

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Beromun 1 mg prášok na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tasonermínu\*, čo zodpovedá 3,0–6,0 x 10<sup>7</sup> IU (medzinárodné jednotky).

\*tumor nekrotizujúci faktor alfa-1a (TNF $\alpha$ -1a) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v E. Coli.

### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 20,12 mg (0,87 mmol) sodíka. Po rekonštitúcii s 0,9 % fyziologickým roztokom chloridu sodného je množstvo sodíka 37,82 mg (1,64 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok (prášok na infúziu).

Prášok je biely až sivobiely.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Beromun je indikovaný dospelým ako doplnok pred následným operačným odstránením nádoru, ako aj na predídanie alebo oddialenie amputácie v paliatívnej situácii pre neresektabilný sarkóm mäkkého tkaniva končatín v kombinácii s melfalanom cestou miernej hypertermickej izolovanej perfúzie končatiny (IPK).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Táto liečba sa má vykonávať v špecializovaných centrách, kde ju realizujú chirurgické tímy so skúsenosťou s liečbou sarkómov končatín a procedúrou IPK, s bezprostredne dostupnou jednotkou intenzívnej starostlivosti a s vybavením na nepretržité monitorovanie prieniku lieku do systémového obehu.

#### Dávkovanie

##### *Beromun:*

Horná končatina: celková dávka pri IPK je 3 mg

Dolná končatina: celková dávka pri IPK je 4 mg

##### *Melfalan:*

Dávkovanie melfalanu sa má vypočítavať podľa Wieberdinkovej metódy objemu v litroch (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.) do maximálnej dávky 150 mg.

13 mg/liter perfúzneho objemu hornej končatiny

10 mg/liter perfúzneho objemu dolnej končatiny

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Beromunu u detí do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

#### *Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Pri príprave a zaobchádzaní s roztokom Beromunu sa odporúča použitie rukavíc. Ak sa suchý prášok Beromunu alebo rekonštituovaný roztok dostane do styku s pokožkou alebo sliznicou, má sa zasiahnuté miesto dôkladne vymyť vodou.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Beromun sa má podávať miernou hypertermickou IPK. Perfúzny okruh (valčeková pumpa, okysličovač s integrovaným zásobníkom, tepelný výmenník, spájajúce rúrky) sa má pripraviť pred operáciou a zásobí sa 700 až 800 ml perfuzátu, s hematokritom 0,25 až 0,30.

Perfúzna úroveň sa má vybrať tak, aby adekvátne zahrnula postihnuté tkanivo (dráha môže viesť cez vonkajšie bedro, stehno, stehno-zákolenú časť, zákolenie, pazuchu či rameno) a zavedené katétre. Vonkajšej strate tepla z končatiny sa má zabrániť použitím termoprikrývok a sústavne sledovať teplotu končatiny termistorovými sondami zavedenými do podkožného tkaniva a svalu. Ruka a noha, ak nie sú postihnuté, sa majú chrániť ochrannými Esmarchovými pásmi (expulzia). Turniket sa má dať na proximálnu končatinu.

Po napojení končatiny na izolovaný okruh sa má nastaviť na rýchlosť prietoku 35 až 40 ml/liter objemu končatiny/minúta a presiaknutie z končatiny do systémového obehu sa kontroluje technikou rádioaktívneho indikátora (pozri časť 4.4). Nastavenie rýchlosti prietoku a turniketu zaisť stabilizáciu presakovania z perfúzneho okruhu do systémového obehu (systémová úroveň rádioaktivity dosiahne vyrovnaný stav) a nepresiahne 10 %. Beromun sa má aplikovať, len ak je presakovanie nižšie ako 10 %.

Keď teplota v distálnom podkožnom tkanive končatiny dosiahne  $> 38^{\circ}\text{C}$  (ale nepresiahne  $39^{\circ}\text{C}$ ) a pH perfuzátu je medzi 7,2 a 7,35, Beromun sa má vstrekať ako bolus do arteriálnej línie okruhu. Po 30 minútach perfúzie samotným Beromunom sa má pridať melfalan ako bolus do obehového zásobníka alebo pomaly do arteriálnej línie okruhu. Teplota teraz má rásť na  $> 39^{\circ}\text{C}$  (ale nepresiahnuť  $40^{\circ}\text{C}$ ) a meria sa na dvoch rôznych miestach v oblasti tumoru. Trvanie perfúzie vrátane melfalanu má byť 60 minút. Takto potom celá perfúzia má trvať 90 minút.

Na konci perfúzie sa perfuzát má zachytiť v zásobníku a do okruhu sa súčasne pridáva vymývacia tekutina a cirkuluje pri tej istej rýchlosti prietoku, 35 až 40 ml/liter objemu končatiny/minúta. Vymývanie má pokračovať, kým farba perfuzátu nie je číra ružová, priehľadná (pozri časť 4.4).

