

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Beromun 1 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg tasonermina*, kar ustreza $3,0-6,0 \times 10^7$ i.e. (mednarodnih enot).

*tumorski nekrotični faktor alfa-1a (TNF α -1a), izdelan s tehnologijo rekombinantne DNK v *E. coli*.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 20,12 mg (0,87 mmol) natrija. Po rekonstituciji v 0,9 % fiziološki raztopini natrijevega klorida je količina natrija 37,82 mg (1,64 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo)

Prašek je bel do sivo-bel.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Beromun je indicirano pri odraslih kot pomožni ukrep, ob poznejši kirurški odstranitvi tumorja, s katerim preprečimo ali odložimo amputacijo, ali pri paliativnem zdravljenju neoperabilnih sarkomov v mehkem tkivu okončin, v kombinaciji z melfalanom, z blago hipertermično izolirano perfuzijo okončine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko izvajajo le specializirani centri s kirurškimi ekipami, ki imajo izkušnje z zdravljenjem sarkomov okončin in s postopkom izolirane perfuzije okončin, in ki ima jo oddelek za intenzivno nego in opremo za neprekinjeno spremljanje uhajanja zdravila v sistemski obtok.

Odmerjanje

Beromun:

Zgornja okončina: skupni odmerek po 3 mg z izolirano perfuzijo okončine

Spodnja okončina: skupni odmerek po 4 mg z izolirano perfuzijo okončine

Melfalan:

Odmerek melfalana je treba izračunati po Wieberdinkovi litrsko-volumski metodi (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 največjega odmerka, ki je 150 mg.

13 mg/l volumna perfundirane zgornje okončine

10 mg/l volumna perfundirane spodnje okončine

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Beromun pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pri pripravi in ravnanju z raztopino Beromun je priporočljiva uporaba rokavic. Če prašek zdravila Beromun ali pripravljena raztopina prideta v stik s kožo ali sluznico, jih je treba temeljito umiti z vodo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Za dajanje zdravila Beromun moramo uporabiti blago hipertermični postopek za izolirano perfuzijo okončine. Perfuzijski sistem (valjčna črpalka, oksigenator z vgrajenim rezervoarjem, toplotni izmenjevalec, povezovalne cevke) je treba pripraviti pred kirurškim posegom in ga napolniti s 700 do 800 ml perfuzijske raztopine, s hematokritom 0,25 do 0,30.

Določiti je treba tolikšno raven perfuzije, da bo ustrezno zajela prizadeto tkivo (sprejete poti so zunanja iliakalna, skupna femoralna, femoro-poplitealna, poplitealna, aksilarna in brahialna), in vstaviti katetre. Izgubo toplote na površini okončine preprečimo z ogrevalnimi odejami in neprekinjenim spremljanjem njene temperature s termistorskimi sondami, vstavljenimi v podkožno tkivo in mišice. Če roke in stopala niso prizadeta, jih zaščitimo z Esmarchovimi prevezami. Na proksimalno okončino namestimo zažemko.

Ko priključimo okončino na izolirani krogotok, moramo hitrost pretoka naravnati na 35 do 40 ml/l volumna okončine/minuto in preveriti morebitno uhajanje zdravilne učinkovine iz okončine v sistemski obtok z radioaktivnim sledilcem (glejte poglavje 4.4). Včasih je treba prilagoditi hitrost pretoka in zažemko, tako da je uhajanje iz perfuzijskega v sistemski obtok stabilno (da sistemska raven radioaktivnosti doseže plato) in ne prekorači 10 %. Zdravilo Beromun smemo dajati samo, če je uhajanje manjše od 10 %.

Ko je temperatura v distalnem podkožnem tkivu okončine nad 38 °C (toda ne višja od 39 °C) in pH perfuzijske raztopine med 7,2 in 7,35, vbrizgamo zdravilo Beromun v obliki bolusa v arterijski vod obtoka. Po 30 minutah perfuzije s samim zdravilom Beromun je treba dodati melfalan v obliki bolusa v rezervoar krogotoka ali počasi v arterijski vod obtoka. Nato temperaturo povečamo do > 39 °C (toda ne na več kot 40 °C) na dveh različnih merilnih mestih v predelu tumorja. Perfuzija, med katero dodamo melfalan, naj traja 60 minut. Tako je skupno trajanje perfuzije 90 minut.

Ob koncu perfuzije zberemo perfuzijsko raztopino v rezervoar in hkrati dodamo v krogotok tekočino za izpiranje, ki naj kroži z enako hitrostjo, 35 do 40 ml/l volumna okončine/minuto. Izpirati je treba, dokler ne postane perfuzijska raztopina čista, rožnata in prozorna; glejte poglavje 4.4).

