

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Beromun 1 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg tazonerminy*, co odpowiada 3,0–6,0 x 10⁷ j.m. (jednostek międzynarodowych).

*czynnik martwicy nowotworów alfa-1a (TNF α -1a) produkowany metodą rekombinacji DNA w komórkach *E.coli*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 20,12 mg (0,87 mmol) sodu w fiolce. Po rozpuszczeniu produktu w 0,9% fizjologicznym roztworze chlorku sodu zawartość sodu wynosi 37,82 mg (1,64 mmol).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji).

Proszek ma kolor od białego do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Beromun jest wskazany do stosowania u dorosłych, jako leczenie wspomagające przed planowanym chirurgicznym usunięciem guza w celu zapobieżenia lub odsunięcia w czasie amputacji lub jako leczenie paliatywne w przypadku nieoperacyjnych mięsaków tkanek miękkich kończyn, stosowane w połączeniu z melfalanem poprzez izolowaną perfuzję kończyny (ang. ILP) w łagodnej hipertermii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie to powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły chirurgiczne z doświadczeniem w terapii mięsaków kończyn oraz w przeprowadzaniu zabiegów ILP, w warunkach bezpośredniej dostępności oddziały intensywnej terapii oraz metod ciągłego monitorowania wycieku produktu leczniczego do krążenia ogólnoustrojowego.

Dawkowanie

Beromun:

Kończyna górna: dawka całkowita 3 mg na ILP

Kończyna dolna: dawka całkowita 4 mg na ILP

Melfalan:

Dawka melfalanu powinna zostać wyliczona według metody litrowo-objętościowej Wieberdinka (Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., van Slooten E.A., Olthius G.A.A., „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.), nie przekraczając maksymalnej wartości 150 mg.

13 mg/l objętości perfundowanej kończyny górnej

10 mg/l objętości perfundowanej kończyny dolnej

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Beromun u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

W trakcie przygotowywania i podawania roztworu Beromun zaleca się użycie rękawiczek. W przypadku kontaktu proszku lub roztworu po rekonstytucji Beromun ze skórą lub błonami śluzowymi, należy przemyć je bieżącą wodą.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Beromun powinien być podawany poprzez ILP w łagodnej hipertermii. Układ perfuzyjny (pompa perystaltyczna, oksygenator z wmontowanym zbiornikiem, wymiennik ciepła, łączące dreny) powinien zostać przygotowany przed zabiegiem operacyjnym i napełniony około 700 do 800 ml perfuzatu, o hematokrycie 0,25 do 0,30.

Należy wybrać taki obszar perfuzji aby odpowiednio objął tkanki zajęte chorobą (wykorzystywanymi dojskami są zewnętrzne biodrowe, wspólne udowe, udowo-podkolanowe, podkolanowe, pachowe i ramienne) i wprowadzić cewnik. Należy zapobiegać zewnętrznej utracie ciepła z kończyny poprzez założenie osłon termoizolacyjnych i stałe monitorowanie temperatury kończyny za pomocą sondy termistorowej wprowadzonej do tkanki podskórnej i mięśniowej. Ręka i stopa, jeśli nie są zajęte chorobą, powinny być zabezpieczone bandażem (opaską) Esmarcha. Na część proksymalną kończyny należy założyć opaskę uciskową.

Po podłączeniu kończyny do krążenia pozaustrojowego, należy ustalić przepływ na 35 do 40 ml/litr objętości kończyny/minutę oraz sprawdzić przeciek z kończyny do krążenia ogólnego używając do tego technik radiometrycznych (patrz punkt 4.4). Aby zapewnić stabilny przeciek z układu perfuzyjnego do krążenia ogólnego (gdy poziom radioaktywności w krążeniu ogólnym osiągnie plateau) i nieprzekraczający 10%, może być konieczne dostosowanie prędkości przepływu i siły ucisku opatrunku uciskowego. Beromun powinien być podawany tylko wtedy, gdy przeciek jest mniejszy niż 10%.

W chwili, gdy temperatura tkanki podskórnej w dystalnych częściach kończyny wzrośnie do $>38^{\circ}\text{C}$ (lecz nie przewyższy 39°C), a pH płynu perfuzyjnego znajdzie się w zakresie 7,2–7,35, należy wstrzyknąć Beromun w postaci bolusa do cewnika tętniczego krążenia perfuzyjnego. Po 30 minutach perfuzji samym produktem Beromun należy podać melfalan w postaci bolusa do zbiornika rezerwarowego krążenia perfuzyjnego, lub też powoli do cewnika tętniczego krążenia perfuzyjnego. Następnie należy podnieść temperaturę do $>39^{\circ}\text{C}$ (lecz nie powyżej 40°C), kierując się pomiarami z dwóch różnych lokalizacji w okolicy guza. Czas trwania perfuzji po dołączeniu melfalanu powinien wynosić 60 minut. Tak więc całkowity czas perfuzji powinien wynosić 90 minut.

Po zakończeniu perfuzji płyn perfuzyjny powinien zostać odprowadzony do zbiornika rezerwarowego. Jednocześnie do krążenia perfuzyjnego należy podać płyn płuczący, który powinien krążyć z tą samą prędkością przepływu 35–40 ml/litr objętości kończyny/minutę. Płukanie należy kontynuować aż do uzyskania klarownego, czysto różowego koloru perfuzatu (patrz punkt 4.4).