K chirurgickej resekcii zvyšku tumoru sa má pristúpiť kedykoľvek je to možné. V prípade potreby sa môže druhá IPK zrealizovať 6–8 týždňov po prvej IPK (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Kontraindikácie pre Beromun IPK rozdelené podľa zložiek procedúry sú:

#### Kontraindikácie pre Beromun:

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné kardiovaskulárne ochorenie, napr. kongestívne zlyhanie srdca (New York Heart Association –trieda II, III alebo IV), ťažká forma anginy pectoris, srdcové arytmie, infarkt myokardu za posledné 3-mesiace pred liečbou, venózna trombóza, okluzívne periférne arteriálne ochorenie, nedávna pľúcna embólia.

Ťažká dysfunkcia pľúc.

Nedávna anamnéza peptického vredu alebo aktívny peptický vred.

Ťažký ascites.

Závažná hematologická dysfunkcia, napr. leukocyty  $< 2,5 \times 10^9/l$ , hemoglobín  $< 9 \text{ g/dl}$ , krvné doštičky  $< 60 \times 10^9/l$ , hemoragická diatéza alebo aktívna porucha krvácania.

Závažná dysfunkcia obličiek, napr. nefrotický syndróm, sérový kreatinín  $> 150 \mu\text{mol/l}$  alebo klírens kreatinínu  $< 50 \text{ ml/min}$ .

Závažná pečeňová dysfunkcia, napr.  $> 2 \times$  vyššia hraničná hodnota ako je normálna hladina aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy alebo alkalickéj fosfatázy; alebo hladina bilirubínu  $> 1,25 \times$  vyššia ako je normálna hladina.

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

Pacienti s kontraindikáciami na použitie vazopresorových látok.

Pacienti s kontraindikáciami na použitie antikoagulancií.

Súčasná liečba kardiotoxickými látkami (napr. antracyklínmi).

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

#### Kontraindikácie pre melfalan:

Prosím, pozrite si Súhrn charakteristických vlastností pre melfalan.

#### Kontraindikácie pre procedúru IPK:

Ťažký ascites.

Ťažký lymfoedém končatiny.

Pacienti s kontraindikáciami na použitie vazopresorov.

Pacienti s kontraindikáciami na použitie antikoagulancií.

Pacienti s kontraindikáciami na rádioaktívne izotopové monitorovanie.

Pacienti s kontraindikáciami na hypertermiu končatiny.

Pacienti, u ktorých je prívod krvi do končatiny vzdialený od nádoru pravdepodobne vysoko viazaný na cievy spojené s tumorom. Toto môže objasniť artériogram.

Gravidita a dojčenie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

IPK sa má vykonať v špecializovaných centrách, kde ju realizujú chirurgické tímy so skúsenosťou s liečbou sarkómov končatín a procedúry IPK, s bezprostredne dostupnou jednotkou intenzívnej starostlivosti a s vybavením na nepretržité monitorovanie presakovania lieku do systémového obehu. Beromun sa nesmie podávať systémovo.

Prosím, pred procedúrou IPK si pozrite Súhrn charakteristických vlastností pre melfalan.

Celková anestézia a následná mechanická ventilácia sa musia aplikovať podľa štandardných metód. Je dôležité udržať konštantnú úroveň anestézie kvôli zamedzeniu veľkým výkyvom v systémovej tlaku krvi, ktorý môže spôsobiť presakovanie medzi systémovej obehom a perifúznym okruhom.

Počas IPK sa dôrazne odporúča monitorovanie tlaku v centrálnych žilách a tepnách. Navyše v prvých 24 až 48 hodinách po IPK alebo dlhšie, sa vyžaduje pravidelné monitorovanie tlaku krvi, produkcie moču a elektrokardiografické monitorovanie. Na monitorovanie tlaku v pľúcnych artériách a klinového tlaku počas IPK a v pooperačnom období sa môže použiť Swan-Ganzov katéter.

Prevenia a liečba horúčky, zimnice a iných symptómov podobných chrípke spojených s podávaním Beromunu sa môže zabezpečiť pred procedúrou IPK podávaním paracetamolu (perorálne alebo čapíkmi) alebo alternatívne analgetikami/antipyretikami.

Na prevenciu pred šokom sa majú pacienti pred procedúrou perfúzie, počas nej a po nej maximálne hydratovať. Zabezpečiť to optimálne hemodynamické podmienky a vysokú tvorbu moču, najmä po perfúzii, aby sa umožnil rýchly klírens zvyšného tasonermínu. Prídavné resuscitačné tekutiny (kryštaloidné a koloidné roztoky) majú byť pripravené na objemovú expanziu v prípade výrazného poklesu tlaku krvi. Uprednostňujú sa koloidy a tekutiny s obsahom hydroxyetylškrobu, pretože je menšia pravdepodobnosť ich presakovania z cievného systému. Navyše, podľa klinickej situácie sa môže zväziť podávanie vazopresorového činidla, napr. dopamínu, počas procedúry IPK, ako aj v pooperačnom období. V prípade ťažkého šoku pred koncom IPK sa má perfúzia končatiny prerušiť a začať príslušná liečba.

