

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Beromun 1 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tasonermin\*, που αντιστοιχεί σε  $3.0-6.0 \times 10^7$  IU (International Units).

\* παράγοντας νεκρώσεως όγκων άλφα-1a, (TNFα-1a) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20,12 mg (0,87 mmol) νατρίου. Μετά την ανασύσταση σε 0,9 % φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, η ποσότητα είναι 37,82 mg (1,64 mmol) νατρίου.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση (κόνις προς έγχυση).

Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Beromun ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες σαν υποβοηθητικό της χειρουργικής επέμβασης για την επακόλουθη αφαίρεση του όγκου ούτως ώστε να προληφθεί ή να καθυστερήσει ο ακρωτηριασμός, ή σε σάρκωμα μαλακών μορίων των άκρων που δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά, σε συνδυασμό με μελφαλάνη μέσω ήπιας υπερθερμικής περιοχικής έγχυσης άκρου (ILP).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία αυτή πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα από χειρουργικές ομάδες που έχουν εμπειρία στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων άκρων και την τεχνική της περιοχικής έγχυσης άκρου, με άμεσα διαθέσιμη μονάδα εντατικής θεραπείας και με τα μέσα για συστηματική παρακολούθηση της ροής του φαρμακευτικού προϊόντος στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Δοσολογία

*Beromun:*

Άνω άκρο: 3 mg συνολικής δόσης με ILP

Κάτω άκρο: 4 mg συνολικής δόσης με ILP

*Μελφαλάνη:*

Η δοσολογία με μελφαλάνη πρέπει να υπολογισθεί σύμφωνα με τη μέθοδο λίτρου-όγκου Wieberdink (Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthius GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessments of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 905-910.), με μέγιστη δόση 150 mg.

13 mg/ ανά λίτρο διαποτιζόμενου όγκου άνω άκρου

10 mg/ ανά λίτρο διαποτιζόμενου όγκου κάτω άκρου

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Beromun σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*

Συνιστάται η χρήση γαντιών, κατά την προετοιμασία και χειρισμό των διαλυμάτων Beromun. Εάν το Beromun ξηρά κόνις ή το ανασυσταθέν διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους σας, πρέπει να καθαρισθούν με νερό σχολαστικά.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Beromun πρέπει να χορηγείται μέσω ήπιας υπερθερμικής ILP. Το κύκλωμα έγχυσης (κυλινδρική αντλία, οξυγονοποιητής με ενσωματωμένη δεξαμενή, θερμοανταλλάκτης, σωλήνες σύνδεσης) πρέπει να προετοιμάζεται πριν το χειρουργείο και να προγεμίζεται με 700 έως 800 ml υγρού διάχυσης, με αιματοκρίτη 0.25 έως 0.30.

Το επίπεδο έγχυσης πρέπει να επιλέγεται έτσι ώστε να καλύπτει τους προσβληθέντες ιστούς επαρκώς (αποδεκτές οδοί χορήγησης είναι έξω λαγόνιος, κοινή μηριαία, μηροϊγνυακή, ιγνυακή, μασχαλαία και βραχιόνια) και τους εισαγόμενους καθετήρες. Πρέπει να εμποδίζεται η εξωτερική απώλεια θερμότητας του άκρου μέσω εφαρμογής θερμικών σκεπασμάτων, η δε θερμοκρασία του άκρου πρέπει να παρακολουθείται διαρκώς με τη χρήση θερμικών ανιχνευτών που εισάγονται στον υποδόριο ιστό και στον μυ. Εάν δεν έχουν προσβληθεί, το χέρι ή πόδι πρέπει να προστατεύονται με τη χρήση επιδέσμων Esmarch. Μία αιμοστατική ταινία πρέπει να εφαρμόζεται στο εγγύς άκρο.

Μετά την σύνδεση του άκρου στο κύκλωμα έγχυσης, η ταχύτητα ροής πρέπει να ρυθμίζεται στα 35 έως 40 ml/ λίτρο όγκου του άκρου ανά λεπτό και η διαφυγή από το άκρο προς τη συστηματική κυκλοφορία να ελέγχεται με τη χρήση τεχνικής ραδιενεργού ανιχνευτή (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση της ταχύτητας ροής και της αιμοστατικής ταινίας για διασφάλιση μιας σταθερής διαφυγής από το κύκλωμα έγχυσης προς τη συστηματική κυκλοφορία (το επίπεδο συστηματικής ραδιενέργειας έχει φτάσει σε σταθερό επίπεδο) η οποία δεν υπερβαίνει το 10 %. Το Beromun πρέπει να χορηγείται μόνο εάν η διαφυγή είναι μικρότερη του 10 %.

Όταν η θερμοκρασία στον περιφερικό υποδόριο ιστό του άκρου φθάσει  $>38^{\circ}\text{C}$  (αλλά όχι πάνω από  $39^{\circ}\text{C}$ ) και το pH του υγρού διάχυσης είναι μεταξύ 7.2 και 7.35, το Beromun πρέπει να ενίεται εφ'άπαξ στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος. Μετά την έγχυση μόνο του Beromun για 30 λεπτά, η μελφαλάνη θα πρέπει να προστεθεί εφάπαξ στη δεξαμενή του κυκλώματος, ή αργά στην αρτηριακή γραμμή του κυκλώματος. Ακολούθως, η θερμοκρασία θα πρέπει να αυξηθεί  $>39^{\circ}\text{C}$  (αλλά όχι πάνω από  $40^{\circ}\text{C}$ ) σε δύο διαφορετικά σημεία μέτρησης στην περιοχή του όγκου. Η διάρκεια της έγχυσης του διαλύματος που περιέχει και μελφαλάνη πρέπει να είναι 60 λεπτά. Έτσι η συνολική διάρκεια έγχυσης πρέπει να είναι 90 λεπτά.

