

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Beromun 1 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 1 mg tasonermin*, svarende til 3,0-6,0 x 10⁷ IE (Internationale Enheder).

* tumornekrosefaktor alfa-1a (TNF α -1a) fremstillet ved hjælp af rekombinant DNA teknologi i *E. coli*.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 20,12 mg (0,87 mmol) natrium. Efter rekonstitution i 0,9 % fysiologisk natriumchloridopløsning er mængden 37,82 mg (1,64 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning (pulver til infusionsvæske).

Pulveret er hvidt til offwhite.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Beromun er indiceret til voksne som adjuvans til kirurgi med efterfølgende fjernelse af tumoren med henblik på at forhindre eller forsinke amputation, eller i palliative tilfælde, ved irresektabel bløddelssarkom i ekstremiteterne. Bruges i kombination med melfalan via let hypertermisk isoleret ekstremitetsperfusion (ILP).

4.2 Dosering og administration

Denne behandling bør foretages på specialafdelinger af kirurgiske teams med erfaring i behandling af ekstremitetssarkomer og ILP-procedure, med en intensivafdeling til rådighed og med mulighed for kontinuerlig monitorering af lægemiddellækage til det systemiske kredsløb.

Dosering

Beromun:

Øvre ekstremitet: 3 mg total dosis ved ILP.

Nedre ekstremitet: 4 mg total dosis ved ILP.

Melfalan:

Melfalandosis bør beregnes i overensstemmelse med Wieberdinks litervolumemetode (Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthuis 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.), op til en maks. dosis på 150 mg.

13 mg/l perfunderet over ekstremitetsvolumen.

10 mg/l perfunderet under ekstremitetsvolumen.

Pædiatrisk population

Beromuns sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Det anbefales at bruge handsker ved tilberedning og håndtering af Beromun injektionsvæske. Hvis Beromun-pulver eller rekonstitueret opløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinder, skal der vaskes grundigt med vand.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Beromun bør administreres via let hypertermisk ILP. Perfusionskredsløbet (rullepumpe, iltmaske med integreret reservoir, varmeveksler, tilsluttende slangesystem) bør gøres klart inden operation og være forberedt med 700-800 ml perfusat med en hæmatokrit på 0,25-0,30.

Perfusionsniveauet skal fastsættes på passende vis således, at det kan dække hele det berørte væv (vena iliaca externa, femoralis, femoro-poplitea, poplitea, axilaris og brachialis kan benyttes som indgangsveje) og til introduktion af katetere. Eksternt varmetab fra ekstremiteten bør undgås ved at anvende varmetæpper og samtidig konstant overvåge ekstremitetstemperaturen via termiske sonder som indføres i det subkutane væv og muskler. Såfremt hænder og fødder ikke er afficerede skal de beskyttes med "Esmarch expulsion bandager". En årepresse bør anlægges proksimalt på ekstremiteten.

Efter at have forbundet ekstremiteten med det isolerede kredsløb, bør flowhastigheden justeres til 35-40 ml/l ekstremitetsvolumen/min., og lækage fra ekstremiteten ud i det systemiske kredsløb skal kontrolleres med en radioaktiv sporingsteknik (se pkt. 4.4). Justering af flowhastigheden og årepresse kan være nødvendigt for at sikre at lækage fra perfusionskredsløbet til det systemiske kredsløb er stabil (det systemiske radioaktivitetsniveau er nået op på et stabilt leje) og ikke overstiger 10 %. Der må kun gives Beromun, såfremt lækagen udgør mindre end 10 %.

Når temperaturen i det distale subkutane væv er nået op på >38 °C (men må ikke overstige 39 °C), og perfusatets pH-værdi er mellem 7,2 og 7,35, bør Beromun injiceres som en bolus i kredsløbets arterielle forbindelse. Efter 30 min Beromun-perfusion alene tilsættes melfalan som en bolus i kredsløbets reservoir eller langsomt i kredsløbets arterielle forbindelse. Temperaturen skal herefter øges til >39 °C (men må ikke overstige 40 °C) målt på 2 forskellige steder i tumorområdet. Perfusionsvarigheden inkl. tilførslen af melfalan bør være 60 min. Varigheden af den samlede perfusion bliver således 90 min.

Ved perfusionens afslutning skal perfusatet opsamles i reservoiret, alt imens udvaskningsvæske. samtidigt tilsættes kredsløbet og cirkulerer med samme kredsløbshastighed på 35-40 ml/l ekstremitetsvolumen/min. Udvasning bør fortsættes, indtil farven på perfusatet er klar lyserødt, gennemsigtigt (se pkt. 4.4).