Aby sa minimalizovalo riziko presakovania perfuzátu do systémovej obehu, rýchlosť prietoku perfúzie nemá prekročiť 40 ml/liter objemu končatiny/minúta. Prípadné presiaknutie sa má merať rádioaktívne označeným albumínom alebo erytrocytmi vstreknutými do perifúzneho okruhu so zabezpečením kontinuálneho monitorovania presiaknutia rádioaktivity do systémovej obehu. Nastavenie rýchlosti prietoku a turniketu zaistí stabilizáciu presakovania (systémová úroveň rádioaktivity dosiahne vyrovnaný stav) a nepresiahne 10 %. Perfúzia sa má prerušiť, ak kumulované presakovanie do systémovej obehu je >10 %. V takých prípadoch má nasledovať štandardná vymývacia procedúra s použitím intravenózne infúzie minimálne 2 litre Dextranu 70 alebo podobnej tekutiny.

Po IPK má vždy nasledovať štandardná vymývacia procedúra s použitím intravenózne infúzie Dextranu 70 alebo podobnej tekutiny. Po perfúzii dolnej končatiny sa má použiť 3 až 6 litrov a po perfúzii hornej končatiny 1 až 2 litre. Popliteálna a brachiálna perfúzia nevyžaduje viac ako 1 liter. Vymývanie pokračuje, kým sa nedosiahne číra (ružová, priehľadná) venózna vytekajúca kvapalina.

Musia sa prijať opatrenia, ktoré zabezpečia, aby prerušenie zásobovania končatiny kyslíkom bolo čo najkratšie (maximálne 20 minút).

K chirurgickej resekcii zvyšku tumoru sa má pristúpiť kedykoľvek je to možné. V prípade potreby sa môže druhá IPK zrealizovať 6-8 týždňov po prvej IPK.

Ak je indikovaná druhá IPK, lekári sa majú riadiť podľa stupňa presiaknutia predchádzajúcej IPK.

Maximálna tolerovaná dávka (MTD) tasonermínu pre IPK je 4 mg, čo je 10-násobok systémovej MTD. Kedykoľvek nastane významné systémové presakovanie tasonermínu, možno očakávať závažné nežiaduce účinky. Cestou IPK sa podávali dávky ďalších TNF $\alpha$  preparátov do 6 mg, no zistilo sa, že toto množstvo je z hľadiska lokálnej toxicity nevhodné.

Vhodné je sa vyhnúť sa kombináciám s kardiotoxickými látkami (nap. antracyklínmi), pretože je možné, že tasonermín môže zvýšiť kardiotoxicitu, ako sa pozorovalo v predklinických 13-týždňových toxikologických výskumoch. Súčasné podávanie látok vyvolávajúcich významnú hypotenziu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Počas IPK a bezprostredne v pooperačnom období sa zvyčajne robí množstvo terapeutických opatrení. Tieto zahŕňajú štandardne podávanie anestetík, analgetík, antipyretík, intravenózných tekutín, antikoagulancií a vazopresorík. Neexistuje dôkaz, že niektoré z týchto látok pôsobia proti farmakodynamickým účinkom tasonermínu. Neboli zaznamenané žiadne významné interakcie, ale je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.5).

Ak sa objavia znaky systémovej toxicity, napríklad horúčka, srdcové arytmie, šok/hypotenzia, syndróm dychovej tiesne dospelých (adult respiratory distress syndrome-ARDS), majú sa nastaviť celkové podporné opatrenia a pacienta okamžite presunúť pod dohľad intenzívnej jednotky. Odporúčajú sa objemové expandéry a vazopresory. Ak sa rozvinie ARDS, môže sa vyžadovať podpora umelým dýchaním. Musia sa dôsledne sledovať renálne a hepatálne funkcie. Možno očakávať hematologické poruchy, najmä leukopéniu, trombocytopéniu a dysfunkciu zrážania krvi.

U niekoľkých pacientov liečených Beromunom boli pozorované prípady kompartmentového syndrómu charakterizované bolesťou, opuchom a neurologickými symptómami, ako aj poškodenia svalu v perfúzovanej končatine. Preto musia byť pacienti počas prvých 3 dní po IPK sledovaní. V prípade klinickej diagnózy kompartmentového syndrómu sa má zväziť nasledovná liečba:

- Fasciotómia všetkých svalových častí postihnutej končatiny,
- Ak sa objaví poškodenie svalu so zvýšenými hladinami myoglobínu v plazme a moči, odporúča sa nútená diuréza a alkalizácia moču.

Rekonštituovaný liek obsahuje až 151,27 mg (6,58 mmol) sodíka v odporúčanej dávke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Obal lieku obsahuje prírodnú gumu. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Beromun bol pri IPK podávaný spolu s interferónom gama, ale nepreukázala sa žiadna prídavná hodnota. Prídavok interferónu gama k tasonermínovej perfúzii sa nespája s výrazným nárastom vnútornej produkcie tasonermínu alebo iných zápalových cytokínov, ako sa ukázalo u ťažkých pacientov. Podľa klinických údajov je však celkový výskyt nežiaducich účinkov zvýšený, ak sú pacienti vystavení súčasnému pôsobeniu tasonermínu a interferónu gama.

