

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Beromun 1 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 1 mg ta' tasonermin*, li jikkorrispondi għal 3.0-6.0 x 10⁷ IU (Unitajiet Internazzjonali).

*fattur tan-nekrosi tat-tumur alfa-1a (TNF α -1a) magħmul minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti fi *E. coli*.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull kunjett fih 20.12 mg (0.87 mmol) ta' sodium. Wara r-rikostituzzjoni f' soluzzjoni fiżjoloġika ta' 0.9% sodium chloride, l-ammont ikun ta' 37.82 mg (1.64 mmol) ta' sodium. Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-infużjoni).

It-trab huwa ta' lewn bajdani għal off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Beromun huwa indikat f'adulti bħala medċina aġġuntiva mal-kirurgija qabel ma jitneħħa t-tumur biex jiġi evitat jew jiġi ritardat il-bżonn ta' amputazzjoni jew f'terapija ta' serħan, fejn hemm sarkoma fit-tessuti rotob tad-dirgħajn/riglejn li ma tkunx tista' tiġi mneħħija, jintuża ma' melphalan permezz ta' perfużjoni ipertermika hafifa għad-driegħ/rigël iżolat (ILP).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Din il-kura għandha ssir f'centri speċjalizzati minn tims kirurġiċi b'esperjenza fl-immanigġjar ta' sarkomi fir-riglejn jew fid-dirgħajn u fil-proċedura ILP, bit-Taqsima tal-Kura Intensiva li tkun disponibbli fil-pront u bil-facilitajiet għal monitoraġġ kontinwu għat-tnixxija tal-prodott mediċinali fiċ-ċirkolazzjoni sistemika.

Pożoloġija

Beromun:

Dirgħajn: Doża totali ta' 3 mg li tingħata permezz ta' ILP.

Riglejn: Doża totali ta' 4 mg li tingħata permezz ta' ILP.

Melphalan:

Id-doża ta' melphalan għandha tiġi kkalkulata skont il-metodu tal-volum f'litri ta' 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.), sa doża massima ta' 150 mg.

13 mg/l permezz ta' volum ta' perfużjoni fid-driegħ

10 mg/l permezz ta' volum ta' perfużjoni fir-rigël

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Beromun fit-tfal taħt it-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Meta tipprepara u timmaniġġja soluzzjonijiet ta' Beromun, hu rakkomandat li tuża l-ingwanti. Jekk Beromun trab xott jew soluzzjoni rikostitwita jmissu mal-ġilda jew mal-membrani mukużi, dawn għandhom jinħaslu bir-reqqa bl-ilma.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Beromun għandu jingħata permezz ta' ILP ipertermika ħafifa. Iċ-ċirkwit tal-perfużjoni (*roller pump*, ossiġinatur bir-riżervwar integrat, taġmir li jittrasferixxi minn medju għal ieħor, tubi ta' konnessjoni) għandu jitlesta qabel il-kirurgija u għandu l-ewwel jiġi pprajmjat b'700 jew 800 ml ta' likwidu ta' perfużjoni, b'ematokrit ta' 0.25 sa 0.30.

Il-livell ta' perfużjoni għandu jintgħazel b'tali mod li jkun biżżejjed biex jiċċirkola b'mod xieraq mat-tessuti milquta (l-ilju estern, il-wirk komuni (*common femoral*), fieragħ-wirk (*femoro-popliteal*), il-fieragħ (*popliteal*), l-abt u d-driegħ (*axillary and brachial*) komuni huma l-passaġġi aċċettati) u l-kateters introdotti. Għandu jiġi evitat it-telf ta' shana mid-driegħ/riġel permezz ta' kutri termali. It-temperatura tad-driegħ/riġel għandha tkun kontinwament sorveljata minn sondi termistor li jiġu mdaħħla fit-tessuti ta' taħt il-ġilda u fil-muskoli. Jekk l-id jew il-pala tas-sieq ma jkunux effetwati, dawn għandhom jiġu protetti b'faxex Esmurch (espulsjoni). Turnikett għandu jiġi applikat mad-driegħ/riġel biex il-likwidu ta' perfużjoni jaħdem biss fil-biċċa tad-driegħ/riġel li fih hemm is-sarkoma.

Wara li d-driegħ/riġel jiġi mqabba maċ-ċirkwit iżolat, ir-rata ta' l-influss għandha tiġi aġġustata għal 35 sa 40 ml/volum f'litri fid-driegħ-riġel / minuta u t-tnixxija mid-driegħ/riġel għaċ-ċirkolazzjoni sistemika għandha tiġi ċċekkjata permezz ta' teknika li titraċċa ir-radjoattività (ara sezzjoni 4.4). Jista' jkun hemm bżonn li jsiru aġġustamenti fir-rata ta' influks u fit-turnikett biex jiġi żgurat li t-tnixxija miċ-ċirkwit tal-perfużjoni u ċ-ċirkolazzjoni sistemika hija stabbli (il-livell ta' radjoattività fiċ-ċirkolazzjoni sistemika ikun laħaq livell stabbli (*plateau*)) u mhux iktar minn 10%. Beromun għandu jingħata f'każi fejn in-nixxija hi inqas minn 10% biss.

Ġaladarba t-temperatura fit-tessut distali taħt il-ġilda tar-riġel/driegħ tilhaq $>38^{\circ}\text{C}$, (iżda ma taqbiżx 39°C), u l-pH tal-likwidu tal-perfużjoni jkun bejn 7.2 u 7.35, Beromun għandu jiġi injettat bhala bolus ġol-linja arterjali taċ-ċirkuwitu. Wara 30 minuta ta' perfużjoni ta' Beromun waħdu, melphalan għandu jiżdied bhala bolus ġol-ġibjun taċ-ċirkuwitu, jew bil-mod ġol-linja arterjali taċ-ċirkuwitu. It-temperatura għandha mbagħad tiżdied għal $>39^{\circ}$ (iżda m'għandhiex taqbeż 40°C) f'żewġ siti differenti ta' fejn isir il-kejl fiż-żona tat-tumur. It-tul ta' żmien tal-perfużjoni li tinkludi melphalan għandu jkun ta' 60 minuta. Għaldaqstant, it-tul ta' żmien tal-perfużjoni totali għandu jkun ta' 90 minuta.