Kirurgisk resektion af tumorresten skal foretages, når det er muligt. Om nødvendigt kan en yderligere ILP overvejes 6-8 uger efter den første ILP (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationerne i forbindelse med Beromun ILP angives herunder opdelt i henhold til procedurernes faser:

Kontraindikationer i forbindelse med Beromun:

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Udtalte kardiovaskulære sygdomme f.eks. hjerteinsufficiens (New York Heart Association Klassificering II, III eller IV), alvorlig angina pectoris, hjertearytmi, myokardieinfarkt inden for de

seneste 3 mdr. forud for behandlingen, venetrombose, okklusiv perifer arteriesygdom, nylig lungeemboli.

Alvorlig lungedysfunktion

Nyligt tilfælde af eller aktivt mavesår
Alvorlig ascites

Alvorlig hæmatologisk dysfunktion f.eks. leukocytter $<2,5 \times 10^9/l$ hæmoglobin $<9 \text{ g/dl}$, blodplader $<60 \times 10^9/l$ hæmorrhagisk diatese eller aktive blødningsforstyrrelser.

Alvorlig nyredysfunktion f.eks. nefrotisk syndrom, serumkreatinin $>150 \mu\text{mol/l}$ eller kreatininclearance på $<50 \text{ ml/min}$.

Alvorlig hepatisk dysfunktion f.eks. >2 x øvre grænse af normal værdi af aspartataminotransferase, alaninaminotransferase eller alkalisk fosfatase; eller et bilirubinniveau på $>1,25$ x den øvre grænse for normalen.

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

Patienter, hos hvilke brug af karkontraherende midler er kontraindiceret.

Patienter, hos hvilke brug af antikoagulantia er kontraindiceret.

Samtidig behandling med kardiotoxiske midler (f.eks. antracyclin).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

Kontraindikationer for melfalan:

Se venligst produktresuméet for melfalan.

Kontraindikationer for ILP-proceduren:

Alvorlig ascites.

Alvorligt lymfeødem i ekstremiteten.

Patienter, hos hvilke brug af karkontraherende midler er kontraindiceret.

Patienter, hos hvilke brug af antikoagulantia er kontraindiceret.

Patienter, hos hvilke brug af radioaktivt sporstofsmonitorering er kontraindiceret.

Patienter, hos hvilke brug af ekstremitetshypertermi er kontraindiceret.

Patienter hos hvilke blodforsyningen til ekstremiteten distalt for tumoren er mistænkt for i høj grad at være afhængig af tumorassocierede blodkar. Dette kan afklares ved hjælp af et arteriogram.

Graviditet og amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

ILP bør foretages på specialafdelinger af kirurgiske teams med erfaring i behandling af ekstremitetssarkomer og ILP-procedure, med en intensivafdeling til rådighed og med mulighed for kontinuerlig monitorering for lægemiddellækage til den systemiske cirkulation. Beromun må ikke administreres systemisk.

Før påbegyndelse af ILP-procedure, se produktresuméet for melfalan.

Induktion af generel anæstesi og efterfølgende mekanisk ventilation skal foretages i henhold til standardmetoderne. Det er vigtigt at opretholde et konstant anæstesiniveau for at undgå store udsving i det systemiske blodtryk, som kan påvirke lækagen mellem det systemiske kredsløb og perfusionskredsløbet.

Under ILP anbefales monitorering af centralt venøst tryk og arterielt tryk. Derudover bør monitorering af blodtryk, diurese samt elektrokardiografi foretages løbende de første 24-48 timer efter ILP, eller længere hvis indikeret. Et Swan-Ganz kateter bør overvejes til monitorering af pulmonalt arterietryk og "wedge" tryk under ILP samt postoperativt.

Profylakse og behandling af feber, kulderystelser og andre influenzalignende symptomer associeret med Beromun administration kan opnås ved præ-ILP administration af paracetamol (oralt eller med suppositorie) eller et alternativt analgetikum/antipyretikum.

Som shockprofylakse bør patienterne altid hydreres maksimalt før, under og efter perfusionsproceduren. Dette er for at sikre optimale hæmodynamiske betingelser og høj diurese, især efter perfusionen for at muliggøre en hurtig clearance af eventuel overskydende tasonermin. Supplerende genoplivningsvæsker (krystalloid- og kolloidopløsninger) bør være til rådighed til volumenudvidelse i tilfælde af et væsentligt fald i blodtrykket. Kolloider og hydroxyethylstivelsesvæsker foretrækkes, idet disse er mindst tilbøjelige til at sive ud i det vaskulære system. Endvidere og såfremt det skønnes klinisk nødvendigt kan administration af karkontraherende midler som f.eks. dopamin overvejes under ILP-proceduren og postoperativt. I tilfælde af alvorligt shock inden afslutningen af ILP bør ekstremitetsperfusionen afbrydes og passende behandling påbegyndes.