Kombináciám s kardiotoxickými látkami (napr. antracyklínmi) sa má vyhnúť, pretože je možné, že tasonermín môže zvýšiť kardiotoxicitu, ako bolo pozorované v predklinických 13-týždňových toxikologických výskumoch (pozri časť 4.4).

Počas IPK a v bezprostrednom pooperačnom období sa zvyčajne robí množstvo terapeutických opatrení. Tieto zahŕňajú podávanie štandardných anestetík, analgetík, antipyretík, intravenózných tekutín, antikoagulancií a vazopresorov. Neexistuje dôkaz, že niektoré z týchto látok pôsobia proti farmakodynamickým účinkom tasonermínu. Neboli zaznamenané žiadne významné interakcie, ale je potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.4).

Neodporúča sa súbežné podávanie látok pravdepodobne zapríčiňujúcich výraznú hypotenziu (pozri časť 4.4).

Informácie o interakciách melfalanu treba konzultovať v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre liečivo melfalan.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tasonerminu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách o vplyve účinkov na graviditu, embryonálny vývoj a postnatálny vývoj sú nedostatočné (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Beromun je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa tasonermin vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu neznámeho rizika pre dojča je dojčenie kontraindikované v období 7 dní po IPK (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Nie sú dostupné údaje o možnom účinku tohto lieku na fertilitu samcov a samíc.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### *Súhrn profilu bezpečnosti*

Nežiaduce účinky môžu byť spojené s Beromunom, melfalanom alebo procedúrou IPK a so súvisiacimi opatreniami alebo s kombináciou týchto faktorov.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách boli horúčka, nauzea, vracanie, únava, arytmia, zimnica, bolesť, infekcia rany a kožná reakcia. Nežiaduce reakcie sú buď lokálne, ovplyvňujúce končatinu liečenú s IPK, alebo systémové. Systémové nežiaduce reakcie zahŕňajú mierne konštitučné reakcie a toxický účinok na rôzne orgánové systémy.

### *Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií*

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

#### Infekcie a nákazy

Časté:	Infekcia, infekcia rany
Menej časté:	Sepsa

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté:	Leukopénia, trombocytopenia
--------	-----------------------------

#### Poruchy imunitného systému

Časté:	Reakcie precitlivenosti
--------	-------------------------

#### Poruchy nervového systému

Časté:	Poškodenie nervu, periférna neurotoxicita, zmenený stav vedomia, bolesť hlavy
--------	---

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi časté:	Arytmia
Časté:	Zlyhanie srdcovej funkcie

#### Poruchy ciev:

Časté:	Venózna trombóza, arteriálna trombóza, šok, hypotenzia
Menej časté:	Okluzívna choroba periférnych artérií

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Syndróm dychovej tiesne dospelých  
Menej časté: Edém pľúc

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Nauzea, vracanie  
Časté: Hnačka, zápcha  
Menej časté: Bolesť v hornej časti brucha, erozívna gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté: Hepatotoxicita

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Kožné reakcie  
Časté: Nekróza kože, periférny edém  
Menej časté: Onychomadéza (strata nechťov)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Kompartment syndróm, myalgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: Proteínúria  
Menej časté: Akútne zlyhanie obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Horúčka, zimnica, bolesť, únava  
Časté: Nočné potenie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Zvýšenie hladiny krvného kreatinínu

Chirurgické a liečebné postupy

Časté: Nekróza končatín, natoľko závažná že si vyžaduje amputáciu

*Popis vybraných nežiaducich reakcií*

Nekróza končatín a kompartment syndróm môžu byť natoľko závažné, že si vyžadujú amputáciu.

U pacientov, ktorí pred niekoľkými rokmi podstúpili ILP, sa neskôr objavila okluzívna choroba periférnych artérií (PAOD) dolných končatín, predominantne u pacientov, u ktorých sa vyskytli rozvinuté kardiovaskulárne rizikové faktory alebo ktorí podstúpili ďalšiu rádioterapiu postihnutej končatiny.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Ak dôjde k náhodnému predávkovaniu, IPK sa má okamžite prerušiť a končatina vymyť s použitím intravenózneho infúzie minimálne 2 litrov Dextranu 70 alebo podobnej tekutiny (pozri tiež časť 4.4).

Ak sa objavia znaky systémovej toxicity, napríklad horúčka, srdcové arytmie, šok/hypotenzia, syndróm dychovej tiesne dospelých (ARDS), musia sa zaviesť všeobecné podporné opatrenia a pacienta okamžite premiestniť pod dohľad jednotky intenzívnej starostlivosti. Odporúčajú sa



objemové expandéry a vazopresory. Ak sa rozvinie ARDS, môže sa požadovať podpora umelým dýchaním. Musia sa dôsledne kontrolovať renálne a hepatálne funkcie. Možno očakávať hematologické poruchy, najmä leukopéniu, trombocytopéniu a poruchy zrážanlivosti krvi.

V súčasnosti nie je dostupná žiadna špecifická protilátka pre tasonermín. Liečba anti-TNF $\alpha$  protilátkami sa neodporúča.