Če je le možno, preostanek tumorja kirurško odstranimo. Če je potrebno, presodimo o ponovni izolirani perfuziji okončine, ki jo lahko izvedemo 6 do 8 tednov po prvi (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije za izolirano perfuzijo okončine z zdravilom Beromun, navedene po posameznih delih postopka, so:

Kontraindikacije za zdravilo Beromun:

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hujša srčnožilna bolezen, npr. zastojno srčno popuščanje (II., III. ali IV. razred po klasifikaciji New York Heart Association), huda angina pectoris, srčne aritmije, miokardni infarkt v obdobju 3 mesecev pred posegom, venska tromboza, okluzivna periferna arterijska bolezen, nedavna pljučna embolija

Hude motnje pljučne funkcije

Obstoječa aktivna peptična razjeda ali takšna razjeda v novejši anamnezi

Hud ascites

Hujše hematološke motnje, npr. levkociti $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$, trombociti $< 60 \times 10^9/l$, hemoragična diateza ali aktivna krvavitev

Hujše motnje ledvičnega delovanja, npr. nefrotični sindrom, serumski kreatinin $> 150 \mu\text{mol/l}$ ali kreatininski očistek $< 50 \text{ ml/min}$

Hujše motnje jetrnega delovanja, npr. > 2 -kratna zgornja meja normalnih ravni aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze ali alkalne fosfataze; ali raven bilirubina $> 1,25$ -kratna zgornja meja normalne ravni

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

Bolniki, pri katerih je kontraindicirana uporaba vazopresornih učinkovin

Bolniki, pri katerih je kontraindicirana uporaba antikoagulantov

Sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi učinkovinami (npr. antraciklini)

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)

Kontraindikacije za melfalan:

Podatki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti melfalana.

Kontraindikacije za postopek izolirane perfuzije okončine:

Hud ascites

Hud limfedem okončine

Bolniki, pri katerih je kontraindicirana uporaba vazopresornih učinkovin

Bolniki, pri katerih je kontraindicirana uporaba antikoagulantov

Bolniki, pri katerih je kontraindicirano spremljanje z radioaktivnim sledilom

Bolniki, pri katerih je kontraindicirana hipertermija okončine

Bolniki, pri katerih obstaja sum, da je dotok krvi v okončino, distalno od tumorja, zelo odvisen od krvnih žil, ki so povezane s tumorjem. To lahko odkrijemo z arteriografijo.

Nosečnost in dojenje

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje smejo izvajati samo kirurške ekipe, ki imajo izkušnje z zdravljenjem sarkoma na okončinah in s postopkom izolirane perfuzije okončin, in sicer v specializiranih centrih z oddelkom za takojšnje intenzivno zdravljenje in opremo za neprekinjeno spremljanje uhajanja zdravila v sistemski obtok. Zdravilo Beromun ne smemo dajati sistemsko.

Preden boste začeli postopek izolirane perfuzije okončine, preberite Povzetek glavnih značilnosti melfalana.

Indukcijo splošne anestezije in sledečo mehanično ventilacijo je treba izvajati po standardni metodi. Pomembno je vzdrževati enakomerno globino anestezije, da bi preprečili velika nihanja sistemskega krvnega tlaka, zaradi katerih lahko pride do puščanja med sistemskim obtokom in perfuzijskim krogotokom.

Med izolirano perfuzijo okončine je zelo priporočljivo spremljati centralni venski in arterijski tlak. Poleg tega je prvih 24 do 48 ur po izolirani perfuziji okončine ali dlje, kadar je indicirano, treba rutinsko nadzirati krvni tlak, izločanje seča in bolnika elektrokardiografsko spremljati. Presoditi je treba o uporabi Swan-Ganzovega katetra za spremljanje tlaka pljučne arterije in zagozditvenega tlaka med izolirano perfuzijo okončine in v pooperativnem obdobju.

Vročino, mrzlico in druge gripozne simptome, ki so povezani z dajanjem zdravila Beromun, lahko preprečimo s paracetamolom (peroralno ali v obliki svečk) ali drugim analgetikom oz. antipiretikom pred posegom.

Da bi preprečili šok, morajo biti bolniki optimalno hidrirani pred in med perfuzijo ter po njej. S tem zagotovimo optimalne hemodinamične razmere in povečamo izločanje seča, zlasti po perfuziji, da bi se preostanek tasonermina hitro izločil. Pripravljene moramo imeti tekočine za povečanje volumna (kristaloidne in koloidne raztopine), če pride do večjega znižanja krvnega tlaka. Priporočamo uporabo koloidov in hidroksietil škroba, ker je pri njiju možnost uhajanja iz žilnega sistema manjša. Poleg tega lahko glede na klinično stanje presodimo tudi o uporabi vazopresornih učinkovin, npr. dopamina, ki ga dajemo med izolirano perfuzijo okončine ter v pooperativnem obdobju. Če pride pred koncem postopka do hudega šoka, moramo izolirano perfuzijo okončine prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Da bi nevarnost uhajanja perfuzijske raztopine v sistemski obtok, kolikor je možno zmanjšali, hitrost pretoka perfuzijske tekočine ne sme prekoračiti 40 ml/l volumna okončine/minuto. Morebitno uhajanje moramo nadzorovati z radioaktivno označenim albuminom ali eritrociti, ki jih vbrizgamo v perfuzijski krogotok, ob ustreznem neprekinjenem spremljanju uhajanja radioaktivnosti v sistemski obtok. Včasih moramo prilagajati hitrost pretoka in zažemko, da bi bilo uhajanje stabilno (da sistemska raven radioaktivnosti doseže plato) in ne bi prekoračilo 10 %. Če je skupno uhajanje > 10 %, moramo perfuzijo prekiniti. V tem primeru moramo izvesti standardni postopek izpiranja, za katerega uporabimo najmanj 2 litra dekstrana 70 za intravensko infundiranje ali podobno tekočino.