Fit-tmim tal-perfużjoni, il-likwidu tal-perfużjoni għandu jingħabar fil-ġibjun filwaqt li l-fluwidu *washout* jiżdied fl-istess hin fiċ-ċirkuwitu u jiġi ċċirkolat fl-istess rata ta' fluks ta' 35 sa 40 ml/litru ta' volum fir-riġlejn jew fid-dirgħajn/minuta. Il-*washout* għandha titkompla sakemm il-kulur tal-likwidu tal-perfużjoni jkun roża ċar u trasparenti (ara sezzjoni 4.4).

Qtuġ kirurġiku tal-fdalijiet tat-tumur għandu jsir fejn ikun possibbli. Meta jkun meħtieġ, it-tieni ILP tista' tiġi kkunsidrata 6-8 ġimghat wara l-ewwel ILP (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Kontraindikazzjonijiet għal ILP b'Beromun, imqassma skond il-komponenti differenti tal-proċedura huma:

Kontraindikazzjonijiet ta' Beromun:

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard kardjovaskulari e.g. insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (New York Heart Association Klassi II, III jew IV), anġina pectoris gravi, aritmji kardijaċi, infart majokardjaku li jkun seħħ f'3 xhur jew anqas, qabel it-trattament, trombozi tal-vini, arterji periferjali misdudin, emboliżmu pulmonari riċenti.

Funzjoni hażina severa tal-pulmuni.

Każ riċenti ta' ulċera ta' l-istonku attiva.

Axxite gravi.

Funzjoni hażina ematoloġika sinifikanti, eż. lewkoċiti $< 2.5 \times 10^9/l$, emoglobina $< 9 \text{ g/dl}$, plejtlets $< 60 \times 10^9/l$, dijastażi emorragika jew problemi ta' fsada attiva.

Funzjoni hażina tal-kliwi sinifikanti, eż. sindrome nefrotika, livell ta' kreatinina fis-serum $> 150 \mu\text{mol/l}$, jew ir-rata li biha titneħħa l-kreatinina ta' $< 50 \text{ ml/minute}$.

Funzjoni hażina tal-fwied sinifikanti, e.g. $> 2 \times$ limitu ta' fuq tal-livelli normali ta' aspartate aminotransferase, alanine aminotransferejs jew alkalajn fosfatejs; jew livelli ta' bilirubin ta' $> 1.25 \times$ limiti massimi normali.

Iperkalċimja $> 12 \text{ mg/dl}$ (2.99 mmol/l).

Pazjenti li m'għandhomx jużaw sustanzi li huma vażopressuri.

Pazjenti li m'għandhomx jużaw anti-koagulanti.

Trattament fl-istess hin b'sustanzi kardjotossiċi (eg antraċiklini).

Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

Kontraindikazzjonijiet ta' mefalan:

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' mefalan.

Kontraindikazzjonijiet tal-proċedura ILP:

Axxite serja.

Limfo-edema gravi tad-driegħ/riġel.

Pazjenti li m'għandhomx jużaw sustanzi li huma vażopressuri.

Pazjenti li m'għandhomx jużaw anti-koagulanti.

Pazjenti li ma jistgħux ikollhom monitoraġġ ta' traċċi radjoattivi.

Pazjenti li ma jistgħux ikollhom ipertermja tad-driegħ/riġel.

Pazjenti fejn hemm is-suspett li l-provvista tad-demmm fl-estremità distali għat-tumur hija dipendenti hafna fuq l-važi tad-demmm assoċjati mat-tumur. Dan jista' jiġi ċċarat permezz ta' arterjogramma.

Tqala u treddiġh.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

ILP għandha tingħata f'ċentri speċjalizzati minn gruppi kirurġiċi li għandhom esperjenza fil-kura tas-sarkomi tad-driegħ/rigēl u fil-proċedura ILP, fejn ikun hemm taqsima tal-kura intensiva b'faċilitajiet għall-monitoraġġ kontinwu li jiċċekkja jekk ikunx hemm tnixxija tal-prodott mediċinali fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Beromun m'għandux jingħata b'mod sistematiku.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' melphalan qabel ma tibda l-proċedura ILP.

Induzzjoni ta' loppju ġenerali u l-ventilazzjoni mekkanizzata għandha tiġi applikata skond il-metodi standard. Hu importanti li jinżamm livell ta' loppju kostanti biex b'hekk jiġi evitat li jkun hemm varjazzjonijiet kbar fil-pressjoni sistemika tad-demmm, li jistgħu jaffettwaw it-tnixxija bejn iċ-ċirkolazzjoni sistemika u ċ-ċirkwit tal-perfużjoni.

Matul l-ILP, hu rakkomandat hafna li jkun hemm monitoraġġ tal-pressjoni tal-vini ċentrali u tal-pressjoni arterjali. Barra minn hekk, monitoraġġ tal-pressjoni tad-demmm, ta' l-ammont ta' l-awrina, u elektrokardjografiku irid isir fl-ewwel 24 sa 48 siegħa wara l-ILP, jew fuq perijodu akbar ta' żmien jekk ikun meħtieġ. Jista' jkun ikkonsidrat l-użu ta' kateter ta' Swan Ganz biex isir il-monitoraġġ tal-pressjoni ta' l-arterja pulmonari u l-wedge pressure waqt il-proċedura ILP u fil-perijodu ta' wara l-operazzjoni.

Profilassi u kura tad-deni, tat-tertir ta' bard u ta' sintomi bħal-dawk ta' l-influenza li huma assoċjati ma' l-użu ta' Beromun jista' jsir billi l-pazjent jingħata paracetamol (mill-halq jew f'forma ta' suppożitorju) jew xi analġeżiku / anti-pajretiku ieħor qabel il-proċedura ta' l-ILP.

Għall-profilassi ta' stat ta' xokk, il-pazjenti għandhom jiġu idratati sew hafna qabel, waqt u wara l-proċedura ta' perfużjoni. Dan sabiex jiġu żgurati l-aħjar kundizzjonijiet emodinamiċi u jiġi żgurat li jkun hemm volum xieraq ta' awrina, b'mod speċjali wara l-perfużjoni biex b'hekk xi residwi ta' tasonermin li jkun għad fadal fil-ġisem jitneħħew malajr minnu. Likwidi għar-risuxxizzjoni (soluzzjoni kristallojde jew kollojde) għandhom ikunu disponibbli f'każ li jkun hemm il-bżonn ta' espansjoni tal-volum f'sitwazzjoni fejn il-pressjoni tad-demmm titbaxxa hafna. Soluzzjoni kollojde jew fluwidi ta' hydroxyethyl starch huma ppreferuti, għax għandhom inqas ċans li jnixxu barra mis-sistema vaskulari. Barra minn hekk, jekk is-sitwazzjoni klinika tindika l-htieġa, aġent vażopressur, eż dopamine, jista' jiġi wżat waqt il-proċedura ta' l-ILP, kif ukoll fil-perijodu ta' wara l-operazzjoni. F'każ ta' stat ta' xokk gravi qabel ma tkun spicċat il-proċedura ta' l-ILP, il-perfużjoni fid-driegħ/rigēl għandha titwaqqaf u l-pazjent għandu jingħata t-terapija xierqa.

