnės raumenų fasciotomija,
- diurezės greitinimas bei šlapimo šarminimas, jei atsiranda raumens pažeidimas su padidėjusia mioglobino koncentracija plazmoje ir šlapime.

Rekomenduojamoje paruošto vaisto dozėje yra ne daugiau kaip 151,27 mg (6,58 mmol) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Šioje vaistinio preparato talpyklės sudėtyje yra lateksinės gumos. Gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Beromun buvo vartotas kartu su gama interferonu IGP, bet poveikis nebuvo geresnis. Pridėjus gama interferono į perfuzinį tirpalą su tasonerminu, endogeninio tasonormino ir uždegiminių citokinų išsiskyrimas smarkiai nepadidėjo, kaip atsitinka sunkių traumų atveju. Tačiau klinikiniai duomenys rodo, kad kartu skiriant tasonerminą bei gama interferoną dažnesnis šalutinis poveikis.

Reikia vengti derinti su kardiotoksiniais vaistais (pvz., antraciklinais), kadangi ikiklinikinų 13 savaičių trukmės toksikologinių tyrimų duomenimis, tasonerminas gali sustiprinti kardiotoksinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Per IGP procedūrą ir po jos ligoniui skiriama medikamentų: anestetikų, vaistų nuo karščiavimo, skausmo, skysčių į veną, antikoaguliantų bei vazopresorių. Duomenų, kad šie preparatai veikia tasonermino farmakodinamiką, nėra. Nors reikšmingos sąveikos iki šiol nepastebėta, reikia būti atsargiems (žr. 4.4 skyrių).

Nerekomenduojama kartu vartoti vaistinių preparatų, galinčių sukelti reikšmingą hipotenziją (žr. 4.4 skyrių).

Informacijos apie melfalano sąveiką su kitais medikamentais ieškokite melfalano preparato charakteristikų santraukoje.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

<u>Nėštumas</u>
Reikiamų duomenų apie tasonermino vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti poveikį nėštumo eigai, embriono vystymuisi ir postnataliniam vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Beromun negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

<u>Žindymas</u>
Nežinoma, ar tasonerminas išsiskiria į motinos pieną. Kadangi poveikis kūdikiui nežinomas, 7 dienas po IGP maitinti krūtimi negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas
Duomenų apie vaistinio preparato poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

*Saugumo santrauka*

Nepageidaujamas poveikis gali būti susijęs su Beromun ar melfalano vartojimu, IGP procedūra, su ja susijusiais veiksmais arba su šių veiksnių deriniu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškė tokios nepageidaujamos reakcijos: karščiavimas, pykinimas, vėmimas, nuovargis, aritmija, drebulys, skausmas, žaizdų infekcija ir odos reakcija. Šalutinis poveikis yra arba lokalus, sukeltas galūnių gydymo IGP, arba sisteminis. Sisteminės nepageidaujamos reakcijos apima nesunkų poveikį organizmui ir toksinį poveikį į skirtingas organų sistemas.

*Lentelės forma išdėstyta nepageidaujamų reakcijų santrauka*

Nepageidaujamos reakcijos nepriklausomai nuo jų sunkumo suklasifikuotas pagal pasireiškimo dažnį, naudojant tokį apibūdinimą:
labai dažni (≥1/10),
dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10),
nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100),
reti (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000).

*Infekcijos ir infestacijos*
Dažni: infekcija, infekuota žaizda.
Nedažni: sepsis.

*Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai*
Dažni: leukopenija, trombocitopenija.

*Imuninės sistemos sutrikimai*
Dažni: padidėjusio jautrumo reakcijos.

*Nervų sistemos sutrikimai*
Dažni: nervų pažeidimas, periferinis neurotoksinis poveikis, kintantis sąmonės pritemimas, galvos skausmas.

*Širdies sutrikimai*
Labai dažni: aritmija.
Dažni: širdies nepakankamumas.

*Kraujagyslių sutrikimai*
Dažni: venų trombozė, arterijų trombozė, šokas, hipotenzija.
Nedažni: periferinių arterijų okliuzinė liga.

*Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai*
Dažni: suaugusių žmonių kvėpavimo sutrikimo sindromas.
Nedažni: plaučių edema.