Po izolirani perfuziji okončine moramo vedno izvesti standardni postopek izpiranja z dekstranom 70 za intravensko infundiranje ali s podobno tekočino. Po perfuziji spodnje okončine moramo uporabiti 3 do 6 litrov, po perfuziji zgornje okončine pa 1 do 2 litra. Za poplitealne in brahialne perfuzije navadno zadošča 1 liter. Izpiramo, dokler ne priteče čisti (rožnati, prozorni) venozni izliv.

Z ustreznimi ukrepi moramo zagotoviti, da bo oskrba okončine s kisikom prekinjena čim krajši čas (največ 20 minut).

Če je le možno, preostanek tumorja kirurško odstranimo. Če je potrebno, presodimo o ponovni izolirani perfuziji okončine, ki jo lahko izvedemo 6 do 8 tednov po prvi.

Če je indicirana ponovitev izolirane perfuzije okončine, mora zdravnik upoštevati stopnjo uhajanja zdravila v sistemski obtok med prvim postopkom.

Največji odmerek tasonermina za izolirano perfuzijo okončine, ki ga bolniki še prenašajo, je 4 mg, kar je 10 -krat več kot največji, še prenosljivi sistemski odmerek. Zato lahko večje uhajanje tasonermina v sistemski obtok povzroči resne neželene učinke. Za izolirano perfuzijo okončine so že uporabili do 6-miligramske odmerke drugih pripravkov TNF α , vendar se je pokazalo, da so tako veliki odmerki zaradi lokalnoregionalne toksičnosti nesprejemljivi.

Kombiniranemu dajanju s kardiotoksičnimi učinkovinami (npr. antraciklini) se je treba izogibati, ker lahko tasonermin poveča kardiotoksično delovanje, kar so ugotovili v predkliničnih 13-tedenskih toksikoloških raziskavah. Sočasnega dajanja zdravil, ki lahko povzročijo večjo hipotenzijo, ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Med izolirano perfuzijo okončine in neposredno po operaciji bolniku rutinsko dajemo več zdravil. To so standardne učinkovine za anestezijo, analgetiki, antipiretiki, intravenske tekočine, antikoagulansi in vazopresorne učinkovine. Ni podatkov, ki bi kazali, da deluje katero koli od teh zdravil nasprotno

farmakodinamičnim učinkom tasonermina. Čeprav do zdaj pomembnejših medsebojnih učinkov niso zasledili, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pojavijo znaki sistemske toksičnosti, npr. vročina, srčne aritmije, šok ali hipotenzija ali sindrom dihalne stiske, moramo uvesti splošne podpirne ukrepe in bolnika takoj premestiti na oddelk za intenzivno zdravljenje. Priporočamo dajanje eskpanderjev volumna in vazopresorjev. Če se razvije sindrom dihalne stiske, lahko bolnik potrebuje umetno predihavanje. Natančno je treba spremljati ledvično in jetrno funkcijo. Možne so hematološke motnje, zlasti levkopenija, trombocitopenija in motnje strjevanja.

Pri posameznih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Beromun, so poročali o utesnitvenem sindromu (kompartiment sindromu), za katerega so bili značilni bolečina, oteklina in nevrološki simptomi ter poškodba mišic perfundirane okončine. Zato moramo prve tri dni po izolirani perfuziji okončine bolnikovo stanje spremljati. Pri klinični diagnozi utesnitvenega sindroma je treba presoditi o naslednjih terapevtskih ukrepih:

- fasciotomiji (prerezanju mišičnih ovojníc) vseh mišičnih kompartmentov v prizadeti okončini;
- forsirana diureza in alkalizacija seča, če so poškodovane mišice in povečane ravni mioglobina v plazmi in seču.

Priporočeni odmerki rekonstituiranega zdravila vsebuje do 151,27 mg (6,58 mmol) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Vsebnik tega zdravila vsebuje naravno gumo (lateks). Lahko povzroči resne alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravilo Beromun so v sklopu izolirane perfuzije okončine že dajali sočasno z interferonom gama, toda pokazalo se je, da ne prinaša dodatne koristi. Kaže, da dodatek interferona gama v perfuzijski raztopini tasonermina pomembneje ne poveča endogenega nastajanja tasonermina ali drugih vnetnih citokinov, kar se je pokazalo pri bolnikih s hudo travmo. Vendar klinični podatki kažejo, da se pri bolnikih, ki hkrati prejemajo tasonermin in interferon gama, poveča pogostnost neželenih učinkov.