Biex jitnaqqas ir-riskju tat-tnixxija tal-likwidu ta' perfużjoni fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, ir-rata ta' l-influss ta' perfużjoni m'għandhiex taqbeż l-40 ml/litru volum tad-driegħ-rigēl/minuta. Il-possibiltà ta' tnixxija, għandha tiġi mkejla permezz ta' albumina radjotikkettata jew ċelluli ħomor tad-demmm li jkunu ġew u injettati fiċ-ċirkwit tal-perfużjoni, b'miżuri xierqa ta' monitoraġġ kontinwu li jkejjel it-tnixxija radjoattivita fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Jista' jkun meħtieġ aġġustament tar-rata ta' l-influss ta' perfużjoni u tat-turnikett biex ikun aċċertat li t-tnixxija hija stabbli (livell sistemiku ta' radjoaktività ikun stabbli) u ma jaqbiżx l-10%. Il-perfużjoni għandha titwaqqaf jekk it-tnixxija kumulattiva fiċ-ċirkolazzjoni sistemika hija > minn 10%. F'każijiet bħal dawn, għandu jkun hemm proċedura stabbilita ta' tlaħliħ, billi jintużaw mill-inqas 2 litri ta' infużjoni gol-vini ta' dextran 70 jew xi likwidu ieħor.

Wara l-ILP, trid tintuża proċedura standard ta' tlaħliħ, b'infużjoni gol-vini ta' dextran 70 jew xi likwidu ieħor. Għandhom jintużaw bejn 3 u 6 litri wara perfużjoni ta' rigēl u għandhom jintużaw bejn

1 u 2 litri wara perfużjoni ta' driegħ. Perfużjonijiet tal-fieragħ ta' wara l-irkoppa u tad-driegħ jinħtiegħ mhux iktar minn litru. It-tlaħliħ għandu jitkompla sakemm il-likwidu li jōħroġ mill-vina jkun ċar (roża u trasparenti).

Għandhom jittieħdu l-miżuri kollha biex jiġi żgurat li ż-żmien li matulu l-provvista ta' l-ossiġnu lid-driegħ/riġel tkun maqtugħa jkun l-iqsar possibli (massimu ta' 20 minuta).

Qtuġħ kirurġiku tal-fdalijiet tat-tumur għandu jsir fejn ikun possibbli. Meta jkun meħtieġ, it-tieni ILP tista' tiġi kkunsidrata 6-8 ġimgħat wara l-ewwel ILP.

Jekk ikun hemm il-ħtieġa ta' ILP oħra, it-tobba għandhom jikkonsidraw ir-rata ta' tnixxija ta' l-ILP li tkun saret qabel.

Id-doża massima tollerata (MTD) ta' tasonermin għall-ILP hija ta 4 mg, li hija 10 darbiet dik tad-doża sistemika. Għalhekk meta jkun hemm tnixxija sinifikanti ta' tasonermin fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, wiehed jistenna li jkun hemm effetti mhux mixtieqa serji. Doži sa 6 mg ta' preparazzjonijiet oħrajn ta' TNF α ġew mogħtija permezz ta' ILP, imma instab li din id-doża hija inaċċettabli minħabba effett tossiku ta' loko-reġjonali.

L-għoti flimkien ma' sustanzi kardjotossiċi (eż. anthracyclines) għandu jiġi evitat minħabba li hu possibbli li tasonermin jista' jżid il-kardjotossiċità, kif kien osservat f'investigazzjonijiet tossikoloġiċi ta' qabel l-użu kliniku li damu 13-il ġimgħa. L-għoti fl-istess ħin ta' mediċini li x'aktarx li ser jikkawżaw pressjoni baxxa sinifikanti mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Numru ta' miżuri terapewtiċi jintużaw regolarment waqt l-ILP u fil-perjodu immedjat ta' wara l-operazzjoni. Dawn jinkludu sustanzi anestetiki standard, analġesiċi, mediċini kontra d-deni, fluwidi ġol-vini, mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demmu u sustanzi *vasopressor*. M'hemm l-ebda evidenza li xi waħda minn dawn is-sustanzi taħdem kontra l-effetti farmakodinamiċi ta' tasonermin. L-ebda interazzjonijiet sinifikanti ma kienu osservati s'issa, iżda l-kawtela għandha tintuża (ara sezzjoni 4.5).

Jekk ikun hemm sinjali ta' effetti tossiċi sistemiki, bħal per eżempju, deni, aritmja kardijaka, stat ta' xokk/pressjoni baxxa, sindrome ta' distress respiratorju ta' l-adulti (ARDS), għandhom jittieħdu il-miżuri ta' appoġġ meħtieġ u l-pazjent għandu minnufih jittieħed f'Taqsimha tal-Kura Intensiva għal monitoraġġ. Hu rakkomandat li l-pazjent jingħata prodotti li jespandu l-volum ta' demmu u vażopressuri. Jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' appoġġ Respiratorju Artifiċjali jekk il-pazjent jiżviluppa l-ARDS. Il-ħidma tal-kliwi u tal-fwied għandhom ikunu sorveljati sew. Jista' jkun hemm żvilupp ta' problemi ematoloġiċi, b'mod partikolari lewkopenija, tromboċitopenija, u funzjoni hażina tat-tgħaqqid tad-demmu.

Xi ftit mill-pazjenti li ġew ittrattati b'Beromun żviluppaw s-sindrome kompartmentali li hija karetrizzata b' uġiġħ, nefha u sintomi newroloġiċi kif ukoll bi ħsara fil-muskoli tar-riġel li fih saret il-perfużjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati fl-ewwel tlett ijiem wara ILP. F'każ fejn id-dijanjozi klinika tas-sindrome kompartmentali tkun saret it-trattament li ġej għandu jiġi kkunsidrat:

- Faxxitomija tal-kompartamenti muskolari tad-driegħ/riġel milqut
- Jekk il-ħsara fil-muskoli tgħolli l-livell ta' majoglobina fil-plażma u l-awrina, hu rakkomandat li jkun hemm dijurezi furzata u alkalinizazzjoni ta' l-awrina.

