

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beromun 1 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tasonermin* entsprechend $3,0-6,0 \times 10^7$ IE (Internationale Einheiten).

* Tumor-Nekrose-Faktor alfa-1a (TNF α -1a), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in *E. coli*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 20,12 mg (0,87 mmol) Natrium. Nach Rekonstitution mit isotonischer Natriumchloridlösung sind 37,82 mg (1,64 mmol) Natrium enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis grauweiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Beromun wird bei nichtresezierbaren Weichteilsarkomen der Extremitäten in Kombination mit Melphalan über eine isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP – isolated limb perfusion) angewendet bei Erwachsenen unter milder Hyperthermie

- zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors, um eine Amputation zu vermeiden bzw. zu verzögern,
- oder zur palliativen Behandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diese Behandlung kann nur in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung von Extremitätensarkomen haben und mit der ILP-Technik vertraut sind, wobei die Ausrüstung zur kontinuierlichen Überwachung einer Arzneimittel-Leckage in den Körperkreislauf und eine Intensivstation vorhanden sein müssen.

Dosierung

Beromun:

Obere Extremität: 3 mg Gesamtdosis zur ILP

Untere Extremität: 4 mg Gesamtdosis zur ILP

Melphalan:

Die Melphalan-Dosis wird nach der Liter-Volumen-Methode von 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.) berechnet. Die Maximaldosis beträgt 150 mg.

13 mg/l perfundiertes Volumen der oberen Extremität

10 mg/l perfundiertes Volumen der unteren Extremität

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Beromun bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels
Bei der Rekonstitution und Handhabung von Beromun wird das Tragen von Handschuhen empfohlen. Gelangen Beromun-Trockenpulver oder rekonstituierte Lösung auf die Haut oder die Schleimhäute, müssen diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Beromun wird über eine ILP unter milder Hyperthermie angewendet. Der Perfusionskreislauf (Rollenpumpe, Oxygenator mit integriertem Reservoir, Wärmeaustauscher, Verbindungsschläuche) sollte vor dem operativen Eingriff vorbereitet und mit 700 bis 800 ml Perfusat bei einem Hämatokrit von 0,25 bis 0,30 eingestellt werden.

Die Katheter werden eingeführt, dabei ist das Perfusionsniveau so zu wählen, dass das betroffene Gewebe ausreichend durchströmt wird (mögliche Zugänge sind A. iliaca ext., A. femoralis, A. poplitea, A. axillaris und A. brachialis). Ein Wärmeverlust der Extremität nach außen kann durch Verwendung von Thermodecken verhindert werden. Die Temperatur der Extremität muss fortlaufend überwacht werden. Dies ist mit Thermistor-Sonden möglich, die in das Subkutangewebe und die Muskulatur eingeführt werden. Hände und Füße, sofern nicht betroffen, sollten durch Esmarch-(Expulsions-) Binden geschützt werden. Am proximalen Ende der Extremität wird ein Tourniquet angelegt.

Nach der Herstellung der Verbindung zwischen Extremität und isoliertem Kreislauf wird die Flussrate auf 35 bis 40 ml/Liter Extremitätenvolumen/Minute eingestellt und mit einem radioaktiv markierten Tracer die Leckage in den Körperkreislauf überwacht (siehe Abschnitt 4.4). Um sicherzustellen, dass die Leckage aus dem Perfusionskreislauf in den Körperkreislauf konstant bleibt (Radioaktivität im systemischen Kreislauf hat ein Plateau erreicht) und nicht auf über 10 % ansteigt, ist unter Umständen eine Korrektur der Flussrate und des Tourniquets erforderlich. Beromun darf nur angewendet werden, wenn die Leckage unter 10 % liegt.

Wenn die distal vom Tumor subkutan gemessene Temperatur des Gewebes der perfundierten Extremität > 38°C (jedoch nicht über 39°C) erreicht hat und der pH-Wert des Perfusats zwischen 7,2 und 7,35 liegt, wird Beromun als Bolus in den arteriellen Zugang des Kreislaufs injiziert. Nach 30-minütiger Perfusion mit Beromun allein wird Melphalan als Bolus in das Reservoir des Kreislaufs oder langsam in den arteriellen Zugang injiziert. Die Temperatur sollte anschließend an zwei verschiedenen Messstellen im Tumorbereich auf > 39°C (jedoch nicht über 40°C) erhöht werden. Die gemeinsame Verabreichung von Beromun und Melphalan sollte über 60 Minuten erfolgen. Die Gesamtdauer der Perfusion beläuft sich somit auf 90 Minuten.