Med henblik på at minimere risikoen for lækage af perfusatet til den systemiske cirkulation, bør perfusionshastigheden ikke overstige 40 ml/l ekstremitetsvolumen/min. Potentiel lækage bør måles med radioaktivt mærket albumin eller erythrocytter injiceret i perfusionskredsløbet med passende metoder til kontinuerlig monitorering af radioaktivitetslækage til den systemiske cirkulation. Justering af flowhastigheden og kompressionen kan være nødvendig, for at sikre at lækagen er stabil (det systemiske radioaktive niveau har nået et stabilt leje) og ikke overskrider 10 %. Perfusionen bør afbrydes hvis den kumulative lækage til den systemiske cirkulation er >10 %. I sådanne tilfælde bør der efterfølgende foretages en standard udvaskningsprocedure med brug af mindst 2 l dextran 70 intravenøs infusionsvæske eller lignende væske.

Efter ILP bør en standard udvaskningsprocedure altid anvendes, idet man skal anvende dextran 70 intravenøs infusionsvæske eller lignende væske. Efter perfusion af underekstremitet bør 3-6 l anvendes og efter perfusion af overekstremitet bør 1-2 l anvendes. Popliteal og brakial perfusion kræver sjældent mere end 1 l. Udvasning skal fortsættes indtil klart (lyserødt, gennemsigtigt) venøst udløb er opnået.

Man bør sikre, at perioder med afbrudt ilttilførelse til ekstremiteten er så korte som muligt (maks. 20 min.).

Kirurgisk resektion af tumorresten skal foretages, når det er muligt. Om nødvendigt kan en yderligere ILP overvejes 6-8 uger efter den første ILP.

Hvis der er indikationer for yderligere en ILP bør lægerne medtage lækagehastigheden fra den tidligere ILP i deres overvejelser.

Den maks. tolererede dosis (MTD) af tasonermin til ILP er 4 mg, hvilket sv.t. 10 x den systemisk MTD. Derfor må det altid forventes, at der ved væsentlige systemiske lækager af tasonermin kan opstå alvorlige bivirkninger. Doser på op til 6 mg af andre TNF α præparater er blevet administreret via ILP, men sådanne doser har vist sig at være uacceptable hvad angår lokalregional toksicitet.

Man bør undgå kombinationsbehandling med kardiotoxiske stoffer (f.eks. antracykliner), idet det er muligt, at tasonermin kan øge kardiotoxiciteten. Dette er blevet observeret i prækliniske 13-ugers toksikologiske undersøgelser. Samtidig behandling med stoffer, som kan forårsage signifikant hypotension, bør undgås (se pkt. 4.5).

En række behandlingstiltag anvendes rutinemæssigt under ILP og umiddelbart post-operativt. Disse omfatter standardanæstetika, -analgetika, -antipyretika, -infusionsvæsker, -antikoagulantia og karkontraherende midler. Der er ingen evidens for, at nogen af disse midler modvirker de farmakodynamiske virkninger af tasonermin. Der er indtil nu ikke set nogen signifikant interaktion, men man bør udvise forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår tegn på systemisk toksicitet såsom f.eks. feber, hjertearytmi, shock/hypotension, adult respiratory distress syndrome (ARDS) skal der anvendes normale hjælpeforanstaltninger, og patienten skal straks overføres til en intensiv afdeling til overvågning. Volumenuddvidende - og karkontraherende midler anbefales. Såfremt ARDS udvikler sig kan det være nødvendigt at afhjælpe med respirator. Nyre- og leverfunktion skal overvåges nøje. Det kan forventes, at der opstår hæmatologiske forstyrrelser, især leukopeni, trombocytopeni og koagulationsdysfunktion.

Tilfælde af kompartment-syndrom karakteriseret ved smerte, hævelse og neurologiske symptomer samt muskelskade har været observeret hos enkelte patienter behandlet med Beromun. Derfor bør patienter monitoreres i de første tre dage efter ILP. I tilfælde af klinisk diagnoseret kompartment syndrom skal følgende behandling overvejes:

- Faciotomi af alle muskelområder af den berørte legemsdel.
- Forceret diurese og alkalisering af urinen, hvis der opstår muskelskade med øgede myoglobin niveauer i plasma og urin.

Det rekonstituerede lægemiddel indeholder op til 151,27 mg (6,58 mmol) natrium per anbefalet dosis. Dette bør tages i betragtning hos patienter på saltfattig diæt.

Denne lægemiddelbeholder indeholder naturgummi/latex. Kan medføre svære allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Beromun har været anvendt i kombination med interferon-gamma i ILP-opsætningen, men der er ikke påvist nogen yderligere værdi af denne kombination. Tilsætningen af interferon-gamma til tasonerminperfusatet synes ikke at være knyttet til en væsentlig forøgelse af den endogene produktion af tasonermin eller til andre inflammatoriske cytokiner, således som det ses hos patienter med alvorligt trauma. Ikke desto mindre tyder visse kliniske data på, at den generelle sandsynlighed for ugunstige hændelser stiger, hvis patienterne samtidig udsættes for tasonermin og interferon-gamma.