W każdym przypadku, gdy to możliwe, należy dokonać chirurgicznego usunięcia pozostałości guza. W razie konieczności powtórny zabieg ILP może być wykonany po upływie 6–8 tygodni od pierwszego zabiegu ILP (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do izolowanej perfuzji (ILP) produktem Beromun podzielone w zależności od składowych zabiegu:

Przeciwwskazania do stosowania produktu Beromun:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Znacząca choroba układu sercowo-naczyniowego np. zastoinowa niewydolność serca (klasa II, III lub IV wg NYHA), ciężka postać dławicy piersiowej, arytmie serca, zawał mięśnia sercowego przebyty w okresie 3 miesięcy przed leczeniem, zakrzepica żylna, choroba zarostowa obwodowych tętnic, przebycie w ostatnim czasie zatorowości płucnej.

Ciężkie zaburzenie wydolności oddechowej.

Czynna choroba wrzodowa lub rozpoznanie takiej choroby w ostatnim czasie.

Wodobrzusze znacznego stopnia.

Znaczące zaburzenia hematologiczne np. liczba leukocytów $<2,5 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny $<9 \text{ g/dl}$, liczba płytek krwi $<60 \times 10^9/l$, skaza krwotoczna lub czynne zaburzenia krzepnięcia.

Znaczące zaburzenia czynności nerek np. zespół nerczycowy, stężenie kreatyniny $>150 \mu\text{mol/l}$ lub klirens kreatyniny $<50 \text{ ml/minutę}$.

Znaczące zaburzenia czynności wątroby np. $>2 \times$ przekroczenie normy aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej lub fosfatazy alkalicznej lub stężenie bilirubiny $>1,25 \times$ górna granica normy.

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

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania substancji obkurczających naczynia.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Jednoczesne leczenie lekami kardiotozycznymi (np. antracyklinami).

Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazania do stosowania produktów melfalanu:

Informacje te są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów melfalanu.

Przeciwwskazania do zabiegu ILP:

Wodobrzusze znacznego stopnia.

Limfatyczny obrzęk kończyny znacznego stopnia.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania substancji obkurczających naczynia.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania leków przeciwzakrzepowych.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do wykonania scyntygrafii.

Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania hipertermii kończyny.

Pacjenci, u których podejrzewa się, że ukrwienie kończyny położonej dystalnie od guza jest w wysokim stopniu zależne od unaczynienia guza. Można to wyjaśnić poprzez wykonanie arteriogramu.

Ciąża i laktacja.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ILP powinna być wykonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach przez zespoły chirurgiczne posiadające doświadczenie w leczeniu mięsaków kończyn i zabiegach ILP, z dostępem do oddziału intensywnej opieki i aparatury zapewniającej stałe monitorowanie przecieku produktu leczniczego do krążenia ogólnego. Produktu Beromun nie wolno podawać do krążenia ogólnego.

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego melfalanu przed rozpoczęciem zabiegu ILP.

Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego i dalsza mechaniczna wentylacja powinna być prowadzona zgodnie ze standardami. Ważne jest utrzymanie stałego poziomu znieczulenia w celu zapobieżenia dużym wahaniom ciśnienia tętniczego krwi, co może wpłynąć na przeciek pomiędzy krążeniem ogólnym i obiegiem perfuzyjnym.

Podczas zabiegu ILP zalecane jest monitorowanie ośrodkowego ciśnienia żylnego i ciśnienia tętniczego. Ponadto należy rutynowo monitorować ciśnienie krwi, diurezę i zapis elektrokardiograficzny w ciągu pierwszych 24 do 48 godzin po zabiegu ILP lub dłużej, jeśli istnieją wskazania. Można rozważyć założenie cewnika Swana-Ganza w celu monitorowania ciśnienia w tętnicy płucnej i ciśnienia zaklinowania podczas ILP i w okresie pooperacyjnym.

Profilaktyka i leczenie gorączki, dreszczy i innych grypopodobnych objawów związanych z stosowaniem produktu Beromun polega na podaniu przed zabiegiem ILP paracetamolu (doustnie lub w czopku) lub innego leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego.

Jako profilaktykę wstrząsu stosuje się maksymalne nawodnienie pacjenta przed, podczas i po zabiegu perfuzji. Zapewnia to optymalne warunki hemodynamiczne i dużą diurezę, zwłaszcza po zabiegu perfuzji i pozwala na szybkie wypłukanie ewentualnych pozostałości tazonerminy. Dodatkowe płyny infuzyjne (krystaloidy i roztwory koloidów) powinny być podane w celu zwiększenia objętości krwi krążącej w przypadku znaczącego spadku ciśnienia tętniczego. Preferowane są koloidy i dekstrany, ponieważ dłużej pozostają one w krwioobiegu. Dodatkowo w razie potrzeby można stosować leki wazopresyjne np. można rozważyć stosowanie dopaminy w czasie zabiegu ILP jak również w okresie pooperacyjnym. W przypadku ciężkiego wstrząsu przed końcem zabiegu ILP, należy przerwać perfuzję kończyny i zastosować odpowiednią terapię.