Am Ende der Perfusion wird das Perfusat im Reservoir gesammelt, während dem Extremitätenkreislauf gleichzeitig Volumenersatzmittel zugeführt wird. Die Flussrate bleibt weiterhin bei 35 bis 40 ml/Liter Extremitätenvolumen/Minute. Die Auswaschphase wird erst beendet, wenn das Perfusat von der Farbe her klar pink, transparent ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eine operative Resektion des verbleibenden Resttumors sollte, wann immer möglich, durchgeführt werden. Bei Bedarf kann eine zweite ILP 6-8 Wochen nach der ersten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für eine ILP mit Beromun, geordnet nach den einzelnen Bestandteilen des Verfahrens:

Gegenanzeigen für Beromun:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Herz-Kreislaufkrankungen, wie Herzinsuffizienz (New York Heart Association Classification II, III oder IV), schwere Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten vor der Behandlung, Venenthrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, kürzlich überstandene Lungenembolie.

Schwere Lungenfunktionsstörungen.

Magengeschwür entweder aktiv oder in der jüngeren Anamnese.

Schwerer Aszites.

Schwerwiegende Veränderungen im Blutbild, wie Leukozytenzahl $< 2,5 \times 10^9/l$, Hämoglobin $< 9 \text{ g/dl}$, Thrombozytenzahl $< 60 \times 10^9/l$, erhöhte Blutungsneigung oder akute Gerinnungsstörungen.

Schwere Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatinin $> 150 \mu\text{mol/l}$ oder Creatinin-Clearance $< 50 \text{ ml/Minute}$, wie z. B. Nephrotisches Syndrom.

Schwere Leberfunktionsstörungen, wie $> 2x$ oberer Grenzwert für Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase oder alkalische Phosphatase; oder Bilirubinspiegel $> 1,25x$ oberer Normalgrenzwert.

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

Patienten mit Gegenanzeigen für Vasopressoren.

Patienten mit Gegenanzeigen für Antikoagulantien.

Gleichzeitige Behandlung mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Gegenanzeigen für Melphalan:

Siehe Fachinformation für Melphalan.

Gegenanzeigen für das ILP-Verfahren:

Schwerer Aszites.

Hochgradige Lymphödeme in der zu behandelnden Extremität.

Patienten mit Gegenanzeigen für Vasopressoren.

Patienten mit Gegenanzeigen für Antikoagulantien.

Patienten mit Gegenanzeigen für eine quantitative Leckkontrolle mit Radionukliden.

Patienten mit Gegenanzeigen für die Extremitätenhyperthermie.

Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass die Blutzufuhr zum distal vom Tumor gelegenen Teil der Extremität stark von Blutgefäßen abhängt, die mit dem Tumor in Verbindung stehen. Ein entsprechender Verdacht ist durch ein Angiogramm abzuklären.

Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die ILP sollte in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung von Extremitätensarkomen haben und mit der ILP-Technik vertraut sind, wobei die Ausstattung zur kontinuierlichen Überwachung der Arzneimittel-Leckage in den Körperkreislauf und eine Intensivstation vorhanden sein müssen. Beromun darf nicht systemisch verabreicht werden.

Vor einer ILP beachten Sie bitte auch die Fachinformation für Melphalan.

Die Einleitung einer Vollnarkose und die weitere mechanische Beatmung erfolgen nach den üblichen Verfahren. Die Aufrechterhaltung der statischen Narkosephase ist unbedingt notwendig, um größere Schwankungen des systemischen Blutdrucks zu verhindern, da dies einen Einfluss auf die Leckage zwischen Körperkreislauf und Perfusionskreislauf haben kann.

Während der ILP sind sowohl der zentral venöse als auch der arterielle Druck zu überwachen. Ferner müssen Blutdruck, Urinproduktion und EKG in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der ILP - falls erforderlich auch länger - routinemäßig überwacht werden. Zur Kontrolle des Pulmonalarteriendrucks und des pulmonalen Verschlussdrucks während der ILP und in der Nachbeobachtungszeit ist ein Swan-Ganz-Katheter einzusetzen.