Kombinationer med kardiotoxiske midler (f.eks. antracykliner) bør undgås, idet det er muligt, at tasonermin kan øge risikoen for kardiotoxicitet, således som det er blevet observeret i 13-ugers prækliniske toksikologiske undersøgelser (se pkt. 4.4).

En række terapeutiske foranstaltninger anvendes rutinemæssigt under ILP-proceduren og i den umiddelbart efterfølgende postoperative periode. Disse inkluderer standardanæstetika, -analgetika,

-antipyretika, -infusionsvæsker, -antikoagulantia og -karkontraherende midler. Der er ingen evidens for, at nogen af disse midler modvirker de farmakodynamiske virkninger af tasonermin. Ingen signifikante interaktioner er hidtil observeret, men forsigtighed bør udvises (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af midler, som kan forårsage signifikant hypotension, kan ikke anbefales (se pkt 4.4).

Produktresuméet for melfalan bør gennemlæses for yderligere information om melfalans interaktioner med andre medicinske produkter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der foreligger ingen data om lægemidlets mulige indvirkning på fertiliteten hos hanner eller hunner.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af tasonermin til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til virkningerne på drægtighed samt den embryonale og postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Beromun er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om tasonermin udskilles i human mælk. Pga. den ukendte risiko for spædbarnet er amning kontraindiceret indtil 7 dage efter ILP (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne kan være relaterede til Beromun, melfalan eller ILP og de dertil hørende foranstaltninger eller til en kombination af disse faktorer

De hyppigste bivirkninger indberettet fra kliniske forsøg var feber, kvalme, opkastning, træthed, arytmie, kuldegysninger, smerte, sårinfektion og hudreaktioner. Bivirkningerne er enten lokale, påvirkede ekstremiteterne behandlet med ILP eller systemiske. Systemiske bivirkninger inkluderer lette konstitutionelle reaktioner og toksiske effekter på forskellige organsystemer.

Resumé af bivirkninger på tabelform

Bivirkningerne er blevet inddelt efter hyppighed efter følgende inddelinger:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig:	Infektion, sårinfektion
Ikke almindelig:	Sepsis

Blod- og lymfesystem

Almindelig:	Leukopeni, trombocytopeni.
-------------	----------------------------

Immunsystemet		
Almindelig:		Overfølsomhedsreaktioner
Nervesystemet		
Almindelig:		Nerveskade, perifer neurotoksicitet, ændret bevidsthed, hovedpine.
Hjerte		
Meget almindelig:		Arytmi
Almindelig:		Hjerteforstyrrelser
Vaskulære sygdomme		
Almindelig:		Venøs trombose, arteriel trombose, shock, hypotension.
Ikke almindelig:		Arteriel insufficiens
Luftveje, thorax og mediastinum		
Almindelig:		Adult respiratory distress syndrom
Ikke almindelig:		Lungeødem
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig:		Kvalme, opkastning
Almindelig:		Diarré, forstoppelse.
Ikke almindelig :		Øvre abdominalsmerter, erosiv gastrit
Lever og galdeveje		
Meget almindelig:		Levertoksicitet
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig:		Hudreaktion
Almindelig:		Hudnekrose, perifert ødem
Ikke almindelig:		Onykomadesi (afstødning af negle)
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Almindelig:		Kompartmentsyndrom, myalgi
Nyrer og urinveje		
Almindelig:		Proteinuri
Ikke almindelig:		Akut nyreinsufficiens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig:		Feber, kulderystelser, smerter, træthed
Almindelig:		Natlige svedeture.
Undersøgelser		
Ikke almindelig:		Forhøjet blodcreatininniveau
Kirurgiske og medicinske procedurer		
Almindelig:		Nekrose i ekstremiteter alvorlig nok til, at amputation er nødvendig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nekrose i ekstremiteterne og kompartmentsyndrom kan være så alvorlig, at amputation er nødvendig.

Sen indtræden af arteriel insufficiens (PAOS) i underben eller -arme er rapporteret hos patienter flere år efter ILP, overvejende hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer og hos patienter, der har gennemgået yderligere strålebehandling af det pågældende ben eller arm.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Skulle der forekomme en utilsigtet overdosering, bør ILP straks afsluttes, og ekstremiteten gennemskyldes med mindst 2 l dextran 70 intravenøs infusionsvæske eller lignende væske (se også pkt. 4.4).

Hvis tegn på systemisk toksicitet forekommer, f.eks. feber, hjertearytmier, shock/hypotension, adult respiratory distress syndrome (ARDS), bør generel understøttende foranstaltninger igangsættes og patienten omgående overflyttes til observation på en intensivafdeling. Volumenudvidende og karkontraherende midler anbefales. Respiratorbehandling kan være påkrævet, hvis ARDS opstår. Nyre- og leverfunktion bør nøje monitoreres. Hæmatologiske forstyrrelser især leukopeni, trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser kan forventes.