Στο τέλος της έγχυσης, το υγρό εγχύσεως πρέπει να συλλεχθεί στη δεξαμενή ενώ υγρό εκπλύσεως προστίθεται ταυτόχρονα στο κύκλωμα και τίθεται σε κυκλοφορία με την ίδια ταχύτητα ροής των 35 έως 40 ml/ λίτρο όγκου του άκρου ανά λεπτό. Η έκπλυση πρέπει να συνεχισθεί έως το χρώμα του υγρού εγχύσεως γίνει διαυγές ροζ, διαφανές, (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χειρουργική αφαίρεση του κατάλοιπου του όγκου πρέπει να επιχειρείται όποτε είναι δυνατό. Εάν χρειασθεί, μια δεύτερη περιοχική έγχυση άκρου (ILP) μπορεί να γίνει μετά την πάροδο 6-8 εβδομάδων από την πρώτη ILP (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Οι αντενδείξεις της περιοχικής έγχυσης άκρου (ILP) με Beromun υποδιαίρονται παρακάτω ανάλογα

του συστατικού της διαδικασίας:

Αντενδείξεις στο Beromun:

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (New York Heart Association Class II, III ή IV), σοβαρή στηθάγχη, καρδιακές αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου εντός διαστήματος 3 μηνών πριν τη θεραπεία, φλεβική θρόμβωση, περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσο, πρόσφατη πνευμονική εμβολή.

Σοβαρή πνευμονική διαταραχή.

Πρόσφατο ιστορικό πεπτικού έλκους ή ενεργό πεπτικό έλκος.

Σοβαρού βαθμού ασκίτης.

Σοβαρές αιματολογικές διαταραχές π.χ. λευκοκύτταρα  $< 2.5 \times 10^9/l$ , αιμοσφαιρίνη  $< 9g/dl$ , αιμοπετάλια  $< 60 \times 10^9/l$ , αιμορραγική διάθεση ή ενεργός αιμορραγία.

Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο, κρεατινίνη ορού  $> 150 \mu mol/l$  ή κάθαρση κρεατινίνης  $< 50 ml/λεπτό$ .

Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, π.χ.  $> 2$ πλάσιου του άνω ορίου των φυσιολογικών επιπέδων της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή της αλκαλικής φωσφατάσης ή επίπεδο χολερυθρίνης  $> 1.25$ πλάσιου του άνω ορίου της φυσιολογικής τιμής.

Υπερασβεστιαμία  $> 12mg/dl$  ( $2.99 mmol/l$ ).

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών.

Ταυτόχρονη χορήγηση καρδιοτοξικών φαρμάκων (πχ. ανθρακυκλίνες).

Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

Αντενδείξεις στην μεμφαλάνη:

Παρακαλούμε όπως αναφερθείτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC) της μεμφαλάνης.

Αντενδείξεις στη διαδικασία της ILP:

Σοβαρού βαθμού ασκίτης.

Σοβαρού βαθμού λεμφοίδημα του άκρου.

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση αντιπηκτικών.

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η παρακολούθηση με ραδιενεργούς ανιχνευτές.

Ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η υπερθερμία άκρου.

Ασθενείς για τους οποίους υπάρχει η υποψία ότι η παροχή αίματος περιφερικά του όγκου εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από αγγεία που σχετίζονται με τον όγκο. Τούτο μπορεί να αποσαφηνισθεί με αγγειογραφία των αρτηριών.

Κύηση και γαλουχία.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η ILP πρέπει να εκτελείται μόνο σε ειδικά κέντρα από χειρουργικές ομάδες με εμπειρία στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων άκρων και την τεχνική της ILP, με άμεσα διαθέσιμη μονάδα εντατικής θεραπείας και με τα τεχνικά μέσα για τη συνεχή παρακολούθηση της διαφυγής του φαρμακευτικού προϊόντος στη συστηματική κυκλοφορία. Το Beromun δεν πρέπει να χορηγείται συστηματικώς.

Παρακαλείσθε όπως αναφερθείτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (SPC) της μελφαλάνης πριν την έναρξη μιας περιοχικής έγχυσης άκρου.

Η εφαρμογή γενικής αναισθησίας και ο επακόλουθος μηχανικός αερισμός πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με πρότυπες μεθόδους. Είναι σημαντικό να διατηρείται σταθερό επίπεδο αναισθησίας ούτως ώστε να προλαμβάνονται μεγάλες διακυμάνσεις της συστηματικής αρτηριακής πίεσεως, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη διαφυγή μεταξύ συστηματικής κυκλοφορίας και του κυκλώματος έγχυσης.

Κατά τη διάρκεια της ILP επιβάλλεται η παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής και της αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, η πίεση του αίματος, η διούρηση και η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση πρέπει να γίνονται συστηματικά 24-48 ώρες μετά την ILP ή και αργότερα εάν συνιστάται. Πρέπει να εξετασθεί επίσης καθετηριασμός Swan-Ganz, ούτως ώστε να παρακολουθούνται η πίεση στις πνευμονικές αρτηρίες και να σταθεροποιηθεί η πίεση τόσο κατά τη διάρκεια της ILP όσο και κατά την μετεγχειρητική περίοδο.

Προφύλαξη και αντιμετώπιση πυρετού, ρίγους και άλλων συμπτωμάτων τύπου γρίπης τα οποία σχετίζονται με τη χορήγηση Beromun μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση παρακεταμόλης (από του στόματος ή με υπόθετο) ή εναλλακτικά με άλλο αναλγητικό/ αντιπυρετικό πριν την έναρξη της περιοχικής έγχυσης άκρου (ILP).

Για την προφύλαξη της καταπληξίας, οι ασθενείς πρέπει πάντα να ενυδατώνονται πριν, κατά την διάρκεια και μετά τη διαδικασία έγχυσης. Αυτό διασφαλίζει τις βέλτιστες αιμοδυναμικές συνθήκες και εξασφαλίζει υψηλή διούρηση ιδιαίτερα μετά την έγχυση, ούτως ώστε να επιτραπεί ταχεία κάθαρση του υπολειπόμενου tasonermin. Πρόσθετα υγρά ανανήψεως (κρυσταλλοειδή και κολλοειδή υγρά) πρέπει να είναι διαθέσιμα για την αύξηση του όγκου του αίματος σε περίπτωση μιας σημαντικής πτώσεως της πίεσεως του αίματος. Προτιμούνται τα κολλοειδή και τα υδροξυαιθυλ-αμυλοειδή υγρά καθώς έχουν μικρότερη δυνατότητα διαφυγής από το αγγειακό σύστημα. Επιπλέον, σύμφωνα με την κλινική κατάσταση, ένας αγγειοσυσπαστικός παράγοντας όπως η ντοπαμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της ILP διαδικασίας όπως και στη μετεγχειρητική περίοδο. Στην περίπτωση σοβαρής καταπληξίας πριν το τέλος της ILP, η έγχυση άκρου πρέπει να διακοπεί και κατάλληλη θεραπεία να χορηγηθεί.