Il-prodott mediċinali rikostitwit fih sa 151.27 mg (jew 6.58 mmol) ta' sodium f'kull doża rakkomandata. Dan għandu jkun jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

Il-kontenitur ta' dan il-prodott mediċinali fih il-lastku latex. Jista' jikkawża reażjonijiet allergiċi serji.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Beromun ġie mogħti flimkien ma' interferon-gamma bil-proċedura ta' l-ILP, imma xejn ma indika li din it-terapija hija aħjar. Jidher li l-użu ta' interferon-gamma mal-likwidu ta' perfużjoni ta' tasonermin mhux assoċjat ma' żjeda sinifikanti tal-produzzjoni endoġena ta' tasonermin jew ta' ċitokinini infjammatorji oħrajn kif deher f'pazjenti li kellhom trawma serja. Informazzjoni klinika wriet li l-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa żdiedet f'pazjenti li ngħataw fl-istess hin tasonermin u interferon-gamma.

L-użu ta' din il-medicina ma' sustanzi kardjotossiċi (eż. antraċiklini) għandhom jiġu evitati minhabba l-fatt li tasonermin jista' jżid il-kardjotossiċità, kif ġie osservat fi studji tossikoloġiċi ta' qabel l-użu kliniku li damu sejrjn għal 13-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

Matul il-proċedura ta' l-ILP u eżatt wara l-operazzjoni, jittiehdu regolarment numru ta' miżuri terapewtiċi. Dawn jinkludu l-użu ta' loppju standard, analġeżiċi, anti-pajretiċi, fluwidi li jingħataw ġol-vina, anti-koagulanti u aġenti vażopressuri standard. M'hemm xejn li juri li dawn l-aġenti jaffettwaw l-effett farmakodinamiku ta' tasonermin. Dawn il-medicini jidhru li ma jaffettwawx l-effett farmaċewtiku ta' din il-medicina, imma dejjem għandhom jintużaw b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Mhux rakkomandat li jintużaw medicini li jistgħu jikkawżaw ipotensjoni ma' din il-medicina (ara sezzjoni 4.4).

Wieħed għandu jaqra l-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' melphalan biex ikun jaf ma' liema medicini ma jaqbilx melphalan.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-użu ta' tasonermin f'nisa tqal. Studji f'animali m'humiex biżżejjed rigward l-effetti fuq it-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u l-iżvilupp wara t-twelid (ara 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux magħruf. Beromun hu kontra-indikat waqt it-tqala (ara 4.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk tasonermin jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li r-riskju fuq it-tarbija mhux mahruf, it-treddieġh huwa kontra-indikat sa 7 ijiem wara l-proċedura ta' l-ILP (ara 4.3).

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett possibbli ta' dan il-prodott medicinali fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-effetti mhux mixtieqa jistgħu jseħhu minhabba l-użu ta' Beromun, melphalan jew minhabba l-ILP u l-miżuri li jittiehdu waqt din il-proċedura, jew minhabba kombinazzjoni ta' dawn il-fatturi.

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrapportati fil-provi kliniċi kienu deni, nawseja, rimettar, gheja kbira, arritmija, tertir ta' bard, uġiġh, infezzjoni tal-feriti u reazzjonijiet tal-ġilda. Ir-reazzjonijiet avversi huma jew lokali, jaffettwaw ir-riġel/driegħ ikkurati b'ILP, jew sistemiċi. Reazzjonijiet avversi sistemiċi jinkludu reazzjonijiet kostituzzjonali ħfief u effetti tossiċi fuq sistemi differenti ta' organi.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi ġew skalati skond titoli ta' frekwenza skond il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni: Infezzjoni, infezzjoni tal-feriti
Mhux komuni: Sepsis

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni: Lewkopenija, tromboċitopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Ħsara fin-nervituri, newrotossicità periferali, tibdil fl-istat ta' koxjenza, uġiġħ ta' ras

Disturbi fil-qalb

Komuni ħafna: Arritimja
Komuni: Insuffiċjenza kardijaka

Disturbi vaskulari

Komuni: Trombozi venuża, trombozi arterjali, xokk, pressjoni baxxa
Mhux komuni: Mard okklużiv tal-arterji periferali

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni: Sindromu ta' disturb respiratorju f'adulti
Mhux komuni: Edema pulmonari

Disturbi gastro-intestinali

Komuni ħafna: Tqallih, rimettar
Komuni: Dijarea, stitikezza
Mhux komuni: Uġiġħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, gastrite erożiva

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna: Tossicità fil-fwied

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni ħafna: Reazzjoni tal-ġilda
Komuni: Nekrosi tal-ġilda, edema periferali
Mhux komuni: Onikomadesi (telf ta' dwiefer)

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Sindrome tal-kompartiment, uġiġħ fil-muskoli

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Komuni: Proteini fl-urina
Mhux komuni: Insuffiċjenza akuta fil-kliewi

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna: Deni, tertir ta' bard, uġiġħ, għeja kbira
Komuni: Tagħriq matul il-lejl

Investigazzjonijiet

Mhux komuni: Żieda fil-kreatinina tad-demm

Proċeduri kirurġiċi u mediċi

Komuni: Nekrosi fl-estremitàjiet, severa biżżejjed li tkun tehtieg amputazzjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Nekrosi fl-estremitàjiet u s-sindrome tal-kompartiment, jistgħu jkunu severi biżżejjed biex jiġġustifikaw l-amputazzjoni.

Bidu li jittardja ta' mard okklużiv tal-arterji periferali (PAOD – peripheral arterial occlusive disease) tar-riglejn ġie rrapportat f'pazjenti hafna snin wara ILP, l-aktar f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari stabbiliti, jew li kellhom terapija ta' irradjazzjoni addizzjonali tar-riglejn ikkonċernat.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Jekk doża eċċessiva aċċidentali sseħħ, il-proċedura ta' l-ILP għandha titwaqqaf immedjatament u driegħ/riglejn għandu jitlaħlah b'żewġ litri ta' infużjoni ġol-vini ta' dextran 70 jew xi likwidu bħal dan (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Jekk ikun hemm xi sinjali li jindikaw li hemm effett tossiku sistemiku, bħal per eżempju deni, aritmja kardijaka, stat ta' xokk/ipotensjoni, sindrome ta' distress respiratorju ta' l-adulti (ARDS), għandhom jittiehdu l-miżuri meħtieġa ta' appoġġ u l-pazjent għandu jiġi trasferit f'Taqsimma ta' Kura Intensiva. Hu rakkomandat l-użu ta' sustanzi li jespandu l-volum tad-demm u vażopressuri. Jekk tiżviluppa l-ARDS għandu jingħata appoġġ respiratorju artifiċjali. Il-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied għandha tkun sorveljata. Wieħed jista' jistenna l-iżvilupp ta' problemi ematoloġiċi, b'mod partikolari lewkopenja, tromboċitopenja, u funzjoni hażina fit-tgħaqqid tad-demm.