W celu zminimalizowania ryzyka przecieku perfuzatu do krążenia ogólnego, szybkość przepływu perfuzji nie powinna przekraczać 40 ml/litr objętości kończyny/minutę. Potencjalny przeciek powinien być mierzony za pomocą radioaktywnie znakowanych albumin lub erytrocytów podawanych do obiegu perfuzji z odpowiednimi pomiarami w celu ciągłego monitorowania przecieku radioaktywności do krążenia ogólnego. Dostosowanie szybkości przepływu i siły ucisku może być wymagane do osiągnięcia stałej wielkości przecieku (radioaktywność w krążeniu ogólnym osiąga poziom stały) nie przekraczającego 10%. Perfuzja powinna zostać zakończona, jeśli skumulowany przeciek do krążenia ogólnego wynosi >10%. W takich przypadkach, należy wykonać standardowy zabieg płukania, używając przynajmniej 2 litrów dekstranu 70 podanego w dożylniej infuzji lub innego płynu o podobnym działaniu.

Po zakończeniu zabiegu ILP należy wykonać standardowe procedury płukania, używając dekstranu 70 podanego w dożylniej infuzji lub innego płynu o podobnym działaniu. Po perfuzji kończyny dolnej należy zużyć 3 do 6 litrów, a po perfuzji kończyny górnej 1 do 2 litrów. Perfuzje podkolanowe i ramiennie nie wymagają więcej płynu niż 1 liter. Płukanie należy kontynuować aż do uzyskania czystego (różowego, przezroczystego) płynu z wypływu żylnego.

Należy dokonywać pomiarów w celu upewnienia się, że czas trwania zmniejszonej podaży tlenu do kończyny był tak krótki jak to możliwe (maksymalnie 20 minut).

W każdym przypadku, gdy to możliwe, należy dokonać chirurgicznego usunięcia pozostałości guza. W razie konieczności powtórny zabieg ILP może być wykonany po upływie 6–8 tygodni od pierwszego zabiegu ILP.

Jeśli wskazane jest wykonanie drugiego ILP, lekarz powinien wziąć pod uwagę wielkość przecieku podczas poprzedniego ILP.

Maksymalna dawka tolerowana (MDT) tazonerminy do ILP wynosi 4 mg, co stanowi 10-krotną ogólnoustrojową MDT. Dlatego też w przypadku znaczącego przecieku tazonerminy do krążenia ogólnego, można spodziewać się poważnych działań niepożądanych. Podczas ILP podawano inne produkty TNF α w dawkach większych niż 6 mg, ale uznano, że te dawki są niedopuszczalne ze względu na miejscową toksyczność.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z substancjami kardi toksycznymi (np. z antracyklinami), ponieważ istnieje możliwość, że tazonermina może nasilać ich działania kardi toksyczne, jak obserwowano w 13-tygodniowych nieklinicznych badaniach toksykologicznych. Nie zaleca się jednoczesnego podawania leków o silnym działaniu hipotensyjnym (patrz punkt 4.5).

W trakcie zabiegu ILP oraz w bezpośrednim okresie pooperacyjnym stosuje się szereg rutynowych metod terapeutycznych. Należy do nich podawanie standardowych leków anestetycznych, przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, płynów dożylnych, leków przeciwzakrzepowych oraz wazopresyjnych. Nie ma dowodów, by którykolwiek z tych leków wpływa na działania farmakodynamiczne tazonerminy. Dotychczas nie obserwowano istotnych interakcji, jednak zawsze należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności ogólnej, na przykład gorączki, arytmii serca, wstrząsu (niedociśnienia), zespołu ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych (ARDS), należy podjąć ogólne leczenie podtrzymujące, a pacjenta natychmiast przetransportować do oddziału intensywnej terapii i monitorować. Zalecane są środki zwiększające objętość krwi krążącej i leki obkurczające naczynia. Może być konieczna sztuczna wentylacja w przypadku rozwoju ARDS. Należy stale monitorować czynność nerek i wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, w szczególności leukopenia, trombocytopenia i zaburzenia krzepnięcia.

Obserwowano nieliczne przypadki zespołu ciasnoty przedziałów międzypowięziowych, charakteryzującego się bólem, obrzękiem i objawami neurologicznymi oraz uszkodzeniem mięśni zaatakowanej kończyny u pacjentów leczonych produktem Beromun. Dlatego należy monitorować pacjentów podczas pierwszych trzech dni po ILP. W przypadku diagnozy zespołu ciasnoty przedziałów międzypowięziowych, należy rozważyć następujące leczenie: Nacięcie powięzi wszystkich przedziałów mięśniowych zajętej kończyny, Forsowna diureza i alkalizacja moczu, jeśli uszkodzeniu mięśni towarzyszy zwiększenie stężenia mioglobiny w surowicy krwi i moczu.

Odtworzony produkt leczniczy zawiera do 151,27 mg (6,58 mmol) sodu na zalecaną dawkę, należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Opakowanie leku zawiera gumę lateksową. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Beromun był stosowany jednocześnie z interferonem gamma w czasie ILP, ale nie zaobserwowano dodatkowych korzyści. Dodanie interferonu gamma do perfuzatu tazonerminy nie wydaje się łączyć ze znaczącym zwiększeniem produkcji endogennej tazonerminy lub innych cytokin zapalnych, jak

wykazano na przykładzie pacjentów z ciężkim urazem. Jednakże dane kliniczne wskazują, że całkowita częstość działań niepożądanych rośnie u pacjentów jednocześnie leczonych tazonerminą i interferonem gamma.