Για να ελαττωθεί ο κίνδυνος διαφυγής του εγχύματος προς την συστηματική κυκλοφορία, η ταχύτητα έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 40 ml/λίτρο όγκου άκρου ανά λεπτό. Η διαφυγή προς την κυκλοφορία πρέπει να μετράται με ράδιο-σεσημασμένη λευκωματίνη ή τα ερυθροκύτταρα που χορηγούνται στο κύκλωμα εγχύσεως με κατάλληλες μετρήσεις για συνεχή παρακολούθηση της διαφεύγουσας ραδιενέργειας στη γενική κυκλοφορία. Ρύθμιση της ταχύτητας ροής και της αιμοστατικής ταινίας μπορεί να χρειασθεί ούτως ώστε να διασφαλισθεί ότι η διαφυγή είναι σταθερή (το επίπεδο συστηματικής ραδιενέργειας έχει φτάσει σε σταθερό επίπεδο) και δεν υπερβαίνει το 10 %. Η έγχυση πρέπει να σταματήσει εάν η αθροιστική διαφυγή στη συστηματική κυκλοφορία υπερβεί το 10 %. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να ακολουθήσει διαδικασία έκπλυσης με χρησιμοποίηση τουλάχιστον 2 λίτρων ενδοφλέβιας εγχύσεως dextran 70 ή παρόμοιου υγρού.

Η διαδικασία της περιοχικής έγχυσης άκρου (ILP), πρέπει πάντοτε να ακολουθείται από τη διαδικασία έκπλυσης χρησιμοποιώντας ενδοφλέβια εγχύσεως dextran 70 ή άλλο παρόμοιο διάλυμα. Μετά την έγχυση κάτω άκρου χρησιμοποιούνται 3-6 λίτρα και μετά την έγχυση άνω άκρου, 1-2 λίτρα. Ιγνυακή και βραχιόνιος έγχυση μπορεί να μην χρειαστούν περισσότερο από 1 λίτρο. Η έκπλυση συνεχίζεται έως ότου επιτευχθεί πλήρης κάθαρση της φλεβικής κυκλοφορίας, η οποία ελέγχεται από την διαύγεια του υγρού εκροής (ροζ, διαφανές).

Πρέπει να ληφθούν μέτρα ώστε να εξασφαλισθεί το ότι οι περίοδοι στερήσεως οξυγόνου στο άκρο θα είναι όσο το δυνατόν πιο σύντομες (20 λεπτά το ανώτατο).

Χειρουργική αφαίρεση του υπολοίπου του όγκου θα πρέπει να λαμβάνει χώρα όποτε είναι δυνατό. Όταν απαιτείται θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας δεύτερης ILP 6-8 εβδομάδες μετά την πρώτη ILP.

Εάν ενδείκνυται μια δεύτερη ILP, οι ιατροί πρέπει να λάβουν υπόψη το ρυθμό διαφυγής της προηγούμενης ILP.

Η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) του tasonermin για την ILP είναι 4 mg, η οποία είναι 10 φορές η συστηματική ΜΑΔ. Έτσι όποτε υπάρχει σημαντική συστηματική διαφυγή του tasonermin πρέπει να αναμένονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Άλλα ιδιοσκευάσματα TNFα έχουν χορηγηθεί μέσω της ILP σε δόσεις μέχρι και 6 mg αλλά αυτή η δόση βρέθηκε ακατάλληλη σε σχέση με την τοπική τοξικότητα.

Συνδυασμοί με καρδιοτοξικές ουσίες (π.χ. ανθρακυκλίνες) θα πρέπει να αποφεύγονται διότι η tasonermin είναι πιθανόν να επάγει την καρδιοτοξικότητα, όπως έχει παρατηρηθεί σε προκλινικές τοξικολογικές έρευνες διάρκειας 13 εβδομάδων. Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση παραγόντων που είναι πιθανό να προκαλέσουν σημαντική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά την διάρκεια της ILP αλλά και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιείται ως ρουτίνα αριθμός θεραπευτικών μέτρων. Σ'αυτές περιλαμβάνονται ορισμένα αναισθητικά, αναλγητικά, αντιπυρετικά, ενδοφλέβια υγρά, αντιπηκτικά και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι ουσίες ανταγωνίζονται τις φαρμακοδυναμικές δράσεις του tasonermin. Δεν έχουν σημειωθεί σημαντικές επιδράσεις μέχρι τώρα, παρόλα αυτά πρέπει να δίδεται προσοχή (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν εμφανισθούν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας όπως πυρετός, καρδιακές αρρυθμίες, καταπληξία/ υπόταση, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) πρέπει να χρησιμοποιηθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και ο ασθενής να μεταφερθεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για παρακολούθηση. Προτείνεται η χρήση ουσιών που χρησιμοποιούνται για την αύξηση του όγκου του αίματος καθώς και αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες. Εάν εμφανισθεί ARDS μπορεί να χρειασθεί υποστήριξη τεχνητής αναπνοής. Πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Μπορεί να εμφανισθούν αιματολογικές διαταραχές ιδιαίτερα λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία και διαταραχές της πήξεως.

Περιπτώσεις συνδρόμου διαμερισμάτων, που χαρακτηρίζονται από πόνο, οίδημα και νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και μυϊκή βλάβη, που αφορά το άκρο στο οποίο έγινε η έγχυση έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Beromun. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη θεραπεία των τριών πρώτων ημερών μετά την ILP. Σε περίπτωση που τεθεί η κλινική διάγνωση συνδρόμου διαμερισμάτων, θα πρέπει να εξετασθεί εφαρμογή των ακόλουθων θεραπευτικών μέτρων:

- Τομή των περιτονιών όλων των μυϊκών διαμερισμάτων του προσβεβλημένου άκρου,
- Προκλητή διούρηση και αλκαλοποίηση των ούρων, εάν εμφανιστεί μυϊκή βλάβη με αυξημένη μυοσφαιρίνη στο πλάσμα και στα ούρα.