Der findes p.t. ingen tilgængelig specifik antidot for tasonermin. Behandling med anti-TNF α immunstoffer anbefales ikke.

Se produktresuméet for melfalan for yderligere oplysninger om overdosering af melfalan.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX11

Virkningsmekanisme

Antitumoraktiviteten *in vivo* er sandsynligvis baseret på direkte og indirekte virkninger.

Direkte hæmning af tumorcelleproliferation: Tasonermin virker cytotoksisk eller cytostatisk *in vitro* på en række tumorcellelinjer med forskellig histogenese.

Direkte effekt på tumorvaskularisering: Tasonermin påvirker morfologien og reducerer proliferationen af endotelceller og modificerer udtrykket af specifik celleoverflade og sekretionsproteiner (inkl. adhæsionsmolekyler og proteiner, som påvirker koagulation, interleukiner og hæmatopoietiske vækstfaktorer). Disse ændringer fører igen til et prokoagulant stadie, som resulterer i mikrovaskulær trombose. Desuden er adhæsion og ekstravasation af leukocytter øget, hvilket fører til infiltration af tumoren af lymfocytter, monocytter og granulocytter. Årsagen til forskellig sensitivitet af tumorvaskulariseringen (høj) i forhold til normal vaskularisering (lav) er for øjeblikket ukendt.

Indirekte og direkte immunmodulering: Tasonermin har en kraftig effekt på immunsystemets cellulære komponenter. Proliferationen af aktiverede B- og T-lymfocytter og udviklingen af cytotoksiske T-celler og immunoglobulinudskillende celler øges. Monocytter/makrofager aktiveres til drab af tumorceller, granulocytter aktiveres til at udvise øget fagocytisk aktivitet, ”respiratorisk brist” og degranulering, og adhæsion til endotelium. Foruden dets direkte virkninger modulerer tasonermin immunresponset ved at inducere produktionen af cytokiner og lavmolekylære mediatorer (prostaglandiner, blodpladeaktiveringsfaktor). Meget tyder på, at disse immunmodulerende aktiviteter har betydning for antitumoreffekt f.eks. er tasonermin’s antitumoraktivitet mindre udtalt i immundefekte dyr. Desuden kan dyr, som har afstødt eksperimentelle tumorer efter tasonermin behandling, udvikle specifik immunitet over for denne type tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Tasonermin er vist at være aktiv i den klassiske tumornekrosefaktoranalyse ved at forårsage hæmorrhagisk nekrose af tumornoduli i murinsynogene og humanxenogene tumorsystemer efter lokal eller systemisk injektion. Den systemiske administration af tasonermin er begrænset pga. toksiske virkninger, den effektive dosis beregnet ud fra prækliniske studier er betydeligt højere end den observerede humane maksimalt tolererede dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den lokalregionale administration af Beromun sammen med melfalan har vist sig at være meget effektiv til lokal kontrol af irresektable bløddelssarkomer i ekstremiteterne. Behandlingen er dog en specifik lokalregional behandling og forventes ikke at påvirke overlevelsen. En "matched-pair" overlevelsesanalyse af patienter behandlet med Beromun og melfalan ILP sammenlignet med en historisk kontrol kunne ikke vise en overlevelsesdifference ($p=0,5$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Systemisk farmakokinetik

Den systemiske farmakokinetiske information om tasonermin er sparsom. En dosisafhængighed er blevet observeret ved et fald i clearance og en forøgelse af halveringstiden ved øgede doser. Den terminale halveringstid ved den maks. tolererede intravenøse dosis ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) var 15-30 min.