Zur Prophylaxe und Behandlung von Fieber, Schüttelfrost und anderen grippeähnlichen Begleitsymptomen der Beromun-Behandlung können vor der ILP Paracetamol (oral oder als Zäpfchen) oder ein anderes Analgetikum/Antipyretikum verabreicht werden.

Zur Schockprophylaxe sollten die Patienten unmittelbar vor sowie während und nach der Perfusion maximal hydriert sein, sodass optimale hämodynamische Bedingungen herrschen und eine hohe Urinausscheidung, besonders nach der Perfusion, sichergestellt ist, um eine rasche Clearance des noch vorhandenen Beromun zu ermöglichen. Für den Fall eines signifikanten Blutdruckabfalls sollten weitere Plasmaexpander (kristalloide oder kolloidale Lösungen) bereitstehen. Kolloidale Lösungen und Hydroxyethylstärke sind bevorzugt zu verwenden, da ein Austreten aus dem Gefäßsystem bei diesen Lösungen wenig wahrscheinlich ist. Bei Bedarf kann zusätzlich ein Kreislaufmittel wie Dopamin während der ILP und in der postoperativen Phase verabreicht werden. Tritt vor Ende der ILP ein schwerer Schock auf, ist die Extremitäten-Perfusion abzubrechen und entsprechende therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Um das Risiko eines Perfusat-Übertritts in den Körperkreislauf auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Perfusionsflussrate nicht mehr als 40 ml/l Extremitätenvolumen / Minute betragen. Die Leckage wird mit Hilfe von radioaktiv markiertem Albumin oder radioaktiv markierten Erythrozyten gemessen, die in das Perfusionssystem injiziert werden. Der Radioaktivitätsübertritt in den Körperkreislauf wird mit geeigneten Mitteln kontinuierlich überwacht. Um sicherzustellen, dass die Leckage aus dem Perfusionskreislauf in den systemischen Kreislauf stabil ist (Radioaktivität im

systemischen Kreislauf hat ein Plateau erreicht) und nicht auf über 10 % ansteigt, ist unter Umständen eine Korrektur der Flussrate und des Tourniquets erforderlich. Die Perfusion muss abgebrochen werden, wenn die kumulative Leckage in den Körperkreislauf > 10 % erreicht. In diesen Fällen sollte ein Standard-Auswaschverfahren mit mindestens 2 Litern einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 oder entsprechenden Volumenersatzmitteln erfolgen.

Im Anschluss an die ILP muss immer ein Standard-Auswaschverfahren unter Verwendung von einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 oder entsprechenden Volumenersatzmitteln durchgeführt werden. Nach einer Perfusion der unteren Extremität ist mit 3 bis 6 Litern, nach einer Perfusion der oberen Extremität mit 1 bis 2 Litern zu spülen. Bei Perfusionszugang im Bereich der Fossa poplitea oder der A. brachialis kann bereits 1 Liter Volumenersatzmittel ausreichend sein. Die Auswaschung ist solange fortzusetzen, bis venös klare Flüssigkeit (pink, transparent) austritt.

Es muss sichergestellt werden, dass die Zeitintervalle, in denen die Sauerstoffversorgung der Extremität unterbrochen wird, möglichst kurz sind (kumuliert maximal 20 Minuten).

Eine operative Resektion des verbleibenden Resttumors sollte, wann immer möglich, durchgeführt werden. Bei Bedarf kann eine zweite ILP 6-8 Wochen nach der ersten in Betracht gezogen werden.

Falls eine zweite ILP angezeigt ist, sollten die Ärzte die Übertrittsrate der ersten ILP berücksichtigen.

Die maximal tolerierte Dosis (MTD) von Tasonermin bei der ILP beträgt 4 mg, dies ist das 10fache der systemischen MTD. Daher muss nach größerer Leckage von Tasonermin in den Körperkreislauf mit schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Dosierungen von bis zu 6 mg anderer TNF α -Präparate wurden mittels ILP appliziert, jedoch wurde diese Dosis wegen der lokoregionalen Toxizität für nicht tolerierbar gehalten.