Το ανασυσταμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 151,27 mg (6,58 mmol) νατρίου ανά συνιστώμενη δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Ο περιέκτης του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος περιέχει ελαστικό λάτεξ. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Το Beromun έχει συγχωρηγηθεί με ιντερφερόνη-γ σε περιοχική έγχυση άκρου (ILP) αλλά δεν απεδείχθη πρόσθετη κλινική αξία. Η προσθήκη της ιντερφερόνης-γ στο υγρό έγχυσης tasonermin δε φαίνεται να συσχετίζεται με σημαντική αύξηση της ενδογενούς παραγωγής του tasonermin ή άλλων κυτοκινών όπως απεδείχθη σε ασθενείς με σοβαρό τραύμα. Οι κλινικές πληροφορίες όμως δείχνουν ότι η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών αυξάνεται εάν οι ασθενείς εκτεθούν συγχρόνως σε tasonermin και ιντερφερόνη-γ.

Οι συνδυασμοί που περιέχουν καρδιοτοξικούς παράγοντες (π.χ. ανθρακυκλίνες) πρέπει να αποφευχθούν καθώς είναι δυνατό το tasonermin να αυξήσει την καρδιοτοξικότητα όπως παρατηρήθηκε σε προκλινικές τοξικολογικές δοκιμασίες διάρκειας 13 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την διάρκεια της ILP αλλά και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιείται αριθμός θεραπευτικών ουσιών. Σ'αυτές περιλαμβάνονται ορισμένα αναισθητικά, αναλγητικά, αντιπυρετικά, ενδοφλέβια υγρά, αντιπηκτικά και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι ουσίες ανταγωνίζονται τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του tasonermin. Αν και δεν έχουν σημειωθεί αξιόλογες αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένα φάρμακα, πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν συνίσταται χορήγηση με παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν σημαντική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SPC) της μελφαλάνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τις αλληλεπιδράσεις άλλων φαρμάκων με μελφαλάνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του tasonermin σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σε σχέση με τις επιδράσεις στην κύηση και στην ανάπτυξη του εμβρύου και την ανάπτυξη μετά την γέννηση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Beromun αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tasonermin απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας του άγνωστου κινδύνου για το βρέφος, ο θηλασμός αντενδείκνυται για 7 ημέρες μετά την ILP (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την πιθανή επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνδέονται με το Beromun, τη μελφαλάνη ή τη διαδικασία της ILP και τα σχετικά κλινικά μέτρα ή τον συνδυασμό αυτών των τριών παραγόντων.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ήταν πυρετός, ναυτία, έμετος, κόπωση, αρρυθμία, ρίγη, άλγος, μόλυνση τραύματος και δερματική αντίδραση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τοπικές, επηρεάζοντας το άκρο για το οποίο ακολουθείται αγωγή με ILP, ή συστηματικές. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ήπιες σωματικές αντιδράσεις και τοξικές επιδράσεις σε διάφορα συστήματα οργάνων.

### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

#### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: Λοίμωξη, μόλυνση τραύματος  
Όχι συχνές: Σήψη

#### Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: Λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κάκωση νεύρου, περιφερική νευροτοξικότητα, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, κεφαλαλγία

#### Καρδιακές διαταραχές

Πολύ συχνές: Αρρυθμία  
Συχνές: Καρδιακή ανεπάρκεια

#### Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, καταπληξία, υπόταση  
Όχι συχνές: Περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσος

#### Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές: Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων  
Όχι συχνές: Πνευμονικό οίδημα

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Ναυτία, έμετος  
Συχνές: Διάρροια, δυσκοιλιότητα  
Όχι συχνές: Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διαβρωτική γαστρίτιδα

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές: Ηπατοτοξικότητα

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Δερματική αντίδραση  
Συχνές: Νέκρωση δέρματος, περιφερικό οίδημα



Όχι συχνές: Τελεία πτώση των ονύχων (απώλεια νυχιών)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  
Συχνές: Σύνδρομο διαμερίσματος, μυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών  
Συχνές: Πρωτεϊνουρία  
Όχι συχνές: Νεφρική ανεπάρκεια οξεία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  
Πολύ συχνές: Πυρετός, ρίγη, άλγος, κόπωση  
Συχνές: Νυκτερινές εφιδρώσεις

Παρακλινικές εξετάσεις  
Όχι συχνές: Κρεατινίνη αίματος αυξημένη

Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί  
Συχνές: Νέκρωση των άκρων, αρκετά σοβαρή ώστε να αιτιολογεί ακρωτηριασμό

#### *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Η νέκρωση των άκρων και το σύνδρομο διαμερισματοποίησης μπορεί να είναι αρκετά σοβαρά ώστε να αιτιολογούν ακρωτηριασμό.

Καθυστερημένη έναρξη της περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου (PAOD) των κάτω άκρων έχει αναφερθεί σε ασθενείς αρκετά έτη μετά την περιοχική έγχυση άκρου (ILP), κυρίως σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιβεβαιωμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ή σε αυτούς που είχαν υποβληθεί σε επιπρόσθετη θεραπεία με ακτινοβολήση του σχετικού άκρου.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Εάν κατά λάθος υπερδοσολογία συμβεί, η περιοχική έγχυση άκρου (ILP) πρέπει να διακοπεί αμέσως και το άκρο να εκπλυθεί με τουλάχιστον 2 λίτρα ενδοφλέβιας εγχύσεως dextran 70 ή παρόμοιο υγρό (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Εάν εμφανισθούν συμπτώματα συστηματικής τοξικότητας για παράδειγμα, πυρετός, καρδιακές αρρυθμίες, καταπληξία/υπόταση, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), πρέπει να εφαρμοσθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και ο ασθενής να μεταφερθεί αμέσως σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για παρακολούθηση. Συνιστάται η χορήγηση υγρών αύξησης του όγκου του αίματος καθώς και αγγειοσυσπαστικών σκευασμάτων. Μπορεί επίσης να χρειασθεί τεχνητή αναπνευστική υποστήριξη σε περίπτωση που αναπτυχθεί ARDS. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Μπορεί να παρουσιασθούν αιματολογικές διαταραχές, κυρίως λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία και διαταραχές πήξεως.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το tasonermin. Δεν συνιστάται θεραπεία με αντι- TNFα αντισώματα.

Παρακαλούμε όπως συμβουλευθείτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μελφαλάνης για λεπτομέρειες της υπερδοσολογίας με μελφαλάνη.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ανοσοδιεγερτικά, κωδικός ATC: L03A X11

#### Μηχανισμός δράσης

Η *in vivo* αντινεοπλασματική δράση πιθανώς στηρίζεται σε άμεσες και έμμεσες επιδράσεις.