Farmakodynamiske forhold ved ILP

ILP tillader administration af høje og relativt stabile tasonerminkoncentrationer til ekstremiteten. Data indsamlet fra 51 ILP-patienter viste, at maks. koncentrationer af tasonermin i perfusionskredsløbet opnås inden for 30 min. efter påbegyndelse af ILP og rangerer mellem 3000 og 4000 nanogram/ml. I de tilfælde hvor den systemiske lækage var på mindre end 2 % (observeret hos 38 ud af 51 patienter) blev den maks. systemiske koncentration af tasonermin opnået 5 min. efter påbegyndelse af ILP, og i så tilfælde var koncentrationen 200 gange mindre end i perfusionskredsløbet. I de tilfælde hvor den systemiske lækage var større end 2 % (observeret hos 13 ud af 51 patienter) var de systemiske koncentrationer af tasonermin stadig mindst 10 x mindre end i perfusionskredsløbet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Tasonermin's toksikologiske profil har været undersøgt i prækliniske studier med mus, rotter, kaniner, hunde og aber. Hæmatologiske og kredsløbsmæssige ændringer, nedsat velvære og vægtforøgelse såvel som ændringer i lever- og nyrefunktion var de væsentligste bivirkninger, som blev observeret efter gentagen tasonerminadministration. De hæmatologiske ændringer omfattede anæmi, øget hæmatokrit samt reduceret eller forøget antal af leukocytter og blodplader alt afhængig af art og behandlingsvarighed. De kredsløbsmæssige ændringer omfattede faldende blodtryk, og i visse undersøgelser, øget hjertefrekvens og nedsat kontraktilitet. Leverens syntesekapacitet blev formindsket, vist ved en forøgelse af leverenzymene. Ændret nyrefunktion omfattede forøget udskillelse af vand og natrium såvel som forhøjet urea og kreatinin. Ingen NOTEL (No Observed Toxic Effect Level) kunne bestemmes i de prækliniske studier med undtagelse af en 7-dages administration af $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i aber. De observerede ændringer ved den lave dosis i 13-ugers studierne kan klassificeres som minimale og fuldt ud reversible.

Tasonermin passerer ikke den intakte blod-hjernebarriere i væsentlig grad hos mus. I Rhesus-aben viste en radiografi af hele kroppen efter behandling med radioaktivt mærket tasonermin intet specifikt distributionsmønster. Tasonermin krydsede ikke placenta og penetrerede ikke nekrotisk tumor. I Rhesus-aben viste de farmakokinetiske undersøgelser efter intravenøs injicering af tasonermin en uspecifik og umættet udskillelse via glomerulær filtrering gennem nyren. En anden specifik og mættet elimineringsmekanisme som involverer tasonermin receptorerne synes at være sandsynlig.

Der er ikke blevet fundet evidens for nogen mutagen virkning, hverken *in vivo* eller *in vitro*. Ingen reproduktionstoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier har været udført, da dette har været vurderet upassende, eftersom den kliniske anvendelse af Beromun i ILP er bløddelssarkombehandling.

For at dække den påtænkte kliniske anvendelse af Beromun er ILP-eksperimenter blevet udført i bagbenene af raske rotter med forskellige doser af den samme tasonerminkoncentration som i den kliniske situation i mennesker. Bortset fra en svag forværring af iskæmiske påvirkninger i højere doser viste histologiske standardundersøgelser af hud, muskler, knogler, nerver og kar ingen forskel mellem tasonerminbehandlede dyr og kontroldyr. Ingen forsinket ufordelagtig effekt fra tasonermin blev observeret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdodecahydrat
Human serumalbumin

6.2 Uforligeligheder

Ved ILPer ingen uforligeligheder med andre bestanddele af perfusatet, med hypertermi eller med membranoxxygenatoren og siliconeslangerne kendt. Perfusatprøver af flere ILP'er har vist plateauniveauer af tasonermin (målt ved hjælp af ELISA) på op til 100 min. efter perfusionsstart uden henfald, som kan tilskrives nedbrydning.

Se venligst produktresuméet for melfalan for yderligere oplysninger om uforligeligheder med melfalan.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Rekonstitueret opløsning:

Kemisk og fysisk "i-brug" stabilitet er blevet påvist i op til 48 timer ved 25 °C.

Set ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges straks. Hvis det ikke bruges straks, er ansvaret for "i-brug" opbevaringsbetingelserne og -tiden brugerens ansvar og bør normalt ikke være af længere varighed end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution er blevet foretaget under kontrollerede og aseptisk validerede omgivelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C)

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulverhættteglas

Type-1 glas med chlorbutyl-gummiprop og forseglede med aluminium "flip-off"-låg

Hver pakning indeholder 4 hættteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse

Vejledning for rekonstitution

Indholdet af et hætteglas med Beromun-pulver skal rekonstitueres med 5,3 ml steril 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske, opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal administreres i henhold til afsnit 4.2. En homogen opløsning opnås ved forsigtig omrystning.

Opløsningen af det rekonstruerede produkt bør inspiceres visuelt for partikler før administration. Opløsningens farve er klar eller let lysegul farve.

Formuleringen indeholder ikke konserveringsmiddel og er til engangsbrug. Efter åbning skal beholderens indhold normalt anvendes straks (se afsnit 6.3.). Se vejledningen for anvendelse under pkt. 4.2).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Storhertugdømmet Luxembourg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/097/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 1999

Dato for seneste fornyelse: 13. april 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
København
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Eumetica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Beromun, 1 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning
tasonermin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas indeholder 1 mg tasonermin, svarende til $3,0-6,0 \times 10^7$ IE.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdodecahydrat, human serumalbumin.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning

4 hætteglas pulver til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til administration via ILP
Intraarteriel anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Kun til éngangsbrug. Skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Storhertugdømmet Luxembourg

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/097/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET TIL BEROMUN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Beromun 1 mg pulver til infusionsvæske
tasonermin
Intraarteriel brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Beromun 1 mg pulver til infusionsvæske, opløsning tasonermin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Beromun
3. Sådan skal du bruge Beromun
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Beromun indeholder det aktive stof tasonermin (tumornekrosefaktor alfa-1a), der fremstilles ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi. Det tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som immunstimulanter. Disse hjælper dit immunsystem med at bekæmpe kræftceller.