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline) ist zu vermeiden, da Tasonermin zu einer Verstärkung der kardiotoxischen Wirkungen führen kann, wie in 13-wöchigen präklinischen toxikologischen Studien beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem starken Blutdruckabfall führen können, ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Anzahl therapeutischer Maßnahmen werden routinemäßig während und unmittelbar nach der ILP angewandt. Hierzu gehören Standard-Anästhetika, Analgetika, Antipyretika, intravenös zu verabreichende Volumenersatzmittel, Antikoagulantien und Vasopressoren. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass eine dieser Substanzen den pharmakodynamischen Wirkungen von Tasonermin entgegenwirkt. Bisher wurden keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Beromun und anderen Arzneimitteln beobachtet; dennoch sollte mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beim Auftreten systemischer Unverträglichkeitssymptome, wie Fieber, Herzrhythmusstörungen, Schock/Hypotonie, Atemnotsyndrom (ARDS), sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten und der Patient muss unverzüglich zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden. Die Gabe von Volumenersatzmitteln und Vasopressoren wird empfohlen. Künstliche Beatmung ist bei der Entwicklung eines ARDS angezeigt. Nieren- und Leberfunktion sollten sorgfältig kontrolliert werden. Veränderungen des Blutbildes, insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, können auftreten.

Ein Kompartment-Syndrom, welches durch Schmerzen, Schwellungen und neurologische Symptome sowie durch Muskelschädigungen in der perfundierten Extremität charakterisiert ist, wurde nur in Einzelfällen nach Behandlung mit BEROMUN beobachtet. Daher sollten Patienten während der ersten drei Tage nach der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) überwacht werden. Im Falle der klinischen Diagnose eines Kompartment-Syndroms ist folgende Behandlung zu erwägen:

- Fasziotomie aller Muskelkompartimente in der betroffenen Extremität,
- Eine forcierte Diurese und eine Alkalisierung des Urins, wenn eine Muskelschädigung mit erhöhten Myoglobinwerten in Plasma und Urin auftritt.

Das rekonstituierte Arzneimittel enthält in der empfohlenen Dosis bis zu 151,27 mg (6,58 mmol) Natrium. Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Das Behältnis des Arzneimittels enthält Kautschuk. Dies kann schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Beromun wurde zusammen mit Interferon-gamma im ILP-Verfahren angewandt. Es konnte jedoch keine therapeutische Überlegenheit dieser Kombination nachgewiesen werden. Der Zusatz von Interferon-gamma zum Tasonermin-Perfusat scheint nicht zu einer signifikanten Zunahme der endogenen Produktion von Tasonermin oder anderen entzündlichen Zytokinen zu führen, wie bei Patienten mit schwerem Trauma gezeigt werden konnte. Die klinischen Daten sprechen jedoch dafür, dass die Gesamtinzidenz an Nebenwirkungen ansteigt, wenn Patienten gleichzeitig Tasonermin und Interferon-gamma erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline) ist zu vermeiden, da Tasonermin zu einer Verstärkung der kardiotoxischen Wirkungen führen kann, wie in 13-wöchigen präklinischen toxikologischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Anzahl therapeutischer Maßnahmen werden routinemäßig während und unmittelbar nach der ILP angewandt. Hierzu gehören Standard-Anästhetika, Analgetika, Antipyretika, intravenös zu verabreichende Volumenersatzmittel, Antikoagulantien und Vasopressoren. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass eine dieser Substanzen den pharmakodynamischen Wirkungen von Tasonermin entgegenwirkt. Bisher wurden keine Wechselwirkungen zwischen Beromun und anderen Arzneimitteln beobachtet; dennoch sollte mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem starken Blutdruckabfall führen können, ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich der Wechselwirkungen von Melphalan ist die Fachinformation für Melphalan zu beachten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tasonermin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale Entwicklung und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Beromun darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tasonermin über die Muttermilch sezerniert wird. Wegen des unbekanntem Risikos für den Säugling darf nach der ILP mit Beromun für 7 Tage nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Studien bezüglich eines möglichen Effekts dieses Arzneimittels auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen können durch Beromun, Melphalan oder die ILP und begleitende Maßnahmen sowie Kombinationen aus diesen Faktoren ausgelöst werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Arrhythmien, Schüttelfrost, Schmerzen, Wundinfektionen und Hautreaktionen. Die Nebenwirkungen treten entweder lokal an der mit ILP behandelten Extremität oder systemisch auf. Systemische Nebenwirkungen umfassen sowohl leichte Allgemeinreaktionen als auch toxische Effekte auf verschiedene Organsysteme.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden entsprechend folgenden Häufigkeiten eingestuft:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

häufig: Infektionen, Wundinfektionen

gelegentlich: Sepsis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen

Erkrankungen des Nervensystems

häufig: Nervenschädigungen, periphere Neurotoxizität, veränderter Bewusstseinszustand, Kopfschmerzen