Attwalment, ma jeżisti l-ebda antidotu ta' tasonermin disponibbli. Mhux rakkomandat trattament b'anti-korpi anti-TNF α .

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal melphalan għal informazzjoni dwar doża eċċessiva

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti oħra, Kodiċi ATC: L03AX11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività *in vivo* kontra t-tumur hi probabbilment ibbażata fuq effetti diretti u indiretti:

Inibizzjoni diretta ta' proliferazzjoni ta' ċelluli tat-tumur: Tasonermin hu ċitotossiku jew ċitostatiku *in vitro* għal varjetà ta' razez ta' ċelluli tat-tumur ta' istoġenesi differenti.

Effetti diretti fuq il-vaskulatura tat-tumur: Tasonermin jaffettwa l-morfologija u jnaqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli endoteljali u jibdel l-espressjoni tal-wiċċ speċifiku ta' ċelluli u l-proteini li jnixxu (li jinkludu adefżjoni tal-molekuli u koagulazzjoni *modulating* tal-proteini, interleukins u fatturi

tat-tkabbir ematopojetiku). Dan it-tibdil, sussegwentement iwassal għal stat prokoagulanti, li jirriżulta fi trombożi mikrovaskulari. Flimkien ma' dan, l-adeżjoni u l-*extravasation* tal-lewkoċiti jżiedu, u dan iwassal għal infiltrazzjoni tat-tumur mil-limfoċiti, monoċiti, u granuloċiti. Ir-raġuni għas-sensittività differenzjali tal-vaskulatura tat-tumur (għolja) kontra l-vaskulatura normali (baxxa) bħalissa mhijiex magħrufa.

Immunomodulazzjoni indiretta u diretta: Tasonermin għandu effett profond fuq il-komponenti ċellulari tas-sistema immunitarja. Tigi mgħagħgla aktar il-proliferazzjoni tal-limfoċiti-B u -T attivati, jiżviluppaw iċ-ċelluli T li huma ċitotossiċi, u l-għadd ta' ċelluli li jnixxu l-immunoglobulini jżied, il-monoċiti/makrofaġi jiġu attivati biex joqtlu iċ-ċelluli tat-tumur, il-granuloċiti jiġu attivati u juru attività fagoċitika ikbar, ikollhom żieda kbira fir-rata respiratorja f'daqqa (*respiratory burst*) u degranulazzjoni u jehlu aktar ma' l-endotilju. Barra dawn l-effetti diretti tasonermin ibiddel ir-rispons immunitarju billi jipproduċi ċ-ċitokini kif ukoll medjaturi oħrajn ta' piż molekulari baxx (prostoglandini u sustanzi li jattivaw il-plejtlets). Diversi fatturi juru li din l-attività immunomodulatorja hija rilevanti għall-effetti kontra t-tumur eż. effett kontra t-tumur ta' tasonermin huma ħafna inqas f'annimali li huma immunodefċjenti. Barra minn hekk, annimali li rreġettaw tumuri sperimentali wara trattament b'tasonermin jistgħu jiżviluppaw immunità speċifika għal dan it-tip ta' tumur.

Effetti farmakodinamiċi

Intwera li tasonermin hu attiv fl-assaġġ klassiku għall-fattur tan-nekrosi tat-tumur, u li jipproduċi nekrosi emorraġika ta' għoqod tat-tumur f'sistemi tat-tumur *murine syngeneic* u umani *xenogeneic* wara injezzjoni lokali jew sistemika. L-applikazzjoni sistemika ta' tasonermin hi limitata mill-effetti tossiċi tagħha, id-doża effettiva mbassra minn studji ta' qabel l-użu kliniku li jkunu oghla b'mod sostanzjali mid-doża massima tollerata osservata fil-bniedem.

Effikaċja klinika

L-applikazzjoni loko-reġjonali ta' Beromun, flimkien ma' melphalan, uriet li huma effettivi ħafna fil-kontroll lokali ta' sarkoma fit-tessuti tad-dirgħajn/riglejn li ma jkunx jista' jiġi mneħħi. Imma t-trattament huwa speċifikament trattament loko-reġjonali u għalhekk mhux mistenni li jtawwal il-hajja. Analizi *matched-pair* li tqabbel jekk pazjenti trattati b'Beromun u melphalan ILP damux iktar hajjin minn pazjenti li kienu mietu qabel bħala kontroll naqset milli turi li kien hemm xi differenza fit-tul ta' hajja ($p=0.5$).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetiċi sistemici

It-tagħrif farmakokinetiku sistemiku dwar tasonermin huwa fqir. Kienet osservata dipendenza fuq id-doża hekk kif deher b'tnaqqis fil-clearance u b'żieda fil-half-life meta ždiedet id-doża. Il-half life meta tingħata d-doża massima tollerata mill-ġisem fil-vina ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) kienet bejn 15 u 30-il minuta.

Farmakokinetiċi fl-ILP

ILP tippermetti li tkun tista' tingħata doża għolja b'konċentrazzjoni relattivament stabbli ta' tasonermin fid-driegħ/rigħel. Informazzjoni migbura minn 51 pazjent li ngħataw il-proċedura ta' l-ILP, deher li d-doża massima ta' tasonermin li ntlahqet fiċ-ċirkwit tal-perfużjoni wara 30 minuta mill-bidu tal-proċedura ILP kien ta' bejn 3,000 u 4,000 ng/ml. Taħt kundizzjonijiet fejn it-tnixxija sistemika hija ta' anqas minn 2% (dan ġie osservat f'38 mill-51 pazjent), il-konċentrazzjoni massima ta' tasonermin fiċ-ċirkolazzjoni sistemika intlahqet wara 5 minuti mill-bidu tal-proċedura ta' l-ILP u kienet bejn wieħed u ieħor 200 darba iktar baxxa minn dik taċ-ċirkwit tal-perfużjoni. Taħt kundizzjonijiet fejn it-tnixxija ta' tasonermin fiċ-ċirkolazzjoni sistemika kien iktar minn 2% (dan ġie osservat f'21 mill-51 pazjent), il-konċentrazzjonijiet fiċ-ċirkolazzjoni massima ta' tasonermin kienu dejjem mill-inqas 10 darbiet inqas minn dik fiċ-ċirkwit tal-perfużjoni.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil tossiku ta' tasonermin kien investigat fi studji ta' qabel l-użu kliniku li saru fuq grieden, firien, fniek, klieb u xadini. L-effetti avversi ewlenin li ġew osservati wara li tasonermin ġie mogħti