Hkratnemu dajanju s kardiotoksičnimi učinkovinami (npr. antraciklini) se je treba ogibati, ker lahko tasonermin poveča kardiotoksično delovanje, kar so ugotovili v predkliničnih 13-tedenskih toksikoloških raziskavah (glejte poglavje 4.4).

Med izolirano perfuzijo okončine in neposredno po operaciji bolniku rutinsko dajemo več zdravil. To so standardne učinkovine za anestezijo, analgetiki, antipiretiki, intravenske tekočine, antikoagulansi in vazopresorne učinkovine. Ni podatkov, ki bi kazali, da deluje katero koli od teh zdravil nasprotno farmakodinamičnim učinkom tasonermina. Čeprav do zdaj pomembnejših medsebojnih učinkov niso zasledili, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Sočasnega dajanja zdravil, ki lahko povzročijo večjo hipotenzijo, ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Podatke o medsebojnem delovanju melfalana z drugimi zdravili je treba pregledati v povzetku glavnih značilnosti melfalana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi tasonermina pri nosečnicah. Ni dovolj študij na živalih za oceno vpliva na nosečnost in razvoj zarodka ter postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Beromun je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se tasonermin izloča v materino mleko. Ker ne poznamo tveganosti uporabe zdravila za dojenčke, je dojenje 7 dni po izolirani perfuziji okončine kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatki o možnih učinkih tega zdravila na plodnost samcev in samic niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki so lahko povezani z zdravilom Beromun, melfalanom ali s postopkom izolirane perfuzije okončine in drugimi terapevtskimi ukrepi ali s kombinacijo teh dejavnikov.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so bili povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, utrujenost, aritmija, mrzlica, bolečina, okužba rane in kožna reakcija. Neželeni učinki so bodisi lokalni, ki vplivajo na okončino zdravljeno s postopkom izolirane perfuzije, ali sistemski. Sistemski neželeni učinki vključujejo blage konstitucionalne reakcije in toksične učinke na različne organske sisteme.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti:	okužba, okužba rane
občasni:	sepsa

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti:	levkopenija, trombocitopenija
----------	-------------------------------

Bolezni imunskega sistema

pogosti:	preobčutljivostna reakcija
----------	----------------------------

Bolezni živčevja

pogosti:	poškodba živca, nevrotoksičnost, spremenjeno stanje zavesti, glavobol
----------	---

Srčne bolezni

zelo pogosti:	aritmija
pogosti:	srčno popuščanje

Žilne bolezni

pogosti:	venska tromboza, arterijska tromboza, šok, hipotenzija
občasni:	periferna arterijska okluzivna bolezen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti:	sindrom dihalne stiske pri odraslem
občasni:	pljučni edem

Bolezni prebavil
zelo pogosti: slabost, bruhanje
pogosti: driska, zaprtje
občasni: bolečina v zgornjem abdomnu, erozivni gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
zelo pogosti: hepatotoksičnost

Bolezni kože in podkožja
zelo pogosti: kožna reakcija
pogosti: kožne nekroze, periferni edem
občasni: onihomadeza (izguba nohtov)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
pogosti: utesnitveni sindrom, mialgija

Bolezni sečil
pogosti: proteinurija
občasni: akutna ledvična okvara

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
zelo pogosti: vročina, mrzlica, bolečina, utrujenost
pogosti: nočno znojenje

Preiskave
občasni: zvišanje kreatinina v krvi

Kirurški in drugi medicinski posegi
pogosti: huda nekroza okončine pri kateri je potrebna amputacija

Opis izbranih neželenih učinkov

Nekroza okončine in utesnitveni sindrom, ki sta lahko tako huda, da je zaradi njiju potrebna amputacija.

Več let po izolirani perfuziji okončine so poročali o poznem pojavu periferne arterijske okluzivne bolezni spodnjih okončin, pretežno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za bolezni srca in ožilja ali bolnikih, pri katerih so isto okončino dodatno zdravili z obsevanjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri nenamernem vnosu prevelikega odmerka je treba izolirano perfuzijo takoj prekiniti in okončino izprati z najmanj 2 litroma dekstrana 70 za intravensko infundiranje ali s podobno tekočino (glejte tudi poglavje 4.4).

Če se pojavijo sistemski toksični znaki, na primer vročina, srčne aritmije, šok oz. hipotenzija ali sindrom dihalne stiske, je treba uvesti podporne ukrepe in bolnika takoj premestiti na oddelek za intenzivno zdravljenje na opazovanje. Priporočeni ukrep je dajanje sredstev za povečanje volumna in vazopresornih učinkovin. Če se razvije sindrom dihalne stiske, je včasih potrebno umetno predihavanje. Skrbno je treba spremljati delovanje jeter in ledvic. Pričakujemo lahko hematološke motnje, zlasti levkopenijo, trombocitopenijo in motnje strjevanja.

Za tasonermin ni specifičnega protistrupa. Dajanja protiteles anti-TNF α ne priporočamo.