*Άμεση αναστολή πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων: in vitro*, το tasonermin είναι κυτταροτοξικό ή κυτταροστατικό για πλήθος νεοπλασματικών κυττάρων διαφορετικής ιστογένεσης.

*Άμεση δράση επί των αγγείων των όγκων:* το tasonermin επηρεάζει τη μορφολογία και μειώνει τον ρυθμό πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, και τροποποιεί την έκφραση συγκεκριμένων πρωτεϊνών επιφανείας και εκκρινόμενων πρωτεϊνών ειδικών κυττάρων (στις οποίες περιλαμβάνονται τα μόρια προσκόλλησης και οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες της πήξης, οι ιντερλευκίνες και οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες). Οι παραπάνω μεταβολές οδηγούν στη συνέχεια σε προπηκτική κατάσταση, με αποτέλεσμα μικραγγειακές θρομβώσεις. Επιπλέον, αυξάνεται η προσκολλητικότητα και η εξαγγείωση των λευκοκυττάρων, με αποτέλεσμα διήθηση του όγκου από λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα. Οι λόγοι της διαφορετικής ευαισθησίας της αγγείωσης του όγκου (υψηλή), έναντι της φυσιολογικής αγγείωσης (χαμηλή) παραμένουν προς το παρόν άγνωστοι.

*Έμμεση και άμεση ανοσορύθμιση:* Το tasonermin παρουσιάζει έντονη επίδραση στα κυτταρικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αύξηση του πολλαπλασιασμού των ενεργοποιημένων B & T λεμφοκυττάρων, ανάπτυξη των κυτταροτοξικών T κυττάρων καθώς και ενίσχυση των κυττάρων που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες, ενεργοποίηση των μονοκυττάρων/μακροφάγων για την εξουδετέρωση των νεοπλασματικών κυττάρων, ενεργοποίηση των κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς με αύξηση της φαγοκυτταρικής τους ικανότητας, αναπνευστική έκρηξη και αποκοκκίωση και προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Εκτός των άμεσων δράσεων του, το tasonermin μεταβάλλει την ανοσοαπάντηση ενισχύοντας την παραγωγή κυτοκινών και μεσολαβητών μικρού μοριακού βάρους (προσταγλανδινών, PAF-Παράγων Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων). Αρκετά από τα μέχρις στιγμής δεδομένα δείχνουν πως οι ανοσοτροποποιητικές αυτές δραστηριότητες συσχετίζονται με τη αντινεοπλασματική δράση: πχ. η αντινεοπλασματική δραστηριότητα του tasonermin είναι ασθενέστερη σε ανοσοκατεσταλμένα ζώα. Επιπλέον, ζώα τα οποία απέρριψαν πειραματικά προκληθέντα νεοπλάσματα μετά από αγωγή με tasonermin, μπορεί να αναπτύξουν ειδική ανοσία έναντι των νεοπλασματικών κυττάρων του απορριφθέντος νεοπλάσματος.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το tasonermin έχει αποδειχθεί ότι είναι ενεργό στην κλασική δοκιμασία για τον παράγοντα νεκρώσεως όγκων, προκαλώντας αιμορραγική νέκρωση των νεοπλασματικών οζιδίων σε νεοπλασματικά μοντέλα συγγενών μυών και ετερογενών ανθρώπων, μετά την τοπική ή συστηματική ένεση. Η συστηματική εφαρμογή του tasonermin είναι περιορισμένη λόγω των τοξικών του δράσεων, η δραστική δόση έχει προσδιορισθεί από προκλινικές μελέτες και βρέθηκε ότι είναι σημαντικά υψηλότερη από την μέγιστη ανεκτή ανθρώπινη δόση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η τοπική-περιοχική εφαρμογή του Beromun μαζί με μελφαλάνη, αποδείχθηκε ότι είναι υψηλά αποτελεσματική για τον τοπικό έλεγχο για τα σαρκώματα των μαλακών μορίων των άκρων που δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά. Εντούτοις, η θεραπεία είναι μια ειδική τοπική-περιοχική θεραπεία και δεν αναμένεται να επηρεάσει την επιβίωση. Μια ανάλυση επιβίωσης κατά ζεύγους των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Beromun και μελφαλάνη σε ILP έναντι μιας αναδρομικής ομάδας ελέγχου απέτυχε να δείξει διαφορά επιβίωσης ( $p=0,5$ ).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Συστηματική Φαρμακοκινητική

Οι πληροφορίες για την συστηματική φαρμακοκινητική του tasonermin είναι λίγες. Έχει παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη κινητική καθώς σε αυξανόμενες δόσεις έχουμε μείωση στην κάθαρση και αύξηση του χρόνου ημιζωής. Ο τελικός χρόνος ημιζωής στη μέγιστη ανεκτή ενδοφλέβια δόση (150 μg/m<sup>2</sup>) ήταν 15-30 λεπτά.

### Φαρμακοκινητική στην ILP:

Η ILP επιτρέπει την χορήγηση υψηλών και σχετικά σταθερών συγκεντρώσεων tasonermin στο πάσχον άκρο. Τα στοιχεία που προέρχονται από 51 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ILP έδειξαν ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις του tasonermin στο κύκλωμα εγχύσεως επιτυγχάνονται 30 λεπτά μετά την έναρξη της ILP και κυμαίνονται μεταξύ 3000 και 4000 ng/ml. Κάτω από συνθήκες συστηματικής διαφυγής μικρότερης του 2 % (παρατηρούμενη σε 38 από τους 51 ασθενείς), οι μέγιστες συγκεντρώσεις της συστηματικής κυκλοφορίας του tasonermin επιτυγχάνονται σε 5 λεπτά μετά την έναρξη της ILP και είναι περίπου 200 φορές μικρότερες από αυτές που παρατηρούνται στο κύκλωμα εγχύσεως. Σε συνθήκες όπου η συστηματική διαφυγή είναι άνω του 2 % (παρατηρούμενη σε 13 από τους 51 ασθενείς), οι μέγιστες συγκεντρώσεις συστηματικής κυκλοφορίας του tasonermin ήταν ακόμη τουλάχιστον δέκα φορές μικρότερες από αυτές που παρατηρούνται στο κύκλωμα εγχύσεως.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το τοξικολογικό προφίλ του tasonermin έχει ερευνηθεί σε προκλινικές μελέτες με ποντικούς, αρουραίους, κουνέλια, σκύλους και πιθήκους. Οι αιματολογικές μεταβολές, οι μεταβολές στο κυκλοφορικό σύστημα, η μείωση της ευεξίας και της αύξησης του βάρους καθώς και οι αλλοιώσεις στη λειτουργία του ήπατος και των νεφρών ήταν οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση tasonermin. Οι αιματολογικές μεταβολές, περιλαμβάνουν αναιμία, αυξημένο αιματοκρίτη και αύξηση ή μείωση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων ανάλογα με το είδος και τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μεταβολές στο κυκλοφορικό σύστημα περιλαμβάνουν μείωση της πίεσεως και σε ορισμένες δοκιμές ταχυκαρδία και μειωμένη συσταλτικότητα της καρδιάς. Η ικανότητα σύνθεσης του ήπατος ήταν χαμηλότερη όπως φάνηκε με τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας περιελάμβανε την αύξηση της απέκκρισης νερού και νατρίου όπως επίσης και αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Δεν τεκμηριώθηκε επίπεδο μη παρατηρούμενης τοξικότητας (NOTEL) στις προκλινικές μελέτες, με εξαίρεση μιας περίπτωσης χορήγησης επί 7 ημέρες 0.1 μg/kg σε πιθήκους. Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε χαμηλές δόσεις σε μελέτες διάρκειας 13 εβδομάδων μπορούν να χαρακτηρισθούν ως ελάχιστες και πλήρως αναστρέψιμες.