*Virškinimo trakto sutrikimai*
Labai dažni: pykinimas, vėmimas.
Dažni: viduriavimas, vidurių užkietėjimas.
Nedažni: skrandžio skausmas, erozinis gastritas.

*Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai*
Labai dažni: toksinis poveikis kepenims.

*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*
Labai dažni: odos reakcija.
Dažni: odos nekrozė, edema.
Nedažni: onichomadėzė (nagų nukritimas).

*Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai*
Dažni: ankštumo (suspaustos ertmės) sindromas, raumenų skausmas.

*Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai*
Dažni: proteinurija.
Nedažni: ūminis inkstų nepakankamumas.

*Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai*
Labai dažni: karščiavimas, šaltkrėtis, skausmas, nuovargis.
Dažni: naktinis prakaitavimas.

*Tyrimai*
Nedažni: padidėja kraujo kreatinino koncentracija.

*Chirurginės ir terapinės procedūros*
Dažni: galūnės nekrozė, kuri gali lemti galūnės amputaciją.

*Išskirtų nepageidaujamų reakcijų aprašas*

Galūnių nekrozė ir ankštumo sindromas gali būti tokio sunkumo, kad gali lemti galūnės amputaciją.

Pranešama, kad praėjus keleriems metams po IGP procedūros, prasideda vėlyvoji apatinių galūnių arterijų okliuzinė liga (VAOL), ypač pacientams, kuriems nustatyti širdies ir kraujagyslių rizikos faktoriai arba kuriems buvo taikoma atitinkama, susijusi su galūnių liga, spindulinė terapija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Atsitiktinai medikamento perdozavus, IGP reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti galūnę plauti, atliekant mažiausiai 2 litrų dekstrano 70 ar kitokio panašaus skysčio infuziją į veną (žr. 4.4 skyrių).

Jei atsiranda sisteminės intoksikacijos požymių, pavyzdžiui, karščiavimas, širdies aritmija, šokas ar hipotenzija, suaugusių kvėpavimo sutrikimo sindromas (SKSS), turi būti pradėtos taikyti bendrosios gyvybinių funkcijų palaikymo priemonės ir pacientas nedelsiant perkeliamas į intensyviosios terapijos skyrių stebėti. Rekomenduojama skysčių terapija bei vazopresoriai. Jei atsiranda SKSS, rekomenduojama dirbtinė plaučių ventiliacija. Turi būti stebimos inkstų bei kepenų funkcijos. Galimi kraujo rodmenų pokyčiai: leukopenija, trombocitopenija bei krešėjimo sutrikimai.

Šiuo metu specifinio tasonermino priešnuodžio nėra. Vartoti anti NNFα antikūnus nerekomenduojama.
Informacijos apie melfalano perdozavimą ieškokite melfalano preparato charakteristikų santraukoje.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas – L03AX11.

Veikimo mechanizmas
*In vivo* antinavikinis aktyvumas tikriausiai priklauso nuo tiesioginio ir netiesioginio poveikio.

*Tiesioginis naviko ląstelių proliferacijos slopinimas. In vitro* tasonerminas daro citotoksinį ar citostatinį poveikį įvairioms skirtingos histogenezės naviko ląstelių linijoms.

*Tiesioginis poveikis naviko kraujagyslėms.* Tasonerminas veikia endotelio ląstelių morfologiją, mažina proliferaciją ir modifikuoja specifinių ląstelės paviršiaus bei sekrecinių baltymų (įskaitant adhezines molekules, krešėjimą moduliuojančius baltymus, interleukinus bei hemopoezės augimo faktorius) ekspresiją. Šie pokyčiai iš dalies sukelia prokoaguliacinę būklę, kuri lemia smulkiųjų kraujagyslių trombozę. Vėliau didėja leukocitų prilipimas ir ekstravazacija, lemiantys naviko infiltraciją limfocitais, monocitais bei granuliocitais. Priežastys skirtingo jautrumo, t.y. naviko kraujagyslių (didelis) ir normalių kraujagyslių (mažas) , šiuo metu nežinomos.