Podatke o prevelikem odmerjanju melfalana preberite v povzetku glavnih značilnosti melfalana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi imunostimulansi, oznaka ATC: LO3A X11

Mehanizem delovanja

Protitumorsko delovanje *in vivo* verjetno temelji na neposrednih in posrednih učinkih:

Neposredno zaviranje proliferacije tumorskih celic: tasonermin deluje *in vitro* citotoksično ali citostatično na različne tumorske celične linije različne histogeneze.

Neposredni učinki na tumorjevo žilje: tasonermin deluje na celično morfološko in zmanjša proliferacijo endotelijskih celic ter spremeni izražanje specifičnih beljakovin na površini celic in sekretijskih beljakovin (vključno z adhezijskimi molekulami in beljakovinami, ki modulirajo strjevanje, interlevkini in hematopoetičnimi rastnimi faktorji). Posledica teh sprememb je prokoagulacijsko stanje, ki povzroči mikrovaskularno trombozo. Poleg tega se povečata aderenza in ekstravazacija levkocitov, kar privede do infiltracije tumorja z limfociti, monociti in granulociti. Vzrok za različno občutljivost žilja v tumorju (ki je velika) in normalnega žilja (ki je majhna) še ni znan.

Posredna in neposredna imunomodulacija: tasonermin ima izrazite učinke na celične sestavine imunskega sistema. Proliferacija aktiviranih limfocitov B in T, razvoj citotoksičnih celic T in celic, ki izločajo imunoglobulin, se poveča; monociti/makrofagi se aktivirajo za uničevanje tumorskih celic; granulociti se aktivirajo, tako da se poveča njihova fagocitna aktivnost, respiratorni izbruh in degranulacija ter sprijemanje na endotelij. Tasonermin poleg neposrednih učinkov tudi modulira imunsko odzivanje, z indukcijo nastanka citokinov in nizkomolekularnih mediatorjev (prostaglandinov, trombocite aktivirajočega faktorja). Precej podatkov kaže, da so naštetimi imunomodulacijski učinki pomembni za protitumorsko delovanje; protitumorsko delovanje tasonermina je na primer veliko manj izrazito pri imunodeficitnih živalih. Poleg tega lahko živali, ki zavrnejo eksperimentalno povzročene tumorje po dajanju tasonermina, razvijejo specifično imunost za ta tip tumorskih celic.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da je tasonermin aktiven v klasičnem preizkusu tumorje nekrotizirajočega faktorja, pri katerem je po lokalnem ali sistemskem vbrizganju povzročil hemoragično nekrozo tumorskih vozličev v singenskih tumorskih sistemih glodalcev in humanih ksenogenskih tumorskih sistemih. Sistemsko uporabo tasonermina omejujejo njegovi toksični učinki. Učinkovit odmerek, potreben glede na izsledke predkliničnih raziskav, je znatno večji kot največji odmerek, ki ga človek še prenese.

Klinična učinkovitost

Lokalnoregionalna uporaba zdravila Beromun ob hkratni uporabi melfalana je pri lokalnem nadzoru neoperabilnih sarkomov mehkega tkiva okončin pokazala visoko učinkovitost. Toda zdravljenje je specifično lokalnoregionalno in ne vpliva na preživetje. Analiza usklajenih parov o preživetju bolnikov, ki so se zdravili z izolirano perfuzijo okončine z zdravilom Beromun in melfalanom, v primerjavi s kontrolno skupino iz preteklosti ni pokazala razlike pri preživetju ($p = 0,5$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sistemska farmakokinetika

Podatkov o sistemski farmakokinetiki tasonermina je malo. Zasledili so odvisnost od velikosti odmerka, na kar sta pokazala zmanjšanje očistka in povečanje razpolovne dobe med povečevanjem odmerka. Končna

razpolovna doba je bila 15 do 30 minut pri največjem intravenskem odmerku, ki so ga bolniki še lahko prenesli (150 µg/m²).