Το tasonermin δε διαπερνά τον ακέραιο αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε σημαντικό βαθμό στα ποντίκια. Το σπινθηρογράφημα σώματος μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου tasonermin σε πιθήκους rhesus δεν έδειξε ειδικό σχήμα κατανομής. Το tasonermin δε διαπέρασε τον πλακούντα και δεν εισέρχεται σε νεκρωτικό όγκο. Οι φαρμακοκινητικές δοκιμές μετά την ενδοφλέβια έγχυση tasonermin σε πιθήκους rhesus έδειξαν μια μη-ειδική απέκκριση χωρίς επίπεδο κορεσμού μέσω σπειραματικής διήθησης στο νεφρό. Πιθανολογείται ένας δεύτερος ειδικός, με επίπεδο κορεσμού μηχανισμός αποβολής μέσω των υποδοχέων του tasonermin.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου επίδρασης in vivo ή in vitro. Δε διεξήχθησαν τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής ή καρκινογένεσης λόγω του ότι οι δοκιμασίες αυτές θεωρούνται ακατάλληλες καθώς η προτεινόμενη κλινική χρήση του Beromun αφορά την ILP στην αγωγή σαρκώματος μαλακών μορίων.

Για να τεκμηριωθεί περαιτέρω η κλινική χρήση του Beromun, τα πειράματα της περιοχικής έγχυσης άκρου (ILP) έγιναν σε οπίσθια άκρα υγιών επίμων με διαφορετικές δόσεις, στην ίδια συγκέντρωση tasonermin όπως σε κλινική εφαρμογή επί ανθρώπων. Εκτός από την ελαφρά επιδείνωση ισχαιμικών καταστάσεων σε υψηλότερες δόσεις, προγραμματισμένες ιστολογικές εξετάσεις του δέρματος, των μυών, των οστών, των νεύρων και των αγγείων, δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ των πειραματοζώων στα

οποία χορηγήθηκε tasonermin και της ομάδος ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν όψιμες επιβλαβείς επιδράσεις με το tasonermin.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο  
Δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο  
Ανθρώπινη λευκωματίνη ορού.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Στην ILP, δεν είναι γνωστές ασυμβατότητες με τα άλλα υλικά που χρησιμοποιούνται στην έγχυση, με την υπερθερμία ή με τις μεμβράνες του οξυγονωτού ή της σιλικόνης των σωληναρίων. Δείγματα από το εγχέομενο υγρό από αρκετές ILP έδειξαν επιπέδωση των συγκεντρώσεων του tasonermin (όπως μετρήθηκαν με ELISA) για μέχρι 100 λεπτά από την έναρξη της έγχυσης χωρίς διάσπαση οφειλόμενη σε αποδόμηση.

Παρακαλούμε όπως συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μελφαλάνης για λεπτομέρειες των ασυμβατοτήτων της μελφαλάνης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

#### *Ανασυσταθέν διάλυμα*

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της χρήσης έχει αποδειχθεί για περίοδο έως και 48 ωρών σε 25°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι συνθήκες και ο χρόνος φύλαξης πριν τη χρήση υπάγονται στην ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2° έως 8°C, εκτός και εάν η ανασύσταση γίνει σε μέρος με ελεγμένες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C)

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### *Φιαλίδιο κόνεως*

Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με χλωροβουτυλικό λαστιχένιο πώμα εισχώρησης συγκρατημένο με δακτύλιο από αλουμίνιο και αποσπώμενο πώμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 φιαλίδια.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

#### Οδηγίες Ανασύστασης

Το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου κόνεως Beromun θα πρέπει να ανασυστήνεται με 5,3 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 %. Με ελαφρές ανακινήσεις, παράγεται ομοιογενές διάλυμα. Το παραγόμενο διάλυμα του προϊόντος πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για την καθαρότητά του

πριν τη χορήγηση. Το διάλυμα έχει διαυγές ανοιχτό κίτρινο χρώμα.  
Η σύνθεση δεν περιέχει συντηρητικά και είναι για μία μόνο χρήση. Μόλις ανοιχθεί, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει κανονικά να χρησιμοποιηθεί αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3). Για οδηγίες χορήγησης, βλ. παράγραφο 4.2.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Λουξεμβούργο  
Μεγάλο Δουκάτο του Λουξεμβούργου

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/097/001

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Απριλίου 1999  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Μαρτίου 2009

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ)ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer Gasse 5-11  
1121 Vienna  
Αυστρία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer Gasse 5-11  
1121 Vienna  
Αυστρία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Beromun 1 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
Tasonermin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tasonermin που αντιστοιχεί σε  $3.0-6.0 \times 10^7$  IU.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, ανθρώπινη λευκωματίνη ορού

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

4 φιαλίδια κόνεως για διάλυμα προς έγχυση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Για χορήγηση μέσω ILP  
Ενδοαρτηριακή χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Μετά την ανασύσταση το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Λουξεμβούργο  
Μεγάλο Δουκάτο του Λουξεμβούργου

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/99/097/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC: {αριθμός} κωδικός προϊόντος]

SN: {αριθμός} [αριθμός σειράς]

NN: {αριθμός} [εθνικός αριθμός αποζημίωσης ή άλλος εθνικός αριθμός για τον προσδιορισμό του φαρμακευτικού προϊόντος]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΤΙΚΕΤΤΑΣ BEROMUN**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Beromun 1 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση  
Tasonermin  
Ενδοαρτηριακή χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
(ILP)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Beromun 1 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση Tasonermin

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

- 1 Τι είναι το Beromun και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Beromun
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Beromun
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσετε το Beromun
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Beromun και ποια είναι η χρήση του**

Το Beromun περιέχει τη δραστική ουσία tasonermin (παράγοντας νεκρώσεως όγκων α-1a) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων γνωστών ως ανοσοδιεγερτικά, τα οποία βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας να καταπολεμήσει τα καρκινικά κύτταρα.