*Netiesioginė ir tiesioginė imunomoduliacija*. Tasonerminas daro didelį poveikį ląsteliniams imuninės sistemos komponentams. Suaktyvėjusių B ir T limfocitų proliferacija, citotoksinių T ląstelių bei imunoglobuliną išskiriančių ląstelių formavimasis pagreitėja, monocitai/makrofagai paskatinami naikinti naviko ląsteles, granuliocitų fagocitinis aktyvumas, respiracinis aktyviųjų dalelių susidarymas, degranuliacija ir prilipimas prie endotelio padidėja. Vėliau, be tiesioginio poveikio, tasonerminas moduliuoja imuninį atsaką sužadindamas ir citokinų, ir mažo molekulinio svorio mediatorių (prostaglandinų, trombocitus aktyvinančių faktorių) gamybą. Kai kurie faktai rodo, kad šis imunomoduliacinis poveikis yra svarbi antinavikinio poveikio dalis, pavyzdžiui, tasonerminas gyvūnams, turintiems imuninės sistemos nepakankamumą, navikus veikia daug silpniau. Be to, gyvūnams, kuriems gydant tasonerminu eksperimentiškai sukeltas navikas sunaikinamas, gali susiformuoti specialus imunitetas prieš tokio tipo naviko ląsteles.

Farmakodinaminis poveikis
Irodyta, kad tasonerminas yra aktyvus įprastinio auglio nekrozės faktoriaus tyrimo metu, po lokalios arba sisteminės injekcijos genetiškai identiškų pelių bei ksenogeninių žmogaus navikų sistemose sukeldamas hemoraginę naviko mazgelių nekrozę. Sisteminį tasonermino vartojimą riboja toksinis jo poveikis, veiksminga jo dozė, numatyta remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, yra gerokai didesnė už stebėtą didžiausią žmogaus toleruojamą dozę.

Klinikinis veiksmingumas
Nustatyta, kad lokalus regioninis gydymas Beromun kartu su melfalanu labai veiksmingai veikia galūnių minkštųjų audinių sarkomą, kurios negalima operuoti. Tačiau šis specifinis vietinis gydymas įtakos išgyvenimui nedaro. Lyginamoji pacientų, gydytų Beromun ir melfanu bei įprastai, išgyvenimo trukmės analizė rodo, kad statistiškai reikšmingo skirtumo nėra (p=0,5).

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

Sisteminė farmakokinetika
Duomenų apie sisteminę tasonermino farmakokinetiką yra nedaug. Įvertinus tai, jog didinant dozę mažėja klirensas ir ilgėja pusinės eliminacijos laikas, nustatyta, kad farmakokinetinės savybės priklauso nuo dozės. Galutinis didžiausios toleruojamos intraveninės dozės (150 mkg/$m^2$) pusinės eliminacijos laikas buvo 15 - 30 minučių.

Farmakokinetika IGP metu
IGP technika leidžia švirkšti į galūnę didelės ir gana pastovios koncentracijos tasonerminą. Remiantis duomenimis, gautais išanalizavus 51 IGP procedūros atvejį, didžiausia tasonermino koncentracija perfuzijos sistemoje pasiekiama po 30 minučių nuo IGP pradžios ir yra 3 000 - 4 000 ng/ml. Jei nuotėkis į sisteminę kraujotaką yra mažesnis nei 2 % (buvo 38 pacientams iš 51), didžiausia tasonermino koncentracija sisteminėje kraujo apytakoje pasiekiama po 5 minučių nuo IGP pradžios ir yra maždaug 200 kartų mažesnė nei perfuzinėje sistemoje. Jei nuotėkis į sisteminę kraujotaką yra didesnis nei 2 % (buvo 13 pacientams iš 51), didžiausia tasonermino koncentracija sisteminėje kraujo apytakoje yra maždaug 10 kartų mažesnė nei perfuzinėje sistemoje.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinės tasonermino savybės buvo nagrinėjamos ikiklinikinių tyrimų su pelėmis, žiurkėmis, triušiais, šunimis ir beždžionėmis, metu. Hematologiniai bei kraujotakos sistemos pokyčiai, pablogėjusi savijauta, kūno svorio padidėjimas bei kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimai buvo svarbiausias nepageidaujamas poveikis, stebėtas po kartotinio tasonermino sušvirkštimo. Kraujo pokyčiai: anemija, padidėjęs hematokritas ar priklausomai nuo gyvūno rūšies bei gydymo trukmės padidėję ar sumažėjęs leukocitų ir trombocitų skaičius. Kraujotakos sistemos sutrikimai: kraujo spaudimo sumažėjimas bei kai kurių tyrimų metu padidėjęs širdies susitraukimų dažnis bei sumažėjęs kontraktiliškumas. Kepenų funkcinis pajėgumas sumažėjo, tai rodė padidėjusi kepenų fermentų koncentracija. Sutrikusi inkstų funkcija pasireiškė padidėjusiu vandens bei natrio išsiskyrimu bei išaugusia šlapalo ir kreatinino koncentracija. KIKNTP (koncentracija, iki kurios nestebėtas toksinis poveikis) ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo nustatyta, išskyrus tyrimą su beždžionėmis, kai 7 dienas buvo skiriama 0,1 mkg/kg preparato. Pokyčiai, išryškėję per 13 savaičių vartojant mažas dozės, gali būti priskiriami minimaliems ir visiškai grįžtamiems.