Należy unikać połączenia z substancjami kardi toksycznymi (np. antracyklinami), ponieważ możliwe jest, że tazonermina może zwiększać kardi toksyczność, jak zaobserwowano w przedklinicznych 13-tygodniowych badaniach toksykologicznych (patrz punkt 4.4).

Podczas ILP i w okresie bezpośrednio po operacji rutynowo stosuje się wiele środków terapeutycznych. Obejmują one standardowe leki znieczulające, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, płyny dożylnie, substancje obkurczające naczynia i leki przeciwzakrzepowe. Nie ma dowodów, że którykolwiek z tych leków przeciwdziała farmakodynamicznym działaniom tazonerminy. Jak dotąd nie zaobserwowano znaczących interakcji, ale należy zachować ostrożność podczas ich stosowania (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie środków, które mogą spowodować znaczące niedociśnienie, nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Charakterystyka produktu leczniczego zawierającego melfalan zawiera informacje dotyczące interakcji melfalanu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak adekwatnych danych dotyczących stosowania tazonerminy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające pod względem wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu oraz rozwój dziecka po narodzeniu (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Beromun jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tazonermina przenika do mleka ludzkiego. Z powodu nieznanego ryzyka dla dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane w ciągu 7 dni od wykonania ILP (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność u kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane mogą być związane z produktem leczniczym Beromun, z melfalanem lub z zabiegiem ILP i towarzyszącymi pomiarami, lub z kombinacją tych czynników.

Najczęściej raportowanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były: gorączka, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia rytmu serca, dreszcze, ból, zakażenia ran i reakcje skórne. Działania niepożądane mogą być miejscowe, dotyczące kończyny poddanej zabiegowi ILP lub uogólnione. Uogólnione działania niepożądane obejmują łagodne ogólnoustrojowe reakcje i działanie toksyczne na różne organy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Objawy niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania z zastosowaniem poniższego systemu:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zakażenie, zakażenie ran
Niezbty często: Posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Leukopenia, trombocytopenia,

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Uszkodzenie nerwów, neurotoksyczność obwodowa, zaburzenia świadomości, ból głowy

Zaburzenia serca

Bardzo często: Zaburzenia rytmu serca
Często: Zaburzenia pracy serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: Zakrzepica żylna, zakrzepica tętnic, wstrząs, niedociśnienie
Niezbty często: Miażdżycza zarostowa tętnic kończyn dolnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych
Niezbty często: Obrzęk płucny

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Nudności, wymioty
Często: Biegunka, zaparcia
Niezbty często: Ból w nadbrzuszu, nadżerka śluzówki żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Toksyczny wpływ na wątrobę

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Reakcje skórne
Często: Martwica skóry, obrzęk obwodowy
Niezbty często: Złuszczenie płytki paznokciowej (utrata paznokci)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych, bóle mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Białkomocz
Niezbty często: Ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka, dreszcze, ból, zmęczenie,
Często: Nocne poty

Badania diagnostyczne

Niezbty często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Procedury medyczne i chirurgiczne

Często: Martwica kończyny o nasileniu wystarczającym jako wskazanie do amputacji.

Opis wybranych działań niepożądanych

Martwica kończyny i zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych mogą osiągnąć taki stopień ciężkości, który będzie wskazaniem do amputacji.

Opóźnione wystąpienie miażdżycy zarostowej kończyn dolnych, obserwowano u chorych kilka lat po zabiegu ILP, głównie u chorych z ustalonymi czynnikami ryzyka dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego, lub poddanych dodatkowej radioterapii zajętej kończyny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Gdy lek zostanie przypadkowo przedawkowany, należy natychmiast zakończyć zabieg ILP oraz przepłukać kończynę używając co najmniej 2 litrów dekstranu 70 w infuzji dożylniej lub płynu o podobnym działaniu (patrz także punkt 4.4).

Jeśli wystąpią objawy toksyczności ogólnej, na przykład gorączka, zaburzenia rytmu serca, wstrząs (niedociśnienie), zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych (ARDS) należy podjąć ogólne środki zapobiegawcze i natychmiast umieścić pacjenta w oddziale intensywnej terapii i monitorować. Zalecane są płyny zwiększające objętość krwi krążącej oraz substancje obkurczające naczynia. Jeśli rozwinie się zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych, może być wymagane sztuczne oddychanie wspomagane. Powinno się dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia hematologiczne, w szczególności leukopenia, trombocytopenia i zaburzenia krzepnięcia.

Obecnie nie jest dostępna specyficzna odtrutka na tazonerminę. Leczenie z użyciem przeciwciała anty-TNF α nie jest zalecane.

Więcej informacji na temat przedawkowania melfalanu znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego melfalanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne immunomodulatory, kod ATC: L03A X11

Mechanizm działania

Aktywność przeciwnowotworowa *in vivo* opiera się prawdopodobnie na działaniach bezpośrednich i pośrednich.