ripetutament kienu bdil ematologiku u bdil fiċ-ċirkulazzjoni, nuqqas ta' saħħa, żjieda fil-piż kif ukoll alterazzjonijiet fil-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi. Il-bidliet ematologiċi kienu jinkludi, anemija, żjieda fl-ematokrit, tnaqqis jew żjieda ta' lewkoċiti u plejtlets li kienu jiddependu fuq l-ispeċi u t-tul tat-ttrattament. Il-bidliet ċirkulatorji kienu jinkludu pressjoni mnaqqsa tad-demem u f'xi studji ġie osservat ukoll żjieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb u nuqqas ta' kontrazzjoni. Il-kapaċità ta' sintesi tal-fwied ġiet imnaqqasa u dan kien indikat b'żjieda fl-enżimi tal-fwied. L-alterazzjoni fil-funzjoni tal-kliewi kienet indikata minn żjieda fl-eliminazzjoni ta' l-ilma u tas-sodju kif ukoll b'żjieda fil-ureja u kreatinina. L-ebda livell ta' effett tossiku ma seta' jiġi stabbilit (NOTEL -No Observed Toxic Effect Level) fl-istudji ta' qabel l-użu kliniku bl-eċċezzjoni ta' doża ta' 0.1 µg/kg li ngħatat għal 7 ijiem fix-xadini. Fi studju ta' 13-il ġimgħa li sar, it-tibdiliet osservati meta ngħatat doża baxxa jistgħu jiġu klassifikati bħala minimi u kompletament riversibbli.

Fil-ġrieden, tasonermin ma jaqsamx il-faxxa bejn id-demem u l-moħħ meta tkun intatta (*blood brain barrier*) b'ammont sinifikanti. Fix-xadina Rhesus, wara li ġiet mogħtija tasonermin radjotikketa, radjografija korporja sħiħa ma indikat l-ebda mudell ta' firxa speċifika. Tasonermin ma jaqsamx il-plaċenta u lanqas tgħaddi għal go tumur nekrotiku. Studji farmakokinetiċi fix-xadina Rhesus, wara li ngħataw injezzjoni ġol-vina ta' tasonermin, indikaw eliminazzjoni permezz ta' filtrazzjoni glomerulari li mhiex saturata u mhiex speċifika. Mekkanizmu ieħor li hu kemm speċifiku u li għandu mekkaniżmu ta' eliminazzjoni li jilhaq saturazzjoni li jinvolvi riċetturi ta' tasonermin huwa aktar probabbli.

Ma nstab li hemm l-ebda evidenza li turi xi mutaġenezi, kemm *in vivo* kif ukoll *in vitro*. Ma sar l-ebda studju fuq effetti tossiċi fuq ir-riproduzzjoni jew effetti kanċeroġeni, minhabba l-fatt li dawn l-istudji ma kienux ikunu xierqa billi l-użu kliniku ta' Beromun hu intiż fil-proċedura ta' ILP fit-ttrattament ta' sarkoma ta' tessuti rotob.

Sabiex jiġi kopert l-użu kliniku li għalih huwa maħsub Beromun, saru esperimenti ta' ILP fuq is-saqajn ta' wara ta' firien b'saħħithom fejn intużaw dozi differenti ta' tasonermin li huma l-istess dozi bħal dawk li jiġu mogħtija fis-sitwazzjonijiet kliniċi tal-bniedem. Hlief għal xi effetti iskemiċi kemmxejn aggravati f'dozi oghla, ma ġew osservati l-ebda differenzi istologiċi bejn il-ġilda, il-muskoli, l-għadam, in-nervituri u l-vażi tad-demem ta' ġrieden li ġew trattati b'tasonermin u animali li ntużaw bħala kontroll. Tasonermin ma kellu l-ebda effett ta' ħsara wara t-ttrattament.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dodecahydrate
Albumina tas-serum tal-bniedem

6.2 Inkompatibbiltajiet

F'ILP, ma hemm l-ebda inkompatibilità, ma' konstitwenti oħra tal-likwidu ta' perfużjoni, bl-ipertermja jew ma' l-ossiġenatur tal-membrana u mat-tubi tas-silikon. Kampjuni ta' likwidu ta' perfużjoni ta' diversi ILP urew livell stabbli ta' tasonermin (li ġie mkejje b'ELISA) sa 100 minuta wara li tkun inbdiet il-perfużjoni, u ma kienx hemm l-ebda tħassir minhabba degradazzjoni.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' melphalan għad-dettalji dwar x'ma jaqbilx ma' melphalan.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Soluzzjoni rikostitwita:

Intwera li s-soluzzjoni hi stabbli kimikament kif ukoll fizikament jekk tinzamm għal 48 siegħa f'temperatura ta' 25°C

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodott rikostitwit għandu jintuża hekk kif jiġi ppreparat. Jekk ma jintużax mal-ewwel, il-hinjiet ta' hażna wżati u l-kundizzjonijiet ta' hażna huma r-responsabilità ta' min qed jużah u m'għandhomx ġeneralment ikunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, kemm-il darba r-rikostituzzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet kkontrollati u asettici validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett bit-trab

Kunjett tal-ħġieġ ta' tip 1 b'tapp sterilizzat tal-gomma chlorobutyl u ssiġillat b'għatu *flip-off* ta' l-aluminju

Kull pakkett fih 4 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Il-kontenut ta' kunjett wieħed ta' trab Beromun għandu jiġi rikostitwit b'5.3 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride. Soluzzjoni omogenja tinkiseb billi jkun hemm taħwid bil-mod. Hu importanti li s-soluzzjoni tiġi miflija għal xi frak qabel ma tingħata lill-pazjent. Is-soluzzjoni trid tkun bla frak u ta' kulur isfar ċar.