Herzerkrankungen

sehr häufig: Herzrhythmusstörungen

häufig: Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

häufig: Venenthrombosen, arterielle Thrombosen, Schock, Hypotonie

gelegentlich: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

häufig: Atemnotsyndrom (ARDS)

gelegentlich: Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

häufig: Durchfall, Verstopfung

gelegentlich: Oberbauchschmerzen, erosive Gastritis

Leber- und Gallenerkrankungen

sehr häufig: Hepatotoxizität

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

sehr häufig: Hautreaktionen

häufig: Hautnekrosen, periphere Ödeme

gelegentlich: Onychomadese (Ablösung der Nagelplatte)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

häufig: Kompartment-Syndrom, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

häufig: Proteinurie

gelegentlich: akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

sehr häufig: Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Abgeschlagenheit

häufig: nächtliches Schwitzen

Untersuchungen

gelegentlich: Anstieg des Serumkreatinins

Chirurgische und medizinische Eingriffe

häufig: schwerwiegende, amputationspflichtige Nekrose der Extremität

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nekrosen der Extremitäten und Kompartment-Syndrom können eine Amputation erforderlich machen.

Eine spät auftretende periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Gliedmaßen wurde von Patienten mehrere Jahre nach der ILP berichtet. Dies betraf vorwiegend Patienten mit bekannten kardiologischen Risikofaktoren oder Patienten, die eine zusätzliche Strahlentherapie der betroffenen Gliedmaßen erhalten haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung, muss die ILP sofort abgebrochen und die Extremität mit mindestens 2 Litern einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 bzw. entsprechendem Volumenersatzmittel (siehe auch Abschnitt 4.4) durchspült werden.

Beim Auftreten systemischer Unverträglichkeitssymptome, wie Fieber, Herzrhythmusstörungen, Schock/Hypotonie, Atemnotsyndrom (ARDS), sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten und der Patient muss unverzüglich zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden. Die Gabe von Volumenersatzmitteln und Vasopressoren wird empfohlen. Künstliche Beatmung ist bei der Entwicklung eines ARDS angezeigt. Nieren- und Leberfunktion sollten sorgfältig kontrolliert werden. Veränderungen des Blutbildes, insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen können auftreten.

Ein spezifisches Gegenmittel zu Tasonermin ist derzeit nicht verfügbar. Eine Behandlung mit Anti-TNF α -Antikörpern ist nicht zu empfehlen.

Einzelheiten hinsichtlich einer Melphalan-Überdosierung finden sich in der Fachinformation für Melphalan.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX11

Wirkmechanismus

Die *in vivo* Anti-Tumorwirksamkeit beruht wahrscheinlich auf direkten und indirekten Mechanismen:

Direkte Hemmung der Tumorzellproliferation: Tasonermin wirkt *in vitro* gegenüber einer Reihe von Tumorzelllinien unterschiedlicher Histogenese zytotoxisch bzw. zytostatisch.

Direkte Wirkung auf das Tumorgefäßsystem: Tasonermin wirkt auf zelluläre Strukturen und verringert die Proliferation endothelialer Zellen. Es verändert die Ausbildung spezifischer Zelloberflächen- und Sekretionsproteine (einschließlich der Adhäsionsmoleküle und der Proteine, die die Koagulation, Interleukine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren beeinflussen). Diese Veränderungen wiederum leiten einen prokoagulanten Zustand ein, der zu mikrovaskulären Thrombosen führt. Außerdem wird die Adhäsion von Leukozyten an das vasale Endothel und die Migration von Leukozyten aus den Blutgefäßen begünstigt. Dies führt zu einer Infiltration des Tumors mit Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten. Die Ursache für die unterschiedliche Beeinflussbarkeit des Tumorgefäßsystems (hohe) und des normalen Gefäßsystems (niedrige) ist bisher nicht bekannt.