Bezpośrednie zahamowanie proliferacji komórek nowotworu: tazonermina wykazuje działanie cytotoksyczne i cytostatyczne *in vitro* na szereg linii komórek nowotworowych o odmiennej histiogenezie.

Bezpośredni wpływ na unaczynienie guza: tazonermina wpływa na morfologię i zmniejsza proliferację komórek śródbłonka oraz modyfikuje ekspresję swoistych białek błonowych i sekrecyjnych (w tym białek adhezyjnych, białek regulujących krzepnięcie krwi, interleukin oraz krwiotwórczych czynników wzrostowych). Te zmiany prowadzą z kolei do wytworzenia się tendencji prozakrzepowej, której efektem jest powstawanie zakrzepów w mikrokrążeniu. Ponadto nasileniu ulegają procesy adhezji i diapedezy leukocytów, co prowadzi do naciekania nowotworu przez limfocyty, monocyty i granulocyty. Przyczyny odmiennej wrażliwości naczyń nowotworu (wysoka) i naczyń zdrowych tkanek (niska) nie są obecnie znane.

Pośrednia i bezpośrednia immunomodulacja: Tazonermina ma duży wpływ na składowe komórkowe układu immunologicznego. Proliferacja zaktwowanych limfocytów B i T, powstawanie cytotoksycznych limfocytów T i komórek wydzielających immunoglobuliny jest nasiloną, aktywacji ulegają monocyty/makrofagi zabijające komórki guza, jak również pobudzeniu ulegają zdolności fagocytarne granulocytów, rozrywanie lizozymów zawierających enzymy łańcucha oddechowego oraz degranulacja i przyleganie do śródbłonka. Ponadto, dodatkowo do tych działań bezpośrednich, tazonermina moduluje odpowiedź immunologiczną poprzez indukowanie produkcji cytokin jak również mediatorów o małej masie molekularnej (prostaglandyn, czynnika aktywującego płytki). Niektóre badania sugerują, że ta aktywność immunomodulacyjna ma istotne znaczenie dla działań przeciwnowotworowych np. aktywność przeciwnowotworowa tazonerminy jest znacznie mniej wyrażona u zwierząt z niedoborami odporności. Ponadto u zwierząt, które odrzucały guzy eksperymentalne po leczeniu tazonerminą, może rozwinąć się specyficzna odporność na ten rodzaj komórek guza.

Działanie farmakodynamiczne:

Wykazano, że tazonermina jest aktywna w klasycznym teście dla czynnika martwicy nowotworów i wywołuje martwicę krwotoczną guzków nowotworowych w mysich syngenicznych oraz w ludzkich ksenogenicznych modelach nowotworów po wstrzyknięciu miejscowym oraz ogólnoustrojowym. Podawanie ogólnoustrojowe tazonerminy jest ograniczone poprzez jej działania niepożądane – skuteczna dawka tazonerminy przewidziana na podstawie badań nieklinicznych znamienne przewyższa rejestrowaną maksymalną tolerowaną dawkę u ludzi.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że miejscowe podanie produktu Beromun jednocześnie z melfalanem ma dużą skuteczność w miejscowym opanowaniu nieoperacyjnych mięsaków tkanek miękkich kończyn. Jednakże leczenie to jest leczeniem wyłącznie miejscowym i nie jest spodziewane, aby miało ono wpływ na przeżycie. Analiza porównawcza przeżycia pacjentów leczonych produktem Beromun i melfalanem w ILP w porównaniu z historyczną grupą kontrolną nie wykazała różnicy w długości przeżycia w obu grupach ($p=0,5$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna farmakokinetyka:

Informacje na temat ogólnej farmakokinetyki tazonerminy są skąpe. Wraz ze zwiększeniem dawek obserwowano zmniejszenie klirensu i wydłużenie okresu półtrwania. Końcowy okres półtrwania maksymalnej tolerowanej dawki dożylniej ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) wynosił 15-30 minut.

Farmakokinetyka w ILP:

ILP pozwala na osiągnięcie dużego i dość stabilnego stężenia tazonerminy w kończynie. Dane otrzymane z obserwacji 51 ILP przeprowadzonych u pacjentów wykazały, że maksymalne stężenie w układzie perfuzyjnym tazonermina osiąga po 30 minutach od rozpoczęcia zabiegu ILP, i osiąga ono wartości w zakresie 3 000 do 4 000 ng/ml. W warunkach mniejszego niż 2% przecieku do krążenia ogólnego (obserwowanego u 38 z 51 pacjentów), maksymalne stężenie w krążeniu ogólnym tazonermina osiągnęła w 5 minut po rozpoczęciu ILP i było ono około 200 razy mniejsze niż w obiegu perfuzyjnym. W warunkach większego niż 2% przecieku do krążenia ogólnego (obserwowanego u 13 z 51 pacjentów) maksymalne stężenie w krążeniu ogólnym tazonerminy było nadal przynajmniej dziesięć razy mniejsze niż w obiegu perfuzyjnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny tazonerminy został zbadany w badaniach nieklinicznych na myszach, szczurach, królikach, psach i małpach. Zmiany hematologiczne i w układzie krążenia, pogorszenie samopoczucia i utrata masy ciała, jak również zaburzenia czynności wątroby i nerek były głównymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po powtarzającym podawaniu tazonerminy. Zmiany hematologiczne dotyczyły anemii, zmniejszenia hematokrytu i zwiększenia lub zmniejszenia liczby leukocytów i płytek w zależności od gatunku i czasu trwania leczenia. Zmiany w układzie krążenia dotyczyły obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i w niektórych badaniach przyspieszenia akcji serca oraz zmniejszenia jego kurczliwości. Zdolność wątroby do syntezy była obniżona, co objawiało się podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych. Zmiana czynności nerek polegała na zwiększeniu wydalania wody i sodu jak również na zwiększeniu stężenia mocznika i kreatyniny. W badaniach przedklinicznych nie można było ustalić NOTEL (ang. No Observed Toxic Effect Level) z wyjątkiem 7-dnia podawania leku w dawce 0,1 µg/kg u małp. Zmiany obserwowane po podaniu leku w małej dawce w czasie 13-tygodniowych badań, mogą zostać zaklasyfikowane jako minimalne i przemijające.