Il-formulazzjoni ma għandhiex preservattiv u għalhekk tintuża darba biss. Meta jinfetaħ il-kunjett, il-kontenut tiegħu għandu jintuża immedjatament (ara sezzjoni 6.3). Għal struzzjonijiet dwar l-għoti, ara sezzjoni 4.2.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Il-Lussemburgu
Il-Gran Dukat tal-Lussemburgu

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/097/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 t'April 1999

Data tal-aħħar tiġdid: 13 t'April 2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhagen
id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mhux applikabbli.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Beromun 1 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
Tasonermin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 mg ta' tasonermin, li jikkorrispondi għal $3.0-6.0 \times 10^7$ IU.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dodecahydrate, u albumina tas-serum tal-bniedem

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

4 kunjetti ta' trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jingħata permezz ta' ILP
Użu għal ġol-arterja

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Biex jintuża darba biss. Kif jiġi rikostitwit il-prodott għandu jintuża minnufih

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Il-Lussemburgu
Il-Gran Dukat tal-Lussemburgu

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/097/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT GHAL BEROMUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Beromun 1 mg trab għall-infużjoni
Tasonermin
Użu għal ġo l-arterja

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Beromun 1 mg trab għal soluzzjoni għal infużjoni Tasonermin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Beromun u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Beromun
3. Kif għandek tuża Beromun
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Beromun
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Beromun u għalxiex jintuża

Beromun fih is-sustanza attiva tasonermin (fattur tan-nekrosi tat-tumur alfa-1a), magħmula minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Jappartjeni għal klassi ta' medicini magħrufa bħala immunostimulanti, li jgħinu lis-sistema immuni tal-gisem tigġieled liċ-ċelluli tal-kanċer.

Beromun jintuża, flimkien ma' medicina li jkun fiha melphalan, għall-kura ta' sarkoma fit-tessut artab tad-dirghajn u tar-riglejn. Billi tnaqqas id-daqs tat-tumur, il-kura hi intenzjonata biex tiffacilita t-tneħhija tat-tumur permezz ta' operazzjoni jew biex tiġi evitata ħsara severa lit-tessut b'saħħtu tal-madwar u b'hekk iddewwem jew tevita l-htiega ta' amputazzjoni tad-driegħ jew tar-rigel.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Beromun

Tużax Beromun

- jekk inti allergiku għal tasonermin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek problemi sinifikanti tal-qalb
- jekk għandek mard sever fil-pulmun
- jekk għandek jew kellek ulċera fl-istonku
- jekk għandek numri baxxi wisq ta' ċelluli tad-demem jew problemi ta' ħruġ ta' demm
- jekk għandek mard minn moderat sa sever tal-fwied jew tal-kliewi
- jekk ma tistax tuża *vasopressors* (jintużaw biex iżidu pressjoni tad-demem baxxa), medicini kontra l-koagulazzjoni tad-demem (jintużaw biex jiġu evitati emboli fid-demem) jew *tracers* radjuattivi
- jekk qed tuża wkoll medicini b'tossicità tal-qalb
- jekk għandek livelli għolja ta' kalċju fid-demem tiegħek
- jekk għandek ċerti infezzjonijiet li ma jirrispondux għall-antibijotiċi.
- jekk għandek infih serju tad-driegħ jew rigel milqut minħabba il-mili lokali bil-fluwidu, jew il-mili bil-fluwidu fiż-żaqq.
- jekk inti tqila jew qed taħseb għat-tqala.
- jekk qed treda' għandek tieqaf għal mill-inqas sebat ijiem wara li tkun irċivejt Beromun

Twissijiet u prekawzjonijiet

Beromun ser jinghata minn tabib li jkollu esperjenza u kompetenza f' *isolated limb perfusion* (ILP). Din it-teknika tiżgura li Beromun jinżamm fid-driegħ jew riġel affettwati. Hi importanti ki ma jilhaq partijiet oħrajn ta' ġismek, minhabba li din hekk imsejha *tnixxija sistemika* tista' tikkawża effetti sekondarji serji fl-organi ewlenin tal-ġisem.

Waqt l-IPL u l-perjodu ta' minn seba' sa għaxart ijiem wara li jkollok bżonn toqgħod l-isptar, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja bl-attenzjoni l-pressjoni tad-demem tiegħek, iċ-ċirkolazzjoni u kwalunkwe effetti sekondarji. Jista' jkollok toqgħod f'Taqsuma tal-Kura Intensiva (ICU) dritt wara l-ILP għal żmien qasir.

Kundizzjoni msejha "sindrome tal-kompartiment" tista' tiżviluppa matul l-ewwel tlett ijiem wara l-ghoti ta' Beromun. Is-sintomi ta' hsara fil-muskoli fid-driegħ jew riġel li fihom tkun saret il-perfużjoni jinkludu wġiġħ, nefha, kif ukoll sintomi newroloġiċi (eż. parestesija, paralisi), li kollha għandhom jiġu rrapportati immedjatament it-tabib li jkun qed jiehu hsieb il-pazjent.

Mediċini oħra u Beromun

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B' mod partikulari, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem (biex tikkura l-ipertensjoni).

Għal ILP, inti ser tirċievi wkoll mediċini oħrajn biex jikkontrollaw l-uġiġħ, id-deni, il-pressjoni tad-demem u l-emboli fid-demem, kif ukoll anestesija ġenerali.

Tqala u treddiġħ

M'għandekx tuża Beromun jekk inti tqila.

M'għandekx tredda' għal mill-inqas 7 ijiem wara l-kura b' Beromun.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux rilevanti

Beromun fih sodium

Il-prodott mediċinali rikostitwit fih sa 151.27 mg (jew 6.58 mmol) ta' sodium f' kull doża rakkomandata. Dan għandu jitqies f' pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

Il-kontenitur fih lastku tal-latex

Il-kontenitur ta' dan il-prodott mediċinali fih il-lastku latex. Jista' jikkawża reaġżjonijiet allergiċi serji.

3. Kif għandek tuża Beromun

Beromun ser jinghata permezz ta' *isolated limb perfusion* (ILP), flimkien ma' sustanza kontra t-tumur melphalan. Dan ser isehh waqt li inti ma tkunx f'sensik, taht l-effett ta' anestetiku ġenerali.

Il-fluss tad-demem għal u mid-driegħ/riġel affettwat tiegħek ser jitwaqqaf bl-użu ta' *tourniquet*. Id-demem, fornut bl-ossiġnu minn magna tal-qalb u tal-pulmun, jiġi ppumpjat ġor-riġel jew driegħ affettwati tiegħek permezz ta' kateter fl-arterja ewlenija, filwaqt li jinħareġ 'il barra (jiġi ppumpjat 'il barra) mill-vina ewlenija. Beromun u mbagħad melphalan jiġu injettati ġo dan iċ-ċirkuwitu, fuq perjodu totali ta' 90 minuta li r-riġel jew driegħ affettwati jkunu esposti għal Beromun.