Prosím, podrobnosti o predávkovaní melfalanom si pozrite v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre liečivo melfalan.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné imunostimulanciá, ATC kód: L03A X11

#### Mechanizmus účinku

*In vivo* protinádorová aktivita je pravdepodobne založená na priamych a nepriamych účinkoch:

*Priama inhibícia proliferácie nádorových buniek:* Tasonermín je cytotoxický alebo cytostatický *in vitro* pre celú škálu nádorových buniek rozličnej histogenézy.

*Priame účinky na vaskulatúru nádoru:* Tasonermín pôsobí na morfológiu a obmedzuje proliferáciu endotelových buniek a mení povrch špecifických buniek a vylučovacích proteínov (vrátane adhézných molekúl a proteínov upravujúcich koaguláciu, interleukínov a hematopoetických rastových faktorov). Tieto zmeny vyúsťujú do prokoagulačného štádia, ktorého následkom je mikrovaskulárna trombóza. Ďalej je zvýšená adhérenca a extravazácia leukocytov, čo vedie k infiltrácii tumoru lymfocytmi, monocytmi a granulocytmi. Príčina rozdielnej citlivosti vaskulatúry nádoru (vysoká) oproti normálnej vaskulatúre (nízka) v súčasnosti nie je známa.

*Nepriama a priama imunomodulácia:* Tasonermín silne pôsobí na bunkové zložky imunitného systému. Proliferácia aktivovaných B- a T-lymfocytov, rozvoj cytotoxických T-buniek a buniek vylučujúcich imunoglobulín sú zosilnené, monocyty/makrofágy sú aktivované na zabíjanie nádorových buniek, granulocyty sú aktivované na prejavenie zvýšenej fagocytovej aktivity, respiračný kolaps, degranuláciu a príľnutie k endotelu. Okrem priamych účinkov tasonermínu ešte upravuje imunitné reakcie vyvolaním produkcie cytokínov, ako aj nízkomolekulárnych mediátorov (prostaglandíny, faktor aktivácie krvných doštičiek). Existuje viacero dôkazov naznačujúcich, že tieto imunomodulačné aktivity majú význam pre protinádorové účinky; napr. protinádorové účinky tasonermínu sú oveľa menej výrazné u imunodeficientných zvierat. Navyše, u zvierat, ktoré po liečbe tasonermínom neprijmú pokusné nádory, sa môže vyvinúť špecifická imunita proti tomuto druhu nádorových buniek.

#### Farmakodynamické účinky

Tasonermín preukázal účinnosť v klasických analýzach tumory nekrotizujúcich faktorov, s produkciou hemoragickej nekrózy v nádorových uzlinách v myšich syngénnych a ľudských xenogénnych nádorových systémoch po lokálnom alebo systémovom injekčnom podaní. Systémová aplikácia tasonermínu je obmedzená jeho toxickými účinkami, účinná dávka podľa výsledkov predklinických štúdií je značne vyššia ako sledovaná maximálne tolerovaná dávka u ľudí.

#### Klinická účinnosť

Lokálna aplikácia Beromunu s melfalanom sa ukázala ako vysoko účinná pri lokálnej kontrole neresektabilných sarkómov mäkkého tkaniva končatín. Avšak ide o špecifickú, lokálnu liečbu a neočakáva sa jej vplyv na prežitie. Párové analýzy prežitia pacientov liečených IPK Beromunom a melfalanom v porovnaní s historickou kontrolou nepreukázali nejaký rozdiel v prežití ( $p=0,5$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Systémová farmakokinetika

Informácie o systémovej farmakokinetike tasonermínu sú zriedkavé. Závislosť od dávky naznačovala znížený klírens a zvýšený polčas pri zvýšených dávkach. Terminálny polčas pri maximálne tolerovanej intravenózne dávke (150 µg/m<sup>2</sup>) bol 15–30 minút.

### Farmakokinetika v IPK

IPK povoľuje aplikáciu vysokých a stabilných koncentrácií tasonermínu do končatiny. Údaje získané od 51 IPK pacientov ukázali, že maximálne koncentrácie tasonermínu v perfúznom okruhu sa dosiahli 30 minút po začiatku IPK a rozsah medzi 3 000 a 4 000 ng/ml. Pri menšom ako 2 % systémovej presakovani (pozorované u 38 z 51 pacientov) sa maximálne koncentrácie tasonermínu v systémovej obehu dosiahli 5 minút po začiatku IPK a sú približne 200-násobne nižšie ako v perfúznom okruhu. V podmienkach vyššieho ako 2 % systémovej presakovania (pozorované u 13 z 51 pacientov) maximálne systémove koncentrácie tasonermínu boli najmenej 10-násobne nižšie ako v perfúznom okruhu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický profil tasonermínu sa skúmal v predklinických štúdiách na myšiach, potkanoch, králikoch, psoch a opiciach. Hlavné nežiaduce účinky pozorované pri opakovanom podávaní tasonermínu boli hematologické zmeny a zmeny obehu, znížený pocit pohody a zvýšenie hmotnosti, ako aj zmeny v pečňových a obličkových funkciách. Hematologické zmeny zahŕňujú anémiu, zvýšený hematokrit a zvýšený alebo znížený počet leukocytov a krvných doštičiek v závislosti od druhu a trvania liečby. Zmeny v cirkulácii zahŕňujú zníženie tlaku krvi a v niektorých štúdiách zvýšenú srdcovú frekvenciu a zníženú kontraktilitu. Schopnosť syntézy pečene bola znížená, ako naznačovali zvýšené pečňové enzýmy. K zmeneným obličkovým funkciám patrili zvýšená exkrécia vody a sodíka, ako aj zvýšená urea a kreatinín. Výsledky predklinických štúdií s výnimkou 7-dňového podávania 0,1 µg/kg u opíc nemohli byť podkladom pre NOTEL (No Observed Toxic Effect Level). Zmeny pozorované pri nízkej dávke v 13-týždňových štúdiách možno klasifikovať ako minimálne a úplne reverzibilné.