Tyrimais su pelėmis nustatyta, kad ryškus tasonermino kiekis nepereina kraujo-smegenų barjero. Sušvirkštus Rhesus beždžionėms radioaktyviomis dalelėmis pažymėto tasonermino viso kūno radiografiniu tyrimu ypatingo pasiskirstymo organizme nenustatyta. Tasonermino neprasiskverbė per placentą ir nepateko į nekrozinį naviką. Farmakokinetinių tyrimų su Rhesus beždžionėmis duomenimis, į veną sušvirkštas tasonerminas išsiskiria per inkstus vykstant nespecifinei neprisotinamai glomerulų filtracijai. Kitas specifinis ir prisotinamas pašalinimo mechanizmas gali būti susijęs su tasonermino receptoriais.

Apie mutageninį poveikį nei *in vivo*, nei *in vitro* duomenų nėra. Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai bei karcinogeniškumas netyrinėtas, kadangi Beromun vartojamas tik IGP minkštųjų audinių sarkomoms gydyti.

Norint įvertinti klinikinį Beromun pritaikymą, sveikoms žiurkėms buvo atliekama izoliuota užpakalinės kojos perfuzija, naudojant skirtingas tos pačios koncentracijos, kaip ir gydant žmones, tasonermino dozes. Išskyrus lengvo laipsnio išeminių pokyčių pasunkėjimą vartojant didesnes dozes, standartiniu histologiniu odos, raumenų, kaulų, nervų ir kraujagyslių tyrimu skirtumo tarp tasonermino gavusių bei kontrolinės grupės gyvūnų nenustatyta.Vėliau kenksmingas tasonermino poveikis neišryškėjo.

# 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

## 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio fosfatas dodekahidratas
Žmogaus serumo albuminas

## 6.2 Nesuderinamumas

Ar atliekant IGP yra nesuderinamumas su kitomis perfuzinio tirpalo sudedamosiomis dalimis, hipertermija, membraniniu oksigenatoriumi bei silikono vamzdeliais, nežinoma. Kelių IGP procedūrų metu paimtame perfuziniame skystyje nekintanti tasonermino koncentracija (matuota naudojant *ELISA*) stebėta 100 minučių nuo perfuzijos pradžios, nevykstant irimui.

Informacijos apie melfalano nesuderinamumą ieškokite melfalano preparato charakteristikų santraukoje.

## 6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

*Paruoštas tirpalas*
Paruošto tirpalo fizinės ir cheminės savybės 25° C temperatūroje nekinta 48 val.

Kad nepatektų mikroorganizmų, paruoštą tirpalą reikėtų suvartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nenaudojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš sušvirkštimą atsako medikas, tačiau paprastai ilgiau negu 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje tirpalo laikyti negalima, nebent jis buvo ruoštas kontroliuojamomis bei patikimomis aseptinėmis sąlygomis.