Το Beromun χρησιμοποιείται μαζί με ένα φάρμακο που περιέχει μελφαλάνη, για τη θεραπεία του σαρκώματος των μαλακών μορίων των ποδιών και των χεριών. Η θεραπεία έχει ως σκοπό, μειώνοντας το μέγεθος του όγκου, να διευκολύνει την απομάκρυνση του με εγχείρηση ή να εμποδίσει σοβαρή βλάβη στον υγιή περιβάλλοντα ιστό και έτσι να καθυστερήσει ή να προλάβει ανάγκη για ακρωτηριασμό του χεριού ή του ποδιού.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Beromun**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Beromun:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη tasonermin ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σημαντικά καρδιολογικά προβλήματα
- εάν έχετε σοβαρή πνευμονική νόσο
- εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα έλκος στομάχου
- εάν έχετε πολύ χαμηλό αριθμό κυττάρων αίματος ή προβλήματα αιμορραγίας
- εάν έχετε μέτρια έως σοβαρή νόσο του ήπατος ή των νεφρών
- εάν δε μπορείτε να πάρετε αγγειοσυσπαστικά (χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν τη χαμηλή αρτηριακή πίεση), αντιπηκτικά (χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν την πήξη του αίματος) ή ραδιοσημασμένους ανιχνευτές
- εάν χρησιμοποιείται επίσης φάρμακα που είναι τοξικά για την καρδιά
- εάν έχουν αυξηθεί τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας
- εάν έχετε από λοιμώξεις που δεν ανταποκρίνονται στα αντιβιοτικά
- εάν έχετε σοβαρή διόγκωση του άκρου που οφείλεται σε τοπικό οίδημα ή εμφανίζετε σοβαρό κοιλιακό πόνο.
- εάν είσατε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- εάν θηλάζετε, θα πρέπει να σταματήσετε για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά από τη θεραπεία με Beromun.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:**

Το Beromun θα σας χορηγηθεί από γιατρό, ο οποίος είναι έμπειρος και ειδικευμένος στην περιοχική έγχυση άκρου (ILP). Η τεχνική αυτή εξασφαλίζει ότι το Beromun θα παραμείνει στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι. Είναι σημαντικό να καταλάβετε ότι δεν φτάνει σε άλλα σημεία στο σώμα σας, διότι αυτή η κατάσταση γνωστή ως *συστηματική διαφυγή* θα μπορούσε να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στα ζωτικά όργανα του σώματός σας.

Κατά τη διάρκεια της ILP και για περίοδο επτά έως δέκα ημερών μετά θα χρειαστεί να παραμείνετε στο νοσοκομείο, όπου ο ιατρός θα παρακολουθεί προσεκτικά την πίεση του αίματος, την κυκλοφορία και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να χρειαστεί να παραμείνετε σε μονάδα εντατικής θεραπείας αμέσως μετά την ILP για μικρό χρονικό διάστημα.

Μια κατάσταση που λέγεται «σύνδρομο διαμερισμάτων» μπορεί να προκληθεί κατά τις πρώτες τρεις ημέρες μετά την χορήγηση του Beromun. Τα συμπτώματα της μυϊκής βλάβης στο άκρο που έγινε η έγχυση περιλαμβάνουν πόνο, οίδημα καθώς και νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. παραισθησία, παράλυση), όλα εκ των οποίων θα πρέπει να αναφερθούν αμέσως στον θεράποντα γιατρό.

### **Άλλα φάρμακα και Beromun**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Ιδιαίτερος, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα για να μειώσετε την πίεση του αίματος (για αντιμετώπιση της υπέρτασης).

Για την ILP, θα πάρετε επίσης άλλα φάρμακα για να ελεγχθεί ο πόνος, ο πυρετός, η πίεση του αίματος και η πήξη του αίματος, καθώς και γενική αναισθησία.

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν πρέπει να πάρετε το Beromun εάν είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να θηλάσετε για τουλάχιστον επτά ημέρες μετά την αγωγή με Beromun.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δεν εφαρμόζεται

### **Το Beromun περιέχει νάτριο**

Το ανασυσταμένο φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 151,27 mg (6,58 mmol) νατρίου ανά συνιστώμενη δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

### **Ο περιέκτης περιέχει φυσικό ελαστικό (latex)**

Ο περιέκτης του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος περιέχει ελαστικό λάτεξ. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Beromun**

Το Beromun θα χορηγηθεί με περιοχική έγχυση άκρου (ILP), μαζί με τον αντικαρκινικό παράγοντα μελφαλάνη. Αυτό θα γίνει ενώ είστε αναισθητός/η, υπό την επίβλεψη γενικής αναισθησίας.

Η ροή του αίματος από και προς το προσβεβλημένο άκρο σας θα σταματήσει με χρήση αιμοστατικού επιδέσμου. Το αίμα που παρέχεται με οξυγόνο από καρδιο-πνευμονικό μηχάνημα, αντλείται στο προσβεβλημένο άκρο σας μέσω ενός καθετήρα στην κεντρική αρτηρία, ενώ παροχετεύεται (αντλείται έξω) από την κεντρική φλέβα. Το Beromun και μετά η μελφαλάνη εισάγονται με ένεση σε αυτό το κύκλωμα, και για σύνολο 90 λεπτών το προσβεβλημένο άκρο θα εκτεθεί στο Beromun.