Indirekte und direkte Immunmodulation: Tasonermin hat auf zelluläre Komponenten des Immunsystems eine ausgeprägte Wirkung. Die Proliferation aktivierter B- und T-Lymphozyten, die Entwicklung zytotoxischer T-Zellen und Immunoglobulin-sezierender B-Zellen wird begünstigt, Monozyten/Makrophagen werden zur Elimination von Tumorzellen aktiviert, Granulozyten werden zur verstärkten Phagozytose, zur Bildung von Sauerstoffradikalen und zur Degranulation sowie zur Adhäsion an das Endothel angeregt. Zusätzlich zu diesen direkten Effekten beeinflusst Tasonermin die Immunantwort durch die Induktion einer verstärkten Produktion von Zytokinen und niedermolekularen Mediatoren (Prostaglandine, Plättchen-aktivierender Faktor). Es gibt Hinweise darauf, dass diese immunmodulatorischen Aktivitäten für die Anti-Tumorwirksamkeit von Bedeutung sind; so ist die Anti-Tumorwirksamkeit von Tasonermin in immundefekten Tieren wesentlich geringer als in immunkompetenten Tieren. Ferner kann es bei Tieren, die inokulierte Tumoren nach Tasonermin-Behandlung abstoßen, zur Ausbildung einer spezifischen Immunität gegenüber diesen Tumorzelltypen kommen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tasonermin hat sich im klassischen Tumor-Nekrose-Faktor-Test als aktiv erwiesen. Es führte nach lokaler bzw. systemischer Injektion zur hämorrhagischen Nekrose von Tumorknötchen in syngenetischen und xenogenetischen (humanen) Tumortestsystemen in der Maus. Die systemische Anwendung von Tasonermin ist durch seine toxische Wirkung begrenzt. Die in präklinischen Studien

ermittelte wirksame Anti-Tumor-Dosis ist wesentlich höher als die am Menschen beobachtete maximal tolerierte Dosis.

Klinische Wirksamkeit

Eine lokoregionale Anwendung von Beromun zusammen mit Melphalan als ILP zeigte sich äußerst wirksam für die lokale Kontrolle inoperabler Weichteilsarkome der Extremitäten. Die Anwendung ist jedoch eine spezifisch lokoregionale Anwendung und es ist nicht zu erwarten, dass sie die Überlebensrate beeinflusst. Eine matched-pair Analyse der Überlebensrate von Patienten, die mit Beromun und Melphalan ILP behandelt wurden, zeigte im Vergleich zu einer historischen Kontrolle keinen Unterschied ($p = 0,5$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Systemische Pharmakokinetik

Zur Pharmakokinetik von Tasonermin im Körperkreislauf liegen nur wenige Daten vor. Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit wie eine Abnahme der Clearance und eine Zunahme der Halbwertszeit bei steigenden Dosen wurden beobachtet. Die terminale Halbwertszeit der maximal tolerierten intravenösen Dosis ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) beträgt 15-30 Minuten.

Pharmakokinetik bei ILP

Die ILP ermöglicht die Anwendung von hohen und gleich bleibenden Tasonermin-Konzentrationen in der Extremität. Aus den bei 51 ILP-Patienten gewonnenen Daten geht hervor, dass die maximalen Tasonermin-Konzentrationen im Perfusionskreislauf 30 Minuten nach Beginn der ILP erreicht werden und zwischen 3000 und 4000 ng/ml liegen. Bei einer Leckage von maximal 2 % (38 von 51 Patienten) wurden die Tasonermin-Spitzenkonzentrationen im Körperkreislauf 5 Minuten nach Beginn der ILP erreicht. Sie lagen um ungefähr das 200fache unter den im Perfusionskreislauf gemessenen Konzentrationen. Bei einer Leckage von mehr als 2 % Tasonermin (13 von 51 Patienten) waren die Spitzenkonzentrationen von Tasonermin im Körperkreislauf immer noch mindestens 10mal niedriger als im Perfusionskreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Tasonermin wurde in präklinischen Prüfungen an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen untersucht. Die wichtigsten Nebenwirkungen bei wiederholter Tasonermin-Gabe waren hämatologische Veränderungen und Kreislaufreaktionen, Unwohlsein und Gewichtszunahme sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Die hämatologischen Veränderungen äußerten sich als Anämie, Hämatokritanstieg und je nach Tierart und Behandlungsdauer als Anstieg oder Abfall der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. An Kreislaufreaktionen wurden Blutdruckabfall und in einigen Studien ein Anstieg der Herzfrequenz sowie eine Abnahme der Kontraktilität beobachtet. Die Synthesekapazität der Leber war erniedrigt, was sich durch einen Anstieg der Leberenzyme äußerte. Nierenfunktionsstörungen umfassten eine vermehrte Wasser- und Natriumausscheidung sowie einen Harnstoff- und Kreatininanstieg. Eine Dosis, bei der keine toxische Wirkung beobachtet wurde, konnte in den präklinischen Prüfungen nicht ermittelt werden, außer bei einer siebentägigen Applikation von $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ am Affen. Die bei der niedrigsten Dosis in der 13-Wochen-Studie beobachteten Veränderungen lassen sich als minimal und voll reversibel einstufen.