Beromun bruges sammen med lægemidlet melfalan til at behandle bløddelssvulster i arme eller ben. Behandlingen gives for at mindske størrelsen af svulsten og dermed gøre det lettere at fjerne svulsten kirurgisk. Den gives også for at forebygge alvorlige skader på det omgivende sunde væv, så amputation af armen eller benet kan udsættes eller helt undgås.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Beromun

Brug ikke Beromun:

- hvis du er allergisk over for tasonermin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Beromun (angivet i punkt 6)
- hvis du har alvorlige hjerteproblemer
- hvis du lider af en alvorlig lungesygdom
- hvis du har eller for nylig har haft mavesår
- hvis antallet af blodlegemer er for lav eller der er andre blødningsproblemer
- hvis du lider af lever- eller nyresygdomme i moderat til svær grad
- hvis du ikke må tage lægemidler mod for lavt blodtryk (karkontraherende medicin), antikoagulanter (lægemidler, der bruges til at forhindre blodstørkning) eller radioaktive sporstoffer
- hvis du samtidig behandles med lægemidler, som påvirker hjertet toksisk (f.eks. antracykliner)
- hvis du har en forhøjet koncentration af kalcium i blodet
- hvis du lider af infektioner, som ikke reagerer på behandling med antibiotika
- hvis dures syge arm eller ben er hævet på grund af lokal væskeansamling, eller du har en svær væskeansamling i bughulen
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid
- Du må ikke amme i mindst 7 dage efter Beromun-behandlingen

Advarsler og forsigtighedsregler

Beromun vil blive givet af en læge, som har viden og erfaring i isoleret ekstremitetsperfusion (ILP). Denne teknik sørger for, at Beromun forbliver i den syge arm eller det syge ben. Det er vigtigt, at stoffet ikke kommer ud i andre dele af kroppen, da denne såkaldte *systemiske lækage* kan give alvorlige bivirkninger i kroppens organer.

Du skal være indlagt på hospitalet under IPL-behandlingen og i 7-10 dage efter. I den periode vil lægerne nøje overvåge dit blodtryk og kredsløb og holde øje med alle bivirkninger. Du skal muligvis tilbringe en kortere periode på intensivafdelingen, umiddelbart efter ILP.

En lidelse, der hedder ”kompartiment-syndrom” kan udvikle sig inden for de tre første dage efter indgift af Beromun. Symptomerne på muskelskade i det behandlede ben eller arm er smerter, hævelse samt neurologiske symptomer (nervesymptomer, f.eks. føleforstyrrelser, lammelser). Du skal straks give besked om disse symptomer til en læge.

Brug af anden medicin sammen med Beromun

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder især, hvis du tager medicin, der sænker blodtrykket.

Ved behandlingen med ILP vil du også få lægemidler, der virker på smerter, feber, blodtryk og blodets størkningsevne, og du vil komme i fuld bedøvelse.

Graviditet og amning

Du må ikke få Beromun, hvis du er gravid.

Du må ikke amme i mindst 7 dage efter behandling med Beromun.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ikke relevant.

Beromun indeholder natrium

Den rekonstituerede medicin indeholder op til 151,27 mg (6,58 mmol) natrium per anbefalet dosis. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Beholderen indeholder latexgummi

Denne lægemiddelbeholder indeholder naturgummi/latex. Kan medføre svære allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du bruge Beromun

Beromun vil blive indgivet ved hjælp af isoleret ekstremitetsperfusion (ILP) sammen med kræftmidlet melfalan. Dette vil foregå, mens du er under fuld bedøvelse (narkose).

Blodforsyningen fra og til den syge arm/det sygeben vil blive standset ved hjælp af en årepresse.

Blodet forsynes med ilt ved hjælp af hjerte/lungemaskine og pumpes ind i den syge arm/det syge ben via et kateter i hovedåren (arterien), mens blodet ledes ud via et andet kateter i hovedvenen. Beromun og derefter melfalan bliver sprøjtet ind i dette kredsløb. Den syge arm/det syge ben vil blive udsat for Beromun i 90 minutter i alt.

Den anbefalede Beromun-dosis afhænger af legemsdelen – den er sædvanligvis 3 mg, hvis det er armen, og 4 mg, hvis det er benet.

Beromun-pulver opløses før anvendelsen. Den færdige opløsning vil blive indgivet i en blodåre i den syge arm eller det syge ben ved hjælp af ILP-teknik over en periode på 30 minutter.