Η συνιστώμενη δόση του Beromun εξαρτάται από το προσβεβλημένο άκρο, συνήθως 3 mg για το χέρι και 4 mg για το πόδι. Η κόνις Beromun θα πρέπει να διαλυθεί πριν τη χρήση. Το διάλυμα που προκύπτει θα χορηγηθεί σε μια αρτηρία στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι για αρχική περίοδο 30 λεπτών.

Κατόπιν, η μελφαλάνη θα προστεθεί και η ILP θα συνεχίσει για άλλα 60 λεπτά. Τελικά, το άκρο σας θα εκπλυθεί ώστε να απομακρυνθεί το υπόλοιπο Beromun και μελφαλάνη.

Η ILP επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα του άκρου σας να εκτεθούν σε μια πολύ υψηλή δόση του Beromun και της μελφαλάνης, επάγοντας την αντικαρκινική τους δράση, αλλά χωρίς να φτάνουν στο υπόλοιπο σώμα, όπου θα μπορούσαν να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες.

Συνήθως δεν θα λάβετε δεύτερη ILP με το Beromun. Εάν όμως αυτό γίνει, δεν θα είναι νωρίτερα από τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά την πρώτη ILP.

#### **Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Beromun από την κανονική**

Επειδή το Beromun χορηγείται πάντα από έμπειρους και κατάλληλους νοσοκομειακούς γιατρούς, η κατά λάθος υπερδοσολογία είναι απίθανο να συμβεί. Εντούτοις, εάν συμβεί κάτι τέτοιο, ο γιατρός σας θα καθαρίσει αμέσως το προσβεβλημένο άκρο για να απομακρύνει το Beromun, χρησιμοποιώντας κατάλληλο διάλυμα και θα σταματήσει τη διαδικασία της ILP. Εάν υπάρχει κίνδυνος σοβαρών παρενεργειών, ο ιατρός θα σας μεταφέρει σε μονάδα εντατικής θεραπείας για να σας παρακολουθεί στενά και θα ξεκινήσει κατάλληλη αγωγή.

#### **Εάν υπάρξει σημαντική συστηματική διαφυγή του Beromun**

Εάν περισσότερο από 10 % της δόσης του Beromun που λάβατε φτάσει το κύριο μέρος του σώματος σας, ο ιατρός σας θα λάβει παρόμοια μέτρα όπως στην περίπτωση της υπερδοσολογίας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκληθούν από το Beromun, τη μελφαλάνη, την τεχνική ILP ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων. Μερικές από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές, ιδιαίτερα εάν το Beromun φτάσει άλλα μέρη του σώματος σας (συστηματική διαφυγή). Σε περίπου 2 % των περιπτώσεων, το Beromun μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ιστού στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι η οποία να είναι αρκετά σοβαρή ώστε να απαιτεί ακρωτηριασμό. Εάν υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ο γιατρός σας θα σας μεταφέρει άμεσα σε μια μονάδα εντατικής θεραπείας για να σας παρακολουθήσουν στενά και να ξεκινήσουν την κατάλληλη θεραπεία.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο (ομαδοποιήθηκαν κατά το πόσο πιθανό είναι να συμβούν).

#### Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διαταραχές στον καρδιακό σας ρυθμό (αρρυθμία)
- αίσθημα αδιαθεσίας, έμετος
- βλάβη στο ήπαρ
- φυσαλίδες του δέρματος
- πυρετός (συνήθως ήπιος έως μέτριος), ρίγη
- πόνος στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι
- κόπωση

#### Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- μολύνσεις
- τοπικές μολύνσεις τραύματος
- μειώσεις στους αριθμούς συγκεκριμένων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων
- αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές)



- βλάβη των νεύρων
- μειωμένη συνείδηση
- πονοκέφαλος
- προβλήματα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσουν λαχάνιασμα ή οίδημα αστραγάλων
- σχηματισμός θρόμβου αίματος στην αρτηρία ή τη φλέβα του πάσχοντος χεριού ή ποδιού (θρόμβωση)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, καταπληξία
- σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα
- δυσκοιλιότητα, διάρροια
- νέκρωση δέρματος (θάνατος κυττάρων του δέρματος) στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι
- πρήξιμο των αστραγάλων, ποδιών ή δακτύλων που προκαλείται από συγκέντρωση υγρού στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι
- «σύνδρομο διαμερισμάτων», μια ιατρική κατάσταση χαρακτηριζόμενη από άλγος, οίδημα και νευρολογικά συμπτώματα, καθώς και μυϊκή βλάβη στο προσβληθέν χέρι ή πόδι
- πόνος των μυών
- πρωτεΐνη στα ούρα
- νυχτερινές εφιδρώσεις
- νέκρωση του ιστού (θάνατος των κυττάρων του ιστού) στο προσβεβλημένο χέρι ή πόδι, η οποία είναι σοβαρή αρκετά για να απαιτεί ακρωτηριασμό

#### Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- δηλητηρίαση αίματος (σήψη)
- υγρό στους πνεύμονες
- κοιλιακό άλγος
- φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου (γαστρίτιδα)
- προσωρινή απώλεια των νυχιών των δακτύλων του χεριού ή του ποδιού του προσβεβλημένου χεριού ή ποδιού
- νεφρική ανεπάρκεια
- τεστ αίματος που δείχνουν αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας των νεφρών
- στένωση ή αποκλεισμός των αγγείων των άκρων που μεταφέρουν το αίμα προς την καρδιά.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Beromun**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C ). Μετά την ανασύσταση το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα.

#### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

##### **Τι περιέχει το Beromun**

- Η δραστική ουσία είναι η tasonermin. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg tasonermin. Το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου κόνεως Beromun θα πρέπει να ανασυστήνεται με 5,3 ml στείρου

- ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 %
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχο(α)) είναι διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο και ανθρώπινη λευκοματίνη ορού.

#### **Εμφάνιση του Beromun και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Beromun είναι λευκή έως υποκίτρινη κόνις για διάλυμα προς έγχυση (κόνις προς έγχυση) που παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με λαστιχένιο πώμα εισχώρησης συγκρατημένο με δακτύλιο από αλουμίνιο και αποσπώμενο πώμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 φιαλίδια κόνεως.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Λουξεμβούργο

Μεγάλο Δουκάτο του Λουξεμβούργου

#### **Παρασκευαστής**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Dr. Boehringer-Gasse 5-11

1121 Vienna

Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας:

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Λουξεμβούργο  
Μεγάλο Δουκάτο του Λουξεμβούργου  
Tel : +352 27403070

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.