Bei Mäusen kommt es bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht zu einem Übertritt wesentlicher Mengen an Tasonermin in das Gehirn. Bei Rhesus-Affen ergab eine Ganzkörperszintigraphie nach der Verabreichung von radiomarkiertem Tasonermin kein spezifisches Verteilungsmuster. Tasonermin kann die Plazentaschranke nicht passieren und tritt auch nicht in nekrotische Tumoren über. Beim Rhesus-Affen wurde in pharmakokinetischen Studien nach intravenöser Injektion von Tasonermin eine unspezifische, nicht sättigbare Ausscheidung durch glomeruläre Filtration in der Niere nachgewiesen. Die Existenz eines zweiten, spezifischen und sättigbaren Ausscheidungsmechanismus über Tasonermin-Rezeptoren ist anzunehmen.

Hinweise auf eine mutagene Wirkung gab es weder *in vivo* noch *in vitro*. Fortpflanzungs- oder Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da Beromun im klinischen Gebrauch als ILP zur Behandlung des Weichteilsarkoms vorgesehen ist und solche Untersuchungen somit nicht angezeigt sind.

Zur Absicherung der vorgesehenen klinischen Anwendung von Beromun wurden ILP-Versuche an Hinterbeinen von gesunden Ratten mit verschiedenen Dosen der gleichen Tasonermin-Konzentration durchgeführt, wie sie der klinischen Situation beim Menschen entsprechen. Abgesehen von einer leichten Erhöhung des ischämischen Effekts bei höheren Dosen, zeigten die histologischen Standarduntersuchungen von Haut, Muskel, Knochen, Nerven und Blutgefäßen keine unterschiedlichen Befunde bei Tasonermin-behandelten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe. Es wurden keine Spätfolgen nach ILP-Behandlung von Tieren mit Tasonermin beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Humanes Serumalbumin

6.2 Inkompatibilitäten

Bei der ILP sind keine Inkompatibilitäten mit anderen Bestandteilen des Perfusats, mit den Bedingungen der Hyperthermie oder mit dem Membranoxygenator und den Silikonschläuchen bekannt geworden. Perfusatproben mehrerer isolierter Extremitäten-Perfusionen zeigten Plateauspiegel von Tasonermin (gemäß ELISA-Messungen) bis zu 100 Minuten nach Perfusionsbeginn ohne Anzeichen eines Abklingens der Tasonermin-Konzentration, die auf einen Abbau von Tasonermin zurückzuführen wären.

Beachten Sie die Angaben zu Inkompatibilitäten von Melphalan in der Fachinformation für Melphalan.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Anbruch-Stabilität wurde bei 25°C für maximal 48 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das rekonstituierte Arzneimittel sofort angewendet werden. Ist dies nicht der Fall, so liegen Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Die gebrauchsfertige Lösung darf bei 2 bis 8°C und nicht länger als 24 Stunden gelagert werden, es sei denn, sie wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit Pulver

Durchstechflaschen aus Typ I Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und mit Flip-off-Kappen aus Aluminium.

Jede Packung enthält 4 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

Der Inhalt einer Durchstechflasche mit Beromun-Pulver muss mit 5,3 ml steriler 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert werden. Eine homogene Lösung wird durch leichtes Schwenken erreicht. Die gebrauchsfertige Lösung muss vor ihrer Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Die Lösung ist klar bis hellgelb. Die Formulierung enthält kein Konservierungsmittel und ist ausschließlich zur einmaligen Verwendung bestimmt (siehe Abschnitt 6.3). Hinweise für die Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Großherzogtum Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/097/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Kopenhagen
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beromun 1 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Tasonermin

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tasonermin entsprechend $3,0-6,0 \times 10^7$ IE.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat,
Serumalbumin vom Menschen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur Verabreichung per ILP.
Intraarterielle Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach Rekonstitution zum sofortigen Gebrauch bestimmt.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Großherzogtum Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/097/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BESCHRIFTUNG DER BEROMUN-DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Beromun 1 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Tasonermin
Intraarterielle Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
(ILP)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Beromun 1 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Tasonermin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Beromun und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Beromun beachten?
3. Wie ist Beromun anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Beromun aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Beromun und wofür wird es angewendet?