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

*Miltelių flakonas*
I tipo stiklinis flakonas, užkimštas chlorbutilkaučiuko kamščiu ir užplombuotas aliuminiu lengvai nuimamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 4 flakonai.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija
Vieno Beromun miltelių flakono turinį reikia ištirpinti 5,3 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo. Švelniai kratant gaunamas vienalytis tirpalas. Paruoštą tirpalą prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar nėra medžiagos dalelių. Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas, skaidrus.
Preparate konservantų nėra, jis vartojamas vieną kartą. Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant (žr. 6.3 skyrių). Vartojimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

Atliekų tvarkymas
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

# 7. REGISTRUOTOJAS

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Liuksemburgas
Liuksemburgo Didžioji Hercogystė

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/097/001

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. balandžio 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. balandžio 13 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

# II PRIEDAS

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhaga
Danija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgija

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

# III PRIEDAS

# ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

# A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Beromun 1 mg milteliai infuziniam tirpalui
Tasonerminas

## 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 mg tasonermino, atitinkančio 3 - 6 x $10^7$ TV.

## 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dodekahidratas ir žmogaus kraujo serumo albuminas.

## 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui.

4 flakonai miltelių infuziniam tirpalui.

## 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti IGP procedūrai.
Leisti į arteriją

## 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA )

## 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Vieno flakono turinys tinka vartoti tik vieną kartą. Paruoštą tirpalą reikia vartoti nedelsiant.

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Liuksemburgas
Liuksemburgo Didžioji Hercogystė

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/097/001

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

## 17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

## 18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**BEROMUN FLAKONO ETIKETĖ**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Beromun 1 mg infuziniai milteliai
Tasonerminas
Leisti į arteriją

## 2. VARTOJIMO METODAS

## 3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 4. SERIJOS NUMERIS

Lot

## 5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg

## 6. KITA

# B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Beromun 1 mg milteliai infuziniam tirpalui**
Tasonerminas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**


1. Kas yra Beromun ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Beromun
3. Kaip vartoti Beromun
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Beromun
6. Pakuotės turinys ir kita informacija


## 1. Kas yra Beromun ir kam jis vartojamas

Veiklioji Beromun medžiaga yra tasonerminas (naviko nekrozės faktorius alfa-1a), gaminamas rekombinantine DNR technologija. Jis priklauso vaistų, žinomų kaip imunostimuliatoriai, grupei, padedančiai Jūsų organizmo imuninei sistemai kovoti su vėžio ląstelėmis.

Beromun kartu su melfalano preparatais gydoma rankų ar kojų minkštųjų audinių sarkoma. Manoma, kad toks gydymas, mažindamas naviko dydį, palengvina naviko pašalinimą chirurgine operacija arba saugo nuo sunkios sveikų aplinkinių audinių pažaidos ir taip atitolina arba užkerta kelią pažeistos kojos ar rankos amputacijai.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Beromun

**Beromun vartoti negalima**
- jeigu yra alergija tasonerminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra reikšmingų širdies sutrikimų;
- jeigu sergate sunkia plaučių liga;
- jeigu sergate arba neseniai sirgote skrandžio opa;
- jeigu per mažas kraujo ląstelių kiekis arba jeigu yra kraujavimo sutrikimų;
- jeigu sergate vidutinio sunkumo arba sunkia kepenų arba inkstų liga;
- jeigu negalite vartoti kraujagysles sutraukiančių preparatų (vaistų, vartojamų kraujospūdžiui didinti), antikoaguliantų (vaistų kraujo krešėjimui stabdyti) ar radioaktyviaisiais izotopais žymėtųjų dalelių;
- jeigu vartojate vaistų, sukeliančių toksinį poveikį širdžiai;
- jeigu padidėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- jeigu sergate antibiotikams atsparia infekcine liga;
- jeigu pažeista ranka ar koja stipriai tinsta dėl skysčio kiekio padidėjimo jose arba daug skysčio susitvenkė pilve;
- jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti;
- jeigu krūtimi maitinate kūdikį. Pavartojus Beromun, mažiausiai septynias dienas žindyti negalima.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**
Beromun Jus gydys kvalifikuotas gydytojas, turintis izoliuotos galūnės perfuzijos (IGP) patirties. Šis gydymo metodas užtikrina, kad Beromun liks pažeistoje rankoje arba kojoje. Svarbu, kad jis nepatenka į kitas kūno vietas, kadangi nutekėjęs į sisteminę kraujotaką preparatas gali sukelti sunkų šalutinį poveikį svarbiausiems organizmo organams.