Farmakokinetika pri izolirani perfuziji okončine

Izolirana perfuzija okončine omogoča uporabo velikih in precej stabilnih koncentracij tasonermina v okončini. Podatki, o katerih poročajo pri 51 bolnikih, pri katerih so izvedli izolirano perfuzijo okončine, kažejo, da je koncentracija tasonermina v perfuzijskem krogotoku največja 30 minut po začetku postopka, in da se giblje v območju od 3.000 do 4.000 ng/ml. Če je bilo sistemsko uhajanje manjše od 2 % (pri 38 od 51 bolnikov), so največjo koncentracijo tasonermina v sistemskem obtoku izmerili 5 minut po začetku izolirane perfuzije okončine, bila pa je približno 200-krat manjša kot v perfuzijskem krogotoku. Če je bilo uhajanje v sistemski obtok večje od 2 % (pri 13 od 51 bolnikov), je bila največja sistemska koncentracija tasonermina še vedno najmanj 10-krat manjša kot v perfuzijskem krogotoku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki profil tasonermina so v predkliničnih raziskavah proučevali pri miših, podganah, kuncih, psih in opicah. Najpomembnejši neželeni učinki po ponovljenem dajanju tasonermina so bile hematološke spremembe in spremembe krvnega obtoka, poslabšano počutje in povečanje telesne mase ter spremembe jetrne in ledvične funkcije. Hematološke spremembe so bile anemija, povečan hematokrit in porast ali zmanjšanje števila levkocitov in trombocitov glede na živalsko vrsto in trajanje dajanja. Spremembe krvnega obtoka so bile znižanje krvnega tlaka in, v nekaterih raziskavah, povečana srčna frekvenca in zmanjšana kontraktilnost. Zmanjšala se je zmogljivost sinteze v jetrih, kar je pokazalo povečanje jetrnih encimov. Spremembe ledvične funkcije so se pokazale kot povečano izločanje vode in natrija ter porast uree in kreatinina. Ravni, pri kateri ni zaslediti toksičnega učinka, v predkliničnih raziskavah niso mogli določiti, z izjemo 7-dnevnega dajanja odmerkov po 0,1 µg/kg pri opicah. Spremembe, ki so jih zasledili po dajanju majhnih odmerkov v 13-tedenskih raziskavah, lahko opredelimo kot minimalne in popolnoma reverzibilne.

Tasonermin pri miših pomembneje ne prehaja skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado. Pri opici Rhesus radiografija vsega telesa po dajanju radioaktivno označenega tasonermina ni pokazala specifičnega vzorca porazdelitve. Tasonermin ni prehajal skozi posteljico niti v nekrotični tumor. Pri opici Rhesus so farmakokinetične raziskave po intravenski injekciji tasonermina pokazale nespecifično, nesaturabilno izločanje z glomerulno filtracijo v ledvicah. Kaže, da je možen tudi drugi, specifični in saturabilni mehanizem izločanja, pri katerem sodelujejo receptorji za tasonermin.

Niti *in vivo* niti *in vitro* raziskave niso pokazale nikakršnih mutagenih učinkov. Raziskav o vplivu na razmnoževanje ali o kancerogenosti niso izvajali, ker je testiranje neustrezno glede na to, da je zdravilo Beromun v klinični uporabi namenjen za izolirano perfuzijo okončin v zdravljenju sarkoma mehkega tkiva.

Da bi izvedli ustrezne raziskave glede na klinično uporabo zdravila Beromun, so izolirano perfuzijo okončin izvedli na zadnjih nogah pri zdravih podganah, za kar so uporabili različne odmerke z enako koncentracijo tasonermina, kot je predvidena v kliničnih razmerah za človeka. Standardne histološke preiskave kože, mišic, kosti, živcev in žil razen blagega povečanja ishemije po večjih odmerkih niso pokazale razlik med izvidi pri živalih, ki so prejele tasonermin, in izvidi pri kontrolnih živalih. Tasonermin ni imel poznih škodljivih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
humani serumski albumin

6.2 Inkompatibilnosti

Pri izolirani perfuziji okončine niso znane inkompatibilnosti z drugimi sestavinami perfuzijske raztopine, s hipertermijo ali z membranskim oksigenatorjem ali silikonskimi cevkami. Vzorci perfuzijske raztopine, zbrani pri različnih izoliranih perfuzijah okončin, so vsebovali platojsko raven tasonermina (izmerjeno s preizkusom ELISA) do 100 minut po začetku perfuzije, ne da bi prišlo do kvarjenja, ki bi ga lahko pripisali razgradnji.

Podrobne podatke o inkompatibilnosti melfalana vsebuje Povzetek glavnih značilnosti melfalana.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Pripravljena raztopina:

Dokazana je bila 48-urna kemična in fizikalna stabilnost med uporabo pri 25 °C.

Iz mikrobioloških razlogov je treba pripravljeno zdravilo takoj uporabiti. Če ga ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik; normalno naj ne bi prekoračila 24 ur in 2 do 8 °C, razen kadar raztopino pripravite v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstrukciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s praškom

Viala iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom iz klorobutyla in tesnilno aluminijasto zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 4 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo

Vsebino ene viala zdravila Beromun prašek je treba rekonstituirati s 5,3 ml sterilne 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Homogeno raztopino pripravimo tako, da jo narahlo stresamo. Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo pregledati, da bi odkrili, ali ne vsebuje delcev. Raztopina je brezbarvna do svetlo rumena.

Pripravek ne vsebuje konzervansa in je namenjen samo za enkratno uporabo. Vsebino odprte viala je treba takoj uporabiti (glejte poglavje 6.3). Za navodila za dajanje glejte poglavje 4.2.

Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luksemburg

Veliko vojvodstvo Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/99/097/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.04.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 13.04.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhagen
Danska Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer Gasse 5-11
1121 Vienna
Avstrija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Beromun 1 mg prašek za raztopino za infundiranje
tasonermin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1 mg tasonermina, kar ustreza $3,0-6,0 \times 10^7$ i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, humani serumski albumin

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje

4 viala praška za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za uporabo v postopku izolirane perfuzije okončin
intraarterijska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Samo za enkratno uporabo. Pripravljeno zdravilo je treba takoj uporabiti.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luksemburg
Veliko vojvodstvo Luksemburg

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/097/001

13. IZDELOVALČEVAŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI ZA BEROMUN

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Beromun 1 mg prašek za infuzijo
tasonermin
intraarterijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Beromun 1 mg prašek za raztopino za infundiranje tasonermin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Beromun in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Beromun
3. Kako uporabljati zdravilo Beromun
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Beromun
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Beromun in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Beromun vsebuje zdravilno učinkovino tasonermin (tumorski nekrotični faktor alfa-1a), izdelan s tehnologijo rekombinantne DNK. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunostimulansi, in pomaga imunskemu sistemu v boju proti rakastim celicam.

Zdravilo Beromun uporabljamo, skupaj z zdravilom, ki vsebuje melfalan, za zdravljenje sarkoma mehkih tkiv rok in nog. Z zmanjšanjem tumorja olajšamo njegovo kirurško odstranitev, preprečimo hude poškodbe okolnega zdravega tkiva ter odložimo amputacijo roke ali noge ali jo preprečimo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Beromun

Ne uporabljajte zdravila Beromun

- če ste alergični na tasonermin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hujše srčne težave,
- če imate hudo pljučno bolezen,
- če imate ali ste pred kratkim imeli želodčno razjedo,
- če je pri vas število krvnih celic premajhno ali imate težave s krvavitvami,
- če imate zmerno hudo do hudo jetrno ali ledvično bolezen,
- če ne smete prejeti vazopresornih zdravil (s katerimi povečamo nizek krvni tlak), antikoagulantov (s katerimi preprečujemo nastajanje krvnih strdkov) ali radioaktivnih sledil;
- če se sočasno zdravite z zdravili, ki lahko toksično delujejo na srce;
- če imate povečano raven kalcija v krvi,
- če imate določene okužbe, ki se ne odzivajo na antibiotike;
- če je vaša prizadeta roka ali noga močno otečena zaradi nabiranja tekočine v prizadetem predelu ali se nabira veliko tekočine v trebušni votlini,
- če ste noseči ali nosečnost načrtujete,
- če dojite, morate dojenje prekiniti najmanj sedem dni po zdravljenju z zdravilom Beromun.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Beromun vam bo dajal izkušen zdravnik, ki je izurjen v uporabi tehnike izolirane perfuzije okončine. Ta tehnika zagotavlja, da zdravilo Beromun ostane znotraj prizadete roke ali noge. Pomembno je, da ne doseže drugih telesnih delov, ker bi lahko imelo *sistemske* *uhajanje* resne neželene učinke na najpomembnejše telesne organe.

Med postopkom izolirane perfuzije in še sedem do deset dni zatem boste morali ostati v bolnišnici. Zdravnik bo skrbno spremljal krvni tlak, krvni obtok in morebitne neželene učinke. Takoj po postopku izolirane perfuzije boste lahko krajši čas na oddelku za intenzivno nego.

Prve tri dni po dajanju zdravila Beromun se lahko razvije stanje, ki ga imenujemo “utesnitveni sindrom”. Simptomi poškodbe mišice v perfundirani okončini so bolečina, oteklina in nevrološki simptomi (npr. parestezija, paraliza) in je o njih treba takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Druga zdravila in zdravilo Beromun

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravniku še zlasti povejte, če jemljete zdravila za znižanje krvnega tlaka (za zdravljenje hipertenzije).

Za izolirano perfuzijo okončine boste prejeli tudi druga zdravila, in sicer proti bolečinam in vročini ter za uravnavo krvnega tlaka in splošno anestezijo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, zdravila Beromun ne smete uporabiti.

Po zdravljenju z zdravilom Beromun najmanj sedem dni ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Podatek ni potreben.

Zdravilo Beromun vsebuje natrij

Priporočeni odmerek rekonstituiranega zdravila vsebuje do 151,27 mg (6,58 mmol) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Vsebnik vsebuje naravno gumo (lateks)

Vsebnik tega zdravila vsebuje naravno gumo (lateks). Lahko povzroči resne alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Beromun

Zdravilo Beromun boste prejeli s tehniko izolirane perfuzije okončine, hkrati s protitumorskih zdravilom melfalanom. Prejeli ju boste, ko boste med splošno anestezijo brez zavesti.

Pretok krvi v prizadeto okončino in iz nje bodo zaustavili z zažemko. Kri, ki v aparatu srce-pljuča sprejme kisik, črpalka črpa v prizadeto okončino skozi kateter v glavni arteriji, izteka pa (jo aparat izčrpa) skozi kateter v glavni veni. Zdravilo Beromun in nato melfalan vbrizgajo v ta krogotok. Prizadeta okončina je skupno izpostavljena zdravilu Beromun 90 minut.

Priporočeni odmerek zdravila Beromun je odvisen od tega, katera okončina je prizadeta. Običajen odmerek je 3 mg, če je prizadeta roka, in 4 mg, če je prizadeta noga. Prašek zdravila Beromun je treba pred uporabo raztopiti. Raztopino vnesejo v arterijo prizadete roke ali noge s postopkom izolirane perfuzije okončine za 30 minut.