Tazonermina u myszy nie przenika bariery krew-mózg w znaczący sposób. U małp rebus radiografia całego ciała po podaniu znakowanej radioaktywnie tazonerminy nie wykazała specyficznego sposobu dystrybucji. Tazonermina nie przenikała bariery łożyskowej ani nie przenikała do obszarów martwicy w guzie. Badanie farmakokinetyki po wstrzyknięciu dożylnym tazonerminy, u małp Rhesus, wykazało niespecyficzne i nie ulegające wysyceniu wydalanie przez nerki w wyniku filtracji kłębuszkowej. Jest prawdopodobne, że mogą zachodzić wtórne, specyficzne i ulegające wysyceniu mechanizmy eliminacji z udziałem receptorów dla tazonerminy.

Nie znaleziono dowodów na działanie mutagenne ani w badaniach *in vivo* ani *in vitro*. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rakotwórczość z tego powodu, że takie testy byłyby nieodpowiednie do zakładanego klinicznego zastosowania produktu Beromun, jako sposobu leczenia mięsaków tkanek miękkich w zabiegach ILP.

W celu potwierdzenia założonego klinicznego zastosowania produktu Beromun, eksperymenty z użyciem zabiegu ILP przeprowadzono w obrębie tylnych kończyn zdrowych szczurów, używając różnych dawek tazonerminy w takim samym stężeniu jak w klinicznych przypadkach u ludzi. Za wyjątkiem nieznacznego zwiększenia niedokrwienia po zastosowaniu większych dawek, standardowe badania histologiczne skóry, mięśni, kości, nerwów i naczyń nie ujawniły różnic pomiędzy zwierzętami leczonymi tazonerminą i grupą kontrolną. Nie obserwowano późnych szkodliwych działań tazonerminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Ludzka albumina.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W czasie ILP nie są znane niezgodności z innymi składnikami perfuzatu, z hipertermią lub z natleniaczem membranowym i silikonowymi drenami. Próbkę perfuzatu z kilku zabiegów ILP wykazały stabilne stężenie tazonerminy (mierzone metodą ELISA) aż do 100 minut po rozpoczęciu perfuzji, bez rozkładu wynikającego z degradacji.

Więcej informacji o niezgodnościach farmaceutycznych melfalanu znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego melfalan.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór:

Stabilność chemiczna i fizyczna roztworu do stosowania została udowodniona przez 48 godzin przechowywania w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, powstający poprzez rozpuszczenie produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, czas i warunki przechowywania roztworu przed użyciem obciążają własną odpowiedzialność stosującego, czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C, jeżeli rozpuszczanie ma miejsce w kontrolowanych i jałowych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z proszkiem

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylovej, z aluminiowym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera 4 fiołki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowywania roztworu

Zawartość jednej fiołki produktu Beromun w postaci proszku należy rozpuścić w 5,3 ml sterylne go 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Jednorodny roztwór otrzymuje się poprzez delikatne wstrząsanie. Roztwór powinien przed zastosowaniem zostać sprawdzony wzrokowo czy nie zawiera cząstek stałych. Roztwór jest przejrzysty, o jasnożółtawym zabarwieniu.

W składzie roztworu nie ma konserwantów i jest on wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość otwartej już fiołki należy w warunkach normalnych natychmiast zużyć (zobacz punkt 6.3). Instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 4.2

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksembourg
Wielka księżna Luksemburga

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/097/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwiecień 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhaga
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Beromun 1 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Tazonermina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 mg tazonerminy, co odpowiada $3,0-6,0 \times 10^7$ j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, ludzka albumina

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

4 fiolki z proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania metodą izolowanej perfuzji kończyny (ILP).

Podanie dotętnicze

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Po rozpuszczeniu produkt należy zużyć natychmiast.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksembourg
Wielka księżna Luksemburga

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/097/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ produktu BEROMUN

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Beromun 1 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Tazonermina
Podanie dotętnicze

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Beromun 1 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Tazonermina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Beromun i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Beromun
3. Jak stosować lek Beromun
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Beromun
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Beromun i w jakim celu się go stosuje

Beromun zawiera substancję czynną tazonerminę (czynnik martwicy nowotworów alfa-1a), wytwarzaną metodami rekombinacji DNA. Należy ona do klasy leków zwanych środkami immunostymulującymi, które wspomagają układ odpornościowy organizmu w zwalczaniu komórek nowotworowych.