IGP metu ir 7 - 10 parų po jos Jums reikės būti ligoninėje. Jūsų gydytojas atidžiai seks Jūsų kraujospūdį, kraujotaką ir šalutinį vaistinio preparato poveikį. Tuoj pat po IGP Jums gali tekti trumpai pabūti intensyviosios terapijos skyriuje (ITS).

Per pirmas tris paras po Beromun pavartojimo gali pasireikšti sutrikimas, vadinamas ankštumo sindromu. Perfuzuojamos galūnės raumenų pažaidos simptomai yra skausmas, sutinimas bei neurologiniai simptomai (pvz., parestezija, paralyžius). Jeigu bet kuris iš jų atsiranda, būtina nedelsiant informuoti gydytoją.

**Kiti vaistai ir Beromun**
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jam ypač svarbu pasakyti, jeigu vartojate kraujospūdį mažinančių preparatų (vaistų nuo hipertenzijos).

Gydant IGP, Jums skirs vartoti vaistų skausmui, karščiavimui, kraujospūdžiui ir kraujo krešėjimui kontroliuoti bei bendrosios anestezijos vaistinių preparatų.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**
Jeigu esate nėščia, Jums Beromun vartoti negalima.
Po gydymo Beromun mažiausiai septynias paras žindyti negalima.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**
Duomenys neaktualūs.

**Beromun sudėtyje yra natrio**
Rekomenduojamoje paruošto vaisto dozėje yra ne daugiau kaip 151,27 mg (6,58 mmol) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

**Talpyklės sudėtyje yra lateksinės gumos**
Šioje vaistinio preparato talpyklės sudėtyje yra lateksinės gumos. Gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

## 3. Kaip vartoti Beromun

Beromun bus skiriamas kartu su antinavikiniu vaistiniu preparatu melfalanu izoliuotos galūnės perfuzijos būdu (IGP). Tai bus daroma tada, kai Jūs būsite praradęs sąmonę dėl bendrosios anestezijos preparatų poveikio.

Kraujo tėkmę į Jūsų pažeistą galūnę ir iš jos sustabdys raiščiu kraujavimui stabdyti. Širdies ir plaučių aparatu deguonimi įsotintas kraujas tiekiamas per kateterį, esantį svarbiausioje arterijoje, į Jūsų pažeistą galūnę ir iš jos išteka pro kateterį, įstatytą į svarbiausią veną. Beromun po jo ir melfalanas yra suleidžiamas į šią sistemą. Iš viso pažeista galūnė Beromun bus veikiama 90 min.

Rekomenduojama Beromun dozė priklauso nuo pažeistos galūnės. Paprastai pažeistos rankos perfuzijai reikia 3 mg, dozės, pažeistos kojos – 4 mg dozės. Prieš vartojimą Beromun miltelius ištirpins. Paruoštą tirpalą suleis į pažeistos rankos ar kojos arteriją ir 30 min. darys IGP.
Po to suleis melfalaną ir IGP darys dar 60 min.
Po to iš Jūsų galūnės išplaus Beromun ir melfalan likučius.

IGP metu navikines Jūsų galūnės ląsteles įmanoma veikti labai didele Beromun ir melfalano doze, stiprinant priešnavikinį vaistinių preparatų poveikį, tačiau jiems nepatenkant į kitas organizmo vietas, kurioms jie gali sukelti sunkų šalutinį poveikį.

Paprastai antros IGP su Beromun Jums nedarys. Tačiau jeigu darys, tai ne anksčiau kaip praėjus mažiausiai 6 savaitėms po pirmosios IGP.

**Ką daryti pavartojus per didelę Beromun dozę?**
Kadangi Beromun visada leidžia patyrę kvalifikuoti gydytojai, atsitiktinis perdozavimas labai mažai tikėtinas. Vis dėlto jei taip atsitiks, gydytojas tuoj pat Beromun iš Jūsų pažeistos galūnės išplaus ir sustabdys IGP. Jeigu kils bet kokia sunkaus šalutinio poveikio rizika, gydytojas nedelsdamas Jus perkels į intensyviosios terapijos skyrių, kad atidžiai Jus stebėtų ir pradėtų tinkamai gydyti.