Nato dodajo melfalan in postopek izolirane perfuzije okončine nadaljujejo še 60 minut.

Ob koncu postopka z izpiranjem iz okončine odstranijo preostalo količino zdravila Beromun in melfalana.

Med postopkom izolirane perfuzije okončine so tomorske celice v okončini izpostavljene zelo velikima odmerkoma zdravila Beromun in melfalana, kar poveča njun protitumorski učinek, ne da bi zdravili prehajali v druge telesne dele, kjer bi lahko imeli resne neželene učinke.

Postopka izolirane perfuzije z zdravilom Beromun vam najbrž ne bodo ponovili. Če ga bodo, to ne bo prej kot najmanj šest tednov po prvi perfuziji.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Beromun, kot bi smeli

Ker uporabljajo zdravilo Beromun le izkušeni zdravniki, usposobljeni za njegovo uporabo, je nenameren vnos prevelikega odmerka zelo malo verjeten. Če do njega pride, bo zdravnik zdravilo Beromun takoj z izpiranjem odstranil iz okončine, postopek izolirane perfuzije pa končal. Če bo zdravnik menil, da bi se lahko pojavili resni neželeni učinki, vas bo nemudoma premestil na oddelek za intenzivno zdravljenje, kjer lahko vaše stanje natančno spremlja, in uvedel ustrezno zdravljenje.

Če pride do večjega sistemskega uhajanja zdravila Beromun

Če bo v osrednji del telesa ušlo več kot 10 % zdravila Beromun, bo zdravnik izvedel podobne ukrepe kot pri vnosu prevelikega odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželene učinke lahko imajo zdravilo Beromun, melfalan, postopek izolirane perfuzije ali kombinacija teh dejavnikov. Nekateri neželeni učinki so lahko resni, zlasti če zdravilo Beromun prehaja v druge telesne dele (sistemske uhajanje). Pri približno 2 % primerov lahko povzroči zdravilo Beromun poškodbe tkiva v prizadeti roki ali nogi, ki so tako hude, da je potrebna amputacija.

Če obstaja tveganje za resne neželene učinke, vam bo zdravnik takoj preusmeril na oddelek za intenzivno nego, da pozorno spremlja in uvede ustrezno zdravljenje.

Med zdravljenjem s tem zdravilom so opazili naslednje neželene učinke (združene po verjetnosti, da se bodo pojavili).

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- motnje srčnega utripa (aritmija);
- siljenje na bruhanje, bruhanje;
- jetrna okvara;
- mehurju na koži;
- vročina (običajno blaga do zmerna), mrzlica;
- bolečina v prizadetih rokah in nogah;
- utrujenost.

Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- okužbe;
- lokalne okužbe ran;
- zmanjšanje števila nekaterih belih krvničk in trombocitov;
- preobčutljivostne (alergijske) reakcije;
- poškodba živcev;
- zmanjšana zavest;
- glavobol;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- nastanek krvnega strdka v arteriji ali veni prizadete roke ali noge (tromboza);
- nizek krvni tlak, šok;
- hude težave z dihanjem;
- zaprtje, driska;
- kožne nekroze (odmiranje kožnih celic) v prizadeti roki ali nogi;
- zatekanje gležnjev, noge ali prstov, ki jih povzročajo kopičenje tekočine v prizadeti roki ali nogi;
- "utesnitveni sindrom", zdravstveno stanje z značilno bolečino, oteklino in nevrološkimi simptomi, kot tudi poškodbami mišice v prizadeti roki ali nogi;
- bolečina v mišici;
- beljakovine v urinu;

- nočno znojenje;
- nekroze tkiva (odmiranje celic tkiva) v prizadeti roki ali nogi, ki je tako hudo, da je potrebna amputacija.

Občasni (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- zastrupitev krvi (sepsa);
- tekočina v pljučih;
- bolečina v želodcu;
- vnetje želodčne sluznice (gastritis);
- začasna izguba nohtov na prstihprizadete roke ali noge;
- ledvična odpoved;
- preiskave krvi, ki kažejo spremembe v delovanju ledvic;
- zožitev ali zapora žile, ki okončini dovaja kri iz srca.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Beromun

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Po pripravi je treba zdravilo uporabiti takoj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Beromun

- Zdravilna učinkovina je tasonermin. Ena viala vsebuje 1 mg tasonermina. Vsebino ene viala praška Beromun je treba rekonstituirati s 5,3 ml sterilne 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat in humani serumski albumin.

Izgled zdravila Beromun in vsebina pakiranja

Zdravilo Beromun je bel do skoraj bel prašek za raztopino za infundiranje (prašek za infuzijo), pakiran v stekleno vialo z gumijastim zamaškom in tesnilno aluminijasto zaporko.

V enem pakiranju so 4 viala praška.

Imetnik dovoljenja za promet

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luksemburg

Veliko vojvodstvo Luksemburg

Izdelovalec

Eumetica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.