Beromun enthält den Wirkstoff Tasonermin (Tumor-Nekrose-Faktor alfa-1a), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie. Es gehört zur Gruppe der Immunstimulantien, die dem Immunsystem Ihres Körpers helfen Krebszellen zu bekämpfen.

Beromun wird zusammen mit Melphalan-enthaltenden Arzneimitteln für die Behandlung von Weichteilsarkomen der Arme und Beine angewendet. Durch Reduktion der Größe des Tumors zielt die Behandlung darauf ab, die operative Entfernung des Tumors zu erleichtern oder eine schwere Schädigung des umgebenden gesunden Gewebes zu verhüten, und dadurch die Notwendigkeit einer Arm- oder Bein-Amputation hinauszuschieben oder zu vermeiden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Beromun beachten?

Beromun darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tasonermin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie erhebliche Herzprobleme haben
- wenn Sie an einer schweren Lungenerkrankung leiden
- wenn Sie ein Magengeschwür haben oder kürzlich hatten
- wenn Sie eine zu geringe Anzahl an Blutzellen oder Blutungsprobleme haben
- wenn Sie an einer mäßigen bis schweren Leber- oder Nierenerkrankung leiden
- wenn Sie keine Vasopressoren (Arzneimittel, die niedrigen Blutdruck erhöhen), Antikoagulanzen (Arzneimittel, die die Blutgerinnung verhindern) oder radioaktive Tracersubstanzen anwenden können
- wenn Sie gleichzeitig herzscheidende Arzneimittel anwenden
- wenn Ihr Blut erhöhte Kalziumwerte aufweist
- wenn Sie bestimmte Infektionen haben, die nicht auf spezifische Behandlung (Antibiotika) ansprechen
- wenn Ihr betroffener Arm oder Ihr betroffenes Bein stark durch Flüssigkeitsstau geschwollen ist oder ein starker Flüssigkeitsstau in der Bauchhöhle vorliegt

- wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen
- wenn Sie stillen; Sie dürfen mindestens sieben Tage nach der Beromun-Behandlung nicht stillen

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Beromun wird von einem Arzt verabreicht, der mit isolierten Extremitäten- (Gliedermaßen-) Perfusion (englisch: isolated limb perfusion = ILP) vertraut ist. Mit dieser Technik wird erreicht, dass Beromun im betroffenen Arm oder Bein verbleibt. Es ist wichtig, dass Beromun andere Regionen des Körpers nicht erreicht, da diese so genannte *systemische Leckage* schwerwiegende Nebenwirkungen auf die wichtigsten Organe des Körpers haben kann.

Während der ILP und die sieben bis zehn Tage danach werden Sie sich im Krankenhaus aufhalten, Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihren Kreislauf und das Auftreten etwaiger Nebenwirkungen sorgfältig überwachen. Es kann erforderlich sein, dass Sie sich direkt nach der ILP für kurze Zeit auf einer Intensivstation aufhalten müssen.

Innerhalb der ersten drei Tage nach Verabreichung von Beromun kann sich ein Krankheitsbild mit dem Namen „Kompartiment-Syndrom“ entwickeln. Anzeichen einer Muskelschädigung am Arm oder Bein beinhalten Schmerzen, Schwellung sowie neurologische Anzeichen (z. B. Missempfindungen, Lähmungserscheinungen), welche alle unverzüglich dem betreuenden Arzt mitgeteilt werden sollten.

Anwendung von Beromun zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben, oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden. Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie Blutdruck-senkende Medikamente (zur Behandlung von Bluthochdruck) anwenden.

Für die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP) werden Sie auch andere Arzneimittel zur Kontrolle von Schmerzen, Fieber, Blutdruck und Blutgerinnung sowie eine Vollnarkose erhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Beromun nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind. Sie dürfen Ihr Kind mindestens sieben Tage nach Behandlung mit Beromun nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

Beromun enthält Natrium

Das rekonstituierte Arzneimittel enthält bis zu 151,27 mg (6,58 mmol) Natrium. Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Das Behältnis enthält Kautschuk

Das Behältnis des Arzneimittels enthält Kautschuk. Dies kann schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen.

3. Wie ist Beromun anzuwenden?

Beromun wird zusammen mit dem