**Jeigu reikšmingas Beromun kiekis nuteka į sisteminę kraujotaką**
Į sisteminę kraujotaką nutekant daugiau nei 10% Beromun, gydytojas imsis tokių pačių priemonių, kaip perdozavimo atveju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinį poveikį gali sukelti Beromun, melfalanas, IGP technika arba šių veiksnių derinys. Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus, ypač Beromun patekus į kitas organizmo vietas (nutekėjus į sisteminę kraujotaką). Maždaug 2% atvejų Beromun gali sukelti pažeistos rankos arba kojos audinių pažaidą, kuri gali būti sunki tiek, kad lemtų pažeistos galūnės amputaciją. Jei pasireiškia bet koks šalutinio poveikio pavojus, gydytojas turi nedelsiant Jus paguldyti į intensyviojo sekimo skyrių ir atidžiai sekti bei pradėti tinkamą gydymą.

Gydant šiuo vaistu buvo nustatytas toliau išvardytas šalutinis poveikis (suskirstytas pagal tai, kiek jis tikėtinas).

<u>Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):</u>
- širdies ritmo sutrikimas (aritmija);
- pykinimas, vėmimas;
- kepenų pažeidimas;
- odos puslėtumas;
- karščiavimas (paprastai silpnas arba vidutinio stiprumo), šalčio krėtimas;
- pažeistos kojos ar rankos skausmas;
- nuovargis.

<u>Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):</u>
- infekcija;
- lokali žaizdos infekcija;
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių ir plokštelių kiekio sumažėjimas kraujyje;
- padidėjusio jautrumo reakcija (alergija);
- nervų pažeidimas;
- sąmonės aptemimas;
- galvos skausmas;
- širdies sutrikimai, dėl kurių gali pasireikšti dusulys arba patinti kulkšnys;
- kraujo krešulių atsiradimas venose arba arterijose, todėl pažeidžiamos kojos arba rankos (trombozė);
- mažas kraujospūdis, šokas;
- sunkus kvėpavimo sistemos sutrikimas;
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas;

- pažeistų galūnių odos nekrozė (odos ląstelių atmirimas);
- kulkšnių, pėdų arba pirštų patinimas, atsiradęs dėl skysčių pažeistose galūnėse susikaupimo;
- „ankštumo sindromas“ – būklė, kai pažeistose galūnėse pasireiškia skausmas, patinimas ir - neurologiniai simptomai, pvz., raumenų pažeidimas;
- raumenų skausmas;
- baltymas šlapime;
- naktinis prakaitavimas;
- audinių nekrozė (pažeistų rankų ar kojų audinių ląstelių atmirimas. Jis gali būti toks sunkus, kad prireikia amputuoti galūnę).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):
- kraujo užkrėtimas (sepsis);
- skystis plaučiuose;
- skrandžio skausmas;
- skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);
- trumpalaikis pažeistų kojų ar rankų nagų nukritimas;
- inkstų nepakankamumas;
- kraujo tyrimų rodmenų rezultatai rodo, kad inkstų veikla yra pakitusi;
- galūnių kraujagyslių, kuriomis kraujas priteka iš širdies, susiaurėjimas arba užakimas.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Beromun

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki/ EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C). Paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**Beromun sudėtis**
- Veiklioji medžiaga yra tasonerminas. Kiekviename flakone yra 1 mg tasonermino. Vieno Beromun miltelių flakono turinį reikia ištirpinti 5,3 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dodekahidratasžmogaus kraujo serumo albuminas.

**Beromun išvaizda ir kiekis pakuotėje**
Beromun yra balti arba balkšvi milteliai infuziniam tirpalui (infuziniai milteliai). Jie tiekiami stikliniais flakonais, užkimštais guminiu kamščiu ir užplombuotais aliumininiu lengvai nuimamu dangteliu.
Kiekvienoje pakuotėje yra 4 miltelių flakonai.

**Registruotojas**
BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Liuksemburgas
Liuksemburgo Didžioji Hercogystė

**Gamintojas**
Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belģija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Liuksemburgas
Liuksemburgo Didžioji Hercogystė
Tel : +352 27403070

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.