Id-doża rakkomandata ta' Beromun tiddependi fuq ir-riġel jew driegħ affettwati, normalment 3 mg għad-driegħ u 4 mg għar-riġel. It-trab Beromun għandu jinħall qabel ma jintuża. Is-soluzzjoni li tirriżulta ser tinghata ġo arterji fid-driegħ jew riġel affettwati tiegħek permezz ta' ILP għal perjodu inizjali ta' 30 minuta.

Wara dan, melphalan ser jizdied u l-ILP titkompla għal 60 minuta oħra.

Finalment, ir-riġel jew id-driegħ tiegħek ser jinħaslu biex jitnehhew il-bqija ta' Beromun u melphalan.

ILP jippermetti li ċelluli tat-tumur fir-riġel jew id-driegħ tiegħek ikunu esposti għal doża għolja hafna ta' Beromun u melphalan, u dan itejjeb l-effett kontra t-tumur, iżda mingħajr ma jintlaħaq il-bqija tal-gisem, fejn jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji serji.

Normalment, inti mhux ser tirċievi t-tieni ILP b'Beromun. Jekk tirċeviha, din mhux ser issirlek qabel mill-inqas sitt ġimgħat wara l-ewwel ILP tiegħek.

Jekk tuża Beromun aktar milli suppost

Billi Beromun dejjem jingħata minn tobbja fl-isptar li jkollhom esperjenza u li huma kkwalifikati, doża eċċessiva aċċidentali hi kważi impossibbli li sseħħ. Madankollu, jekk din isseħħ, it-tabib tiegħek immedjatement ser jaħsel ir-riġel jew id-driegħ tiegħek biex inehhi Beromun, u l-ILP titwaqqaf. Jekk ikun hemm xi riskju ta' effetti sekondarji serji, it-tabib tiegħek ser jittrasferixxik immedjatement fit-taqsimha tal-kura intensiva biex jimmonitorjak mill-qrib u jibda kura adegwata.

Jekk ikun hemm tnixxija sistemika sinifikanti ta' Beromun

Jekk iktar minn 10% tad-doża tiegħek ta' Beromun tilhaq il-parti ewlenija ta' ġismek, it-tabib tiegħek ser jieħu miżuri simili bħal fil-każ ta' doża eċċessiva.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji jistgħu jiġu kkawżati minn Beromun, melphalan, it-teknika ILP teknika jew kumbinazzjoni ta' dawn il-fatturi. Xi wħud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji, partikularment jekk Beromun jilhaq partijiet oħrajn ta' ġismek (tnixxija sistemika). F'madwar 2% tal-każijiet, Beromun jista' jikkawża ħsara fit-tessut fid-driegħ/riġel affettwat tiegħek li tkun severa biżżejjed li tkun teħtieġ l-amputazzjoni. Jekk ikun hemm xi riskju ta' effetti sekondarji serji, it-tabib tiegħek ser jittrasferik immedjatement fit-taqsimha tal-kura intensiva biex jimmonitorjak mill-qrib u jibda kura adegwata.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati waqt trattament b'din il-medicina (ikklassifikati skont il-frekwenza).

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- disturbi fit-taħbit tal-qalb tiegħek (arritmija)
- tħossok imdardar, rimettar
- ħsara fil-fwied
- infafet fil-ġilda
- deni (normalment minn hafif sa moderat), tertir ta' bard
- uġiġħ fid-driegħ jew fir-riġel affettwati
- għeja (telqa kbira)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet
- infezzjonijiet ta' feriti lokali
- tnaqqis fin-numri ta' ċerti ċelluli tad-demem bojod u plejtlits
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (reazzjonijiet allergiċi)
- ħsara fin-nervituri
- tnaqqis fil-koxjenza
- uġiġħ ta' ras
- problemi tal-qalb li jistgħu jikkawżaw qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- il-formazzjoni ta' demem maqgħud fl-arterja jew fil-vina tad-driegħ jew riġel affettwati (trombozi)

- pressjoni tad-demm baxxa, xokk
- problemi severi biex tieġu n-nifs
- stitikezza, dijarea
- nekrosi tal-ġilda (il-mewt taċ-ċelluli tal-ġilda) fid-driegħ jew riġel affettwati
- nefħa tal-ġheki, saqajn jew swaba' kkawżata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fid-driegħ jew fir-riġel affettwati
- "sindrome tal-kompartiment", kundizzjoni medika kkaratterizzata minn uġiġħ, nefħa u sintomi newroloġiċi, kif ukoll ħsara fil-muskoli fid-driegħ jew tar-riġel affettwati
- uġiġħ fil-muskoli
- proteina fl-awrina
- għaraq matul il-lejl
- nekrosi tat-tessut (il-mewt taċ-ċelluli tat-tessut) fid-driegħ jew riġel affettwati, li tkun severa biżżejjed li tkun teħtieġ l-amputazzjoni.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- avvelenament tad-demm (sepsis)
- fluwidu fil-pulmuni
- uġiġħ fl-istonku
- infjammazzjoni tal-mukuża tal-istonku (gastrite)
- telf temporanju tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn jew tas-saqajn tad-driegħ jew tar-riġel affettwati
- insuffiċjenza tal-kliewi
- testijiet tad-demm li juru tibdil fil-mod kif il-kliewi jkunu qed jaħdmu
- tidjiq jew l-għeluq tal-vini/arterji tar-riġlejn jew dirġhajj li minnhom jgħaddi d-demm mill-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema** ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Beromun

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa tal-kartun u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigiġ (2°C - 8°C). Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott għandu jintuża immedjatament.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Beromun

- Is-sustanza attiva hi tasonermin. Kull kunjett fih 1 mg ta' tasonermin. Il-kontenut ta' kunjett wieħed ta' trab Beromun għandu jiġi rikostitwit b'5.3 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjent(i)) huma sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dodecahydrate u albumina tas-serum uman.

Kif jidher Beromun u l-kontenut tal-pakkett

Beromun hu trab ta' kulur minn abjad sa abjad jagħti fil-griż għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-infużjoni) fornuta f' kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku u ssiġillati b'għatu *flip-off* tal-aluminju. Kull pakkett fih 4 kunjetti bit-trab.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Il-Lussemburgu

Il-Gran Dukat tal-Lussemburgu

Manifattur

Eumedica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Il-Lussemburgu
Il-Gran Dukat tal-Lussemburgu
Tel : +352 27403070

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.