Herefter indgives også melfalan, og ILP-behandlingen vil fortsætte i yderligere 60 minutter.

Behandlingen afsluttes med, at arm eller ben skylles igennem for at fjerne rester af Beromun og melfalan i årenerne.

ILP-teknikken gør, at tumorcellerne i armen eller benet kan udsættes for en meget høj dosis Beromun og melfalan, hvilket øger deres anti-tumor-virkning, og det på en sådan måde, at stofferne ikke kommer ud i resten af kroppen, hvor de kunne forårsage alvorlige bivirkninger.

Sædvanligvis får man kun én behandling med ILP. Hvis du skal behandles mere end én gang, går der mindst 6 uger fra din første ILP-behandling.

Hvis du har brugt for meget Beromun

Da Beromun altid administreres af erfarne og kvalificerede hospitalslæger, er overdosering som følge af uheld uhyre sjælden. Skulle det imidlertid ske, vil lægen straks skylle årenerne i armen/benet igennem for at fjerne Beromun, og ILP vil blive bragt til ophør. Hvis der er nogen som helst risiko for alvorlige bivirkninger, vil din læge straks få dig overført til intensivafdelingen på hospitalet til overvågning og påbegyndelse af en passende behandling.

Hvis der sker en betydningsfuld systemisk lækage af Beromun

Hvis mere end 10 % af Beromun-dosis når ud i resten af kroppen (også kaldet systemisk lækage), tager lægen samme forholdsregler som ved overdosering.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne kan forårsages af Beromun, af melfalan, af ILP-teknikken eller en kombination af disse. Nogle af bivirkningerne kan være alvorlige, især hvis Beromun når ud i andre dele af kroppen (systemisk lækage). I ca. 2 % af tilfældene kan Beromun forårsage vævsskader i den syge arm eller ben, der er så alvorlige, at amputation bliver nødvendig. Hvis der er risiko for alvorlige bivirkninger, vil din læge omgående overføre dig til en intensivafdeling på hospitalet for at overvåge dig nøje og starte passende behandling.

Følgende bivirkninger blev observeret under behandlingen med denne medicin (grupperet efter hvor sandsynlige de er).

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- uregelmæssig hjerterytme (arytmi)
- kvalme, opkastning
- leverskade
- blærer på huden
- feber (normalt let til moderat), kulderystelser
- smerte i den berørte arm eller ben
- træthed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektioner
- lokale sårinfektioner
- nedsat antal hvide blodlegemer og blodplader
- overfølsomhedsreaktioner
- nerveskader
- bevidsthedssvækkelse
- hovedpine
- problemer med hjertet, hvilket kan give åndenød og hævede ankler
- blodprop i åre (arterie eller vene) på den berørte arm eller ben (trombose)

- lavt blodtryk, shock
- alvorlige åndedrætsproblemer
- forstoppelse, diarré
- hudnekrose (hudcellerne dør) i den berørte arm eller ben
- hævede ankler, fødder eller fingre på grund af væskeophobning i den berørte arm eller ben
- kompartmentsyndrom, en lidelse, der er karakteriseret ved smerter, hævelse og nervesymptomer, såvel som muskelskade i den berørte arm eller ben
- muskelsmerte
- protein i urinen
- nattesved
- vævsnekrose (vævscellerne dør) i den berørte arm eller ben, hvilket i alvorlige situationer kan føre til amputation

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- blodforgiftning (sepsis)
- væske i lungerne
- mavesmerter
- vævsirritation (inflammation) af maveslimhinden (gastrit)
- midlertidigt tab af finger- eller tånegle på den berørte arm eller ben
- nyresvigt
- blodtest kan vise ændringer i nyrefunktionen
- forsnævring eller lukning af arterier (blodårer, der transporterer blodet fra hjertet) i arme eller ben.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og på hætteglasset efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C -8 °C). Efter rekonstitution skal produktet bruges med det samme.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Beromun indeholder:

- Aktivt stof: tasonermin. Hvert hætteglas indeholder 1 mg tasonermin. Indholdet af et hætteglas med Beromun-pulver skal rekonstitueres med 5,3 ml steril 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske, opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer (hjælpesoffer): natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphat-dodecahydrat og human serumalbumin.

Udseende og pakningsstørrelser

Beromun er et hvidt til offwhite-farvet pulver, til brug i en infusionsopløsning (pulver til infusionsvæske). Det leveres i et hætteglas med gummiprop og forseglet med et aluminiums-flip-off-låg.

Hver pakning indeholder 4 hætteglas med pulver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luxembourg

Storhertugdømmet Luxembourg

Fremstiller

Eumetica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Belgien

Med hensyn til yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes man rette henvendelse til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Storhertugdømmet Luxembourg
Tel : +352 27403070

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Beromun på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.