Beromun jest stosowany wraz z produktami zawierającymi melfalan w leczeniu mięsaków tkanek miękkich rąk i nóg. Rolą leczenia jest zmniejszenie masy guza i ułatwienie chirurgicznego usunięcia nowotworu lub zapobieganie ciężkim uszkodzeniom otaczających zdrowych tkanek, aby uchronić przed koniecznością amputacji ręki lub nogi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Beromun

Kiedy nie stosować leku Beromun

- jeśli pacjent ma uczulenie na tazonerminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli występuje poważna choroba serca;
- jeśli występuje ciężka choroba płuc;
- jeśli występował w niedawnej przeszłości lub obecnie wrzód żołądka;
- jeśli poziom krwinek jest zbyt niski lub występują zaburzenia krzepnięcia krwi;
- jeśli występuje umiarkowana lub ciężka choroba nerek lub wątroby;
- jeśli występują przeciwwskazania do stosowania leków naczynioskurczowych (stosowanych do podnoszenia ciśnienia tętniczego), leków przeciwkrzepliwych (stosowanych do obniżania krzepliwości krwi) lub znaczników radioaktywnych;
- w przypadku jednoczesnego stosowania leków toksycznych dla serca;
- jeśli występuje zwiększone stężenie wapnia w surowicy krwi
- jeśli występują pewne zakażenia, które nie reagują na podawane antybiotyki
- jeśli występuje duży obrzęk zmienionej chorobowo ręki lub nogi wynikający z miejscowego gromadzenia się płynu lub dużego stopnia gromadzenia się płynu w jamie brzusznej
- jeśli występują liczne lub ciężkie urazy, wrzody lub rany w obrębie zmienionej chorobowo ręki lub nogi
- jeśli pacjentka jest ciężą lub planuje zajście w ciążę.
- Nie wolno także karmić piersią przynajmniej przez siedem dni po zastosowaniu leku Beromun

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Beromun będzie podawany przez lekarza z doświadczeniem umiejącego wykonywać izolowaną perfuzję kończynową (ang. Isolated Limb Perfusion, ILP). Procedura ta zapewnia, że Beromun nie wydostaje się poza chorą kończynę. Jest istotne, aby lek nie dostał się do innych części ciała, ponieważ tak zwany *przeciek systemowy* może spowodować poważne działania niepożądane dotyczące podstawowych narządów ciała.

W trakcie ILP oraz w okresie siedmiu do dziesięciu dni po zabiegu zachodzi konieczność pobytu w szpitalu, aby lekarz mógł dokładnie monitorować ciśnienie krwi, krążenie i wszelkie działania niepożądane. Może zajść konieczność pobytu na oddziale intensywnej opieki przez krótki czas bezpośrednio po zabiegu ILP.

Rzadki stan zwany „zespołem przedziałów powięziowych” może pojawić się w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu leku Beromun. Objawy uszkodzenia mięśni w perfundowanej kończynie to ból, obrzęk, a także objawy neurologiczne (np. parestezje, porażenia). Należy je natychmiast zgłaszać lekarzowi prowadzącemu.

Lek Beromun a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi o stosowaniu leków obniżających ciśnienie krwi (przeciw nadciśnieniu tętniczemu).

W trakcie ILP podawane będą również inne leki w celu kontrolowania bólu, gorączki, ciśnienia krwi oraz krzepnięcia krwi, jak również leki do znieczulenia ogólnego.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno stosować leku Beromun w czasie ciąży.

Nie wolno karmić piersią przez co najmniej 7 dni od podania leku Beromun.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

Lek Beromun zawiera sól

Odtworzony lek zawiera do 151,27 mg (6,58 mmol) sodu na zalecaną dawkę, należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Opakowanie leku zawiera gumę lateksową

Opakowanie leku zawiera gumę lateksową. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Beromun

Beromun będzie podawany techniką izolowanej perfuzji kończyny (ILP) wraz z lekiem przeciwnowotworowym, melfalanem. Procedura ta odbywa się w znieczuleniu ogólnym.

Wpływ i wypływ krwi z chorej kończyny zostanie zatrzymany przy pomocy opaski uciskowej. Krew zaopatrywana w tlen przez sztuczne płucoserce będzie wpompowywana do chorej kończyny poprzez cewnik w głównej tętnicy, jednocześnie z głównej żyły krew będzie odciągana. Beromun, a następnie melfalan, będą wstrzykiwane do tak utworzonego obwodu. Przez całkowity czas 90 minut chora kończyna będzie poddana działaniu leku Beromun.

Zalecana dawka Beromun zależy od parametrów chorej kończyny i zwykle wynosi 3 mg dla ręki oraz 4 mg dla nogi. Proszek Beromun musi zostać rozpuszczony przed zastosowaniem. Powstały roztwór będzie podany do tętnicy w chorej ręce lub nodze techniką ILP przez pierwszy okres 30 minut. Następnie zostanie dołączony melfalan i procedura będzie kontynuowana przez dodatkowe 60 minut. Na koniec kończyna zostanie przepłukana, aby usunąć resztki leku Beromun i melfalanu.