Tasonermín neprechádza neporušenou hematoencefalitickou bariérou vo výraznom rozsahu u myší. U opíc makak rézus sa z rádiogramu celého tela po podávaní rádioaktívne označeného tasonermínu nedal odvodiť žiadny špecifický distribučný vzorec. Tasonermín neprechádzal placentou, ani neprestupuje do nekrotického nádoru. U opíc makak rézus farmakokinetické štúdie po intravenózne injekcii tasonermínu naznačili nešpecifické nesaturateľné vylučovanie cez glomerulárnu filtráciu v obličkách. Druhý špecifický a saturateľný vylučovací mechanizmus zahŕňajúci tasonermínové receptory sa javí pravdepodobný.

Nenašiel sa žiadny dôkaz mutagénneho účinku in vivo ani in vitro. Nerobili sa žiadne štúdie zamerané na reprodukčnú toxicitu alebo karcinogenitu z dôvodu nevhodnosti takýchto skúšaní, pretože klinické použitie Beromunu sa zamýšľa pri IPK na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva.

S ohľadom na plánované klinické použitie Beromunu sa robili pokusy s IPK v zadnej končatine zdravých potkanov, pričom sa použili rozličné dávky rovnakej tasonermínovej koncentrácie ako v klinickej situácii u ľudí. S výnimkou mierneho zhoršenia ischemických účinkov pri vyšších dávkach štandardné histologické vyšetrenia pokožky, svalov, kostí, nervov a ciev neukázali žiadny rozdiel v nálezoch medzi tasonermínom liečenými a kontrolnými zvieratami. Neprejavili sa žiadne neskoré škodlivé účinky tasonermínu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

dodekahydrát hydrogenfosforečnanu disodného ľudský sérový albumín.

## 6.2 Inkompatibility

Pri IPK nie sú známe žiadne inkompatibility s ďalšími zložkami perfuzátu, s hypertermiou alebo s membránovým oxygenátorom a silikónovými rúrkami. Perfúzne vzorky niekoľkých IPK preukázali ustálené hladiny tasonermínu (merané metódou ELISA) do 100 minút po začiatku perfúzie bez rozkladu, ktorý by bolo možné pripísať degradácii.

Podrobnosti týkajúce sa inkompatibilit s melfalanom si pozrite, prosím, v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre liečivo melfalan.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

*Rekonštituovaný roztok*

Použiteľná chemická a fyzikálna stabilita je do 48 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa okamžite nepoužije, čas použiteľnosti a podmienky použitia sú na zodpovednosti používateľa a normálne nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, ak nebola rekonštitúcia uskutočnená pri kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

*Injekčná liekovka s práškom*

Typ I sklenená injekčná liekovka s chlorobutylovou gumenou zátkou, utesená s hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 4 injekčné liekovky.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na rekonštitúciu

Obsah jednej injekčnej liekovky s práškom Beromun sa má rekonštituovať s 5,3 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného. Homogénny roztok sa získa jemným potrasením. Pred podaním sa musí roztok rekonštituovaného lieku vizuálne skontrolovať, či neobsahuje tuhé čiastočky. Roztok má byť číry až svetložltej farby. Prípravok neobsahuje konzervačné prostriedky a je len na jednorazové použitie. Keď už bola liekovka otvorená, normálne sa má okamžite použiť (pozri časť 6.3). Pre určenie dávkovania, pozri časť 4.2.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembursko  
Luxemburské vojvodstvo

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/097/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13 Apríl 1999  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13 Apríl 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)  
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Kodaň  
Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgicko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO  
POUŽÍVANIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Beromun 1 mg prášok na infúzny roztok  
tasonermín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tasonermínu, zodpovedá 3,0-6,0 x 10<sup>7</sup> IU.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát fosforečnanu disodného, ľudský sérový albumín.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na infúzny roztok

4 injekčné liekovky prášku na infúzny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podanie pri IPK

Intraarteriálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Len na jednorazové použitie. Po rekonštitúcii sa liek musí použiť okamžite.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembursko  
Luxemburské vojvodstvo

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/097/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE BEROMUNU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Beromun 1 mg prášok na infúziu  
tasonermín  
Intraarteriálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

1 mg

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Beromun 1 mg prášok na infúzny roztok Tasonermín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Beromun a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Beromun
3. Ako používať Beromun
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Beromun
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Beromun a na čo sa používa**

Beromun obsahuje liečivo tasonermín (tumor nekrotizujúci faktor alfa-1a) vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA. Patrí do skupiny liekov zvaných ako imunostimulanty, ktoré pomáhajú vášmu imunitnému systému bojovať s bunkami rakoviny.

Beromun sa užíva spolu s liekmi, ktoré obsahujú melfalán na liečbu sarkómu mäkkého tkaniva rúk a nôh. Zmenšenie veľkosti nádoru pomôže k jeho ľahšiemu chirurgickému odstráneniu alebo zabráni vážnemu poškodeniu okolitého zdravého tkaniva, nervov a krvných ciev a tak oddiali alebo predíde potrebe amputovať ruku alebo nohu.

#### **2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Beromun**

**Nepoužívajte Beromun:**

- ak ste alergický na tasonermín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte závažné problémy so srdcom
- ak máte závažné ochorenie pľúc
- ak máte alebo ste nedávno mali vred žalúdka
- ak máte nízky počet krviniek alebo problémy s krvácaním
- ak máte mierne až závažné ochorenie pečene alebo obličiek
- ak nemôžete užívať vazopresoriká (používajú sa na zvýšenie nízkeho krvného tlaku) antikoagulanciá (používajú sa na zabránenie vzniku krvných zrazenín) alebo rádiofarmaká
- ak ste súčasne užívate lieky, ktoré sú toxické na srdce
- ak máte zvýšenú hladinu vápnika v krvi
- ak máte určité infekcie, ktoré nereagujú na antibiotiká
- ak máte závažné opuchnutie postihnutej ruky alebo nohy ako dôsledok lokálneho hromadenia tekutiny alebo závažné hromadenia tekutiny v brušnej dutine
- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť
- ak dojčíte, musíte po aplikácii Beromunu prerušiť dojčenie minimálne na 7 dní

### **Upozornenia a opatrenia**

Beromun vám bude podávať lekár, ktorý je vyškolený a má skúsenosti s izolovanou perfúziou končatiny (IPK). Táto technika zaručuje, že Beromun zostane v postihnutej ruke alebo nohe. Je dôležité, aby nezasiahol ďalšie časti tela, pretože tzv. systémové presiaknutie môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky na hlavné orgány v tele.

Počas aplikácie IPK a 7-10 dní po aplikácii budete musieť zostať v nemocnici, počas ktorých bude váš lekár dôkladne kontrolovať váš krvný tlak, obeh krvi a všetky prípadné nežiaduce účinky. Možno budete musieť zostať priamo po IPK krátky čas na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS).

Stav nazývaný „kompartimentový syndróm“ sa môže objaviť počas prvých troch dní po podaní Beromunu. Príznaky poškodenia svalu na premývanej končatine, vrátane bolesti, opuchu ako aj neurologických príznakov (napr. zmenená citlivosť, ochrnutie), musíte ihneď oznámiť ošetrojúcemu lekárovi.

### **Iné lieky a Beromun**

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Obzvlášť informujte svojho lekára, ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku (liečba hypertenzie).

Počas IPK budete užívať ďalšie lieky na kontrolu bolesti, horúčky, krvného tlaku a krvného zrážania, ako aj na celkovú anestéziu.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná, nesmiete užívať Beromun.

Nesmiete dojčiť najmenej sedem dní po liečbe Beromunom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

### **Beromun obsahuje sodík**

Rekonštituovaný liek obsahuje až 151,27 mg (6,58 mmol) sodíka v odporúčanej dávke. Má sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

### **Obal obsahuje prírodnú gumu**

Obal lieku obsahuje prírodnú gumu. Môže vyvolať závažné alergické reakcie.

## **3. Ako používať Beromun**

Beromun sa podáva technikou izolovanej perfúzie končatiny (IPK), spolu s protinádorovým liečivom melfalanom. Tento zákrok sa bude robiť v bezvedomí, pod vplyvom celkových anestetík.

Prietok krvi do a z vašej postihnutej končatiny sa zastavuje použitím turniket. Krv sa v srdcovom a pľúcnom prístroji okysličuje a pomocou katétra sa prečerpáva späť do hlavnej tepny v postihnutej končatine, počas toho sa odčerpáva (vypumpováva) z hlavnej žily. Beromun a potom melfalan sa vstreknú do tohto okruhu, celkove po dobu 90 minút bude v postihnutej končatine pôsobiť Beromun.

Odporúčaná dávka Beromunu je závislá od postihnutia končatiny, obvykle je 3 mg na ruku a 4 mg na nohu. Beromun prášok sa má rozpustiť tesne pred použitím. Takto pripravený roztok sa bude podávať do tepny vašej postihnutej ruky alebo nohy cez IPK počas prvých 30 minút.

Potom sa pridá melfalan a IPK pokračuje ďalších 60 minút.