Technika ILP umożliwia wybiórczą ekspozycję komórek nowotworowych w kończynie na bardzo wysokie dawki leku Beromun i melfalanu, wzmagając działanie przeciwnowotworowe i jednocześnie zapobiegając ich wydostawaniu się do innych części ciała, gdzie mogłyby spowodować ciężkie działania niepożądane.

W zwykłych przypadkach nie powtarza się procedury ILP z produktem Beromun. W razie konieczności jej powtórzenia nie może to nastąpić przed upływem co najmniej sześciu tygodni od pierwszego ILP.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Beromun

Ponieważ Beromun jest zawsze podawany przez doświadczonych i wykwalifikowanych lekarzy w szpitalu, przedawkowanie jest niesłychanie rzadkie. Jednak gdyby nastąpiło, lekarz powinien natychmiast wypłukać chorą kończynę, aby usunąć Beromun, oraz zatrzymać procedurę ILP. W razie jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych lekarz powinien natychmiast przenieść pacjenta na oddział intensywnej terapii w celu dokładnego monitorowania i wdrożenia adekwatnego leczenia.

W razie istotnego przecieku systemowego leku Beromun

Jeśli ponad 10% podanej dawki Beromun przedostanie się do pozostałej części ciała, lekarz powinien zastosować podobne środki, jak przy przedawkowaniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą być spowodowane przez Beromun, melfalan, procedurę ILP lub przez kombinację tych czynników. Niektóre z działań niepożądanych mogą być poważne, zwłaszcza jeśli Beromun dostanie się do pozostałej części ciała (przeciek systemowy). W około 2% przypadków Beromun może spowodować uszkodzenie tkanek w chorej nodze lub ręce o nasileniu wymagającym wykonania amputacji. W razie jakiegokolwiek ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, lekarz natychmiast zdecyduje o przeniesieniu na oddział intensywnej terapii w celu ścisłego monitorowania i rozpoczęcia odpowiedniej terapii.

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas leczenia tym lekiem (podzielono je według prawdopodobieństwa ich wystąpienia).

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zaburzenia rytmu serca (arytmia)
- nudności, wymioty
- uszkodzenie wątroby
- powstawanie pęcherzy na skórze
- gorączka (zwykle łagodna do umiarkowanej), dreszcze
- ból w chorej nodze lub ręce
- osłabienie (zmęczenie)

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zakażenia
- miejscowe zakażenia ran
- zmniejszenie liczby niektórych typów białych krwinek i płytek krwi
- reakcje nadwrażliwości (uczuleniowe)
- uszkodzenie nerwów
- zmniejszona świadomość
- ból głowy

- zaburzenia serca, które mogą powodować skrócenie oddechu lub obrzęk kostek
- powstawanie skrzepów krwi w tętnicach lub żyłach chorej nogi lub ręki (zakrzepica)
- niskie ciśnienie tętnicze, wstrząs
- ciężkie zaburzenia oddechowe
- zaparcia, biegunka
- martwica skóry (obumarcie komórek skóry) w chorej ręce lub nodze
- obrzęk kostek, stóp lub palców wywołany gromadzeniem płynu w zajętej ręce lub nodze
- stan chorobowy charakteryzujący się bólem, obrzękiem i objawami neurologicznymi, jak również uszkodzeniem mięśni w zajętej nodze lub ręce (zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych)
- bóle mięśniowe
- białkomocz
- nocne poty
- martwica tkanek (obumieranie komórek w tkankach) w zajętej ręce lub nodze, która może osiągnąć taki stopień ciężkości, który stanie się wystarczającym wskazaniem do amputacji

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenie krwi (sepsa)
- płyn w płucach
- ból żołądka
- zapalenie błon śluzowych żołądka (zapalenie żołądka)
- czasowa utrata paznokci palców dłoni lub stóp chorej nogi lub ręki
- niewydolność nerek
- wyniki badań krwi wskazujące na zmiany w funkcjonowaniu nerek
- zwężenie lub zamknięcie tętnic w kończynach

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Beromun

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na etykiecie fiołki po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Po przygotowaniu roztworu lek powinien być natychmiast użyty.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Beromun

- Substancją czynną leku jest tazonermina. Każda fiołka zawiera 1 mg tazonerminy. Zawartość jednej fiołki produktu Beromun w postaci proszku należy rozpuścić w 5,3 ml sterylnego 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: dwuwodny diwodorofosforan sodu, dwunastowodny fosforan disodowy, i ludzka albumina osoczowa.

Jak wygląda Beromun i co zawiera opakowanie

Beromun to biały lub prawie biały proszek do sporządzania roztworu do infuzji (proszek do sporządzania płynu do infuzji), umieszczony w szklanej fiołce, zamkniętej gumowym korkiem z aluminium wiecikiem.

Każde opakowanie zawiera 4 fiołki z proszkiem.

Podmiot odpowiedzialny

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksembourg
Wielka księżna Luksemburga

Wytwórca

Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

Więcej informacji na temat tego lekarstwa można uzyskać kontaktując się z posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksembourg
Wielka księżna Luksemburga
Tel : +352 27403070

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.