Nakoniec vaša končatina bude premývaná, aby sa odstránili zvyšky Beromunu a melfalanu.

IPK umožňuje aby sa nádorové bunky vo vašej končatine vystavili veľmi vysokej dávke Beromunu a melfalanu, čím sa zvyšuje ich protinádorový účinok bez zasiahnutia zvyšku tela, čo by mohlo zapríčiniť závažné nežiaduce účinky.

Zvyčajne sa druhá dávka Beromunu prostredníctvom IPK nepodáva. Ak predsa, potom až za minimálne šesť týždňom po prvej IPK.

#### **Ak použijete viac Beromunu, ako máte**

Keďže Beromun vždy aplikujú skúsení a kvalifikovaní lekári v nemocnici, náhodné predávkovanie je vysoko nepravdepodobné. Ak sa to však stane, lekár na odstránenie Beromunu okamžite vymyje postihnutú končatinu vhodným roztokom a IPK skončí. Ak sa u vás vyskytne riziko nejakých závažných vedľajších účinkov, váš lekár vás okamžite premiestni na jednotku intenzívnej starostlivosti, kde budete pod intenzívnym dohľadom a zaháji sa vhodná liečba.

#### **Ak sú významné systémové presiakavania Beromunu**

Ak sa do ostatnej časti tela dostane viac ako 10 % dávky Beromunu, lekár vykoná podobné opatrenia, ako boli opísané pri predávkovaní.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky môžu byť spôsobené Beromunom, melfalánom, IPK technikou alebo kombináciou týchto faktorov. Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné, obzvlášť ak Beromun postihne ďalšie časti Vášho tela (systémové presiaknutie). V približne 2 % prípadov môže Beromun poškodiť tkanivo postihnutej ruky alebo nohy v takom rozsahu, že si to bude vyžadovať amputáciu. Ak je nejaké riziko závažných vedľajších účinkov, Váš lekár Vás okamžite premiestni na jednotku intenzívnej starostlivosti na dôkladné monitorovanie a začne primeranú liečbu.

Počas liečby týmto liekom sa pozorovali nasledujúce vedľajšie účinky (zoskupené podľa pravdepodobnosti ich výskytu).

##### Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac než 1 z 10 osôb)

- poruchy rytmu vášho srdca (arytmia)
- pocit choroby, vracanie
- poškodenie pečene
- pľuzgier na pokožke
- horúčka (zvyčajne mierna až stredná), zimnica
- bolesť v postihnutej ruke alebo nohe
- únava

##### Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 osôb)

- infekcie
- lokálne infekcie rán
- redukcia počtu bielych krviniek a krvných doštičiek
- reakcie precitlivenosti (alergia)
- poškodenie nervov
- znížené vedomie
- bolesť hlavy
- problémy so srdcom, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuch členkov
- krvná zrazenina v arterii alebo žile v postihnutej ruke alebo nohe (trombóza)
- nízky tlak krvi, šok
- závažné problémy s dýchaním
- zápcha, hnačka
- nekróza kože (odumretie kožných buniek) v postihnutej ruke alebo nohe
- opuchnutie členkov, nohy alebo prstov spôsobené hromadením tekutiny v postihnutej ruke alebo nohe

- „kompartment syndróm“, zdravotný stav charakterizovaný bolesťou, opuchom a neurologickými príznakmi, ako aj poškodením svalov v postihnutej ruke alebo nohe
- bolesť svalov
- bielkoviny v moči
- nočné potenie
- nekróza tkanív (odumretie tkanivových buniek) v postihnutej ruke alebo nohe, ktorá je natoľko závažná, že si vyžaduje amputáciu

#### Menej časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 zo 100 osôb)

- otrava krvi (sepsa)
- tekutina v pľúcach
- bolesť žalúdka
- zápal sliznice žalúdka (gastritída)
- prechodná strata nechťov na prstoch postihnutej ruky alebo nohy
- zlyhanie obličiek
- krvné testy ukazujúce na zmeny vo fungovaní obličiek
- zužovanie alebo uzavretie tých ciev končatín, ktoré odvádzajú krv zo srdca

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Beromun**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Liek sa má použiť okamžite po rekonštitúcii.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo Beromun obsahuje**

- Liečivo je tasonermín. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg tasonermínu. Obsah jednej injekčnej liekovky s práškom Beromun sa má rekonštituovať s 5,3 ml sterilného 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dodekahydrát fosforečnanu disodného a ľudský sérový albumín.

##### **Ako vyzerá Beromun a obsah balenia**

Beromun je biely až sivobiely prášok na infúzny roztok (prášok na infúziu) dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou utesenou s hliníkovým vyklápacím viečkom.

Každé balenie obsahuje 4 injekčné liekovky s práškom.

##### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembursko  
Luxemburské vojvodstvo



**Výrobca**  
Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Belgicko

Pre akékoľvek informácie o tomto lieku, prosím, kontaktujte držiteľa obchodnej licencie:

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxembursko  
Luxemburské vojvodstvo  
Tel : +352 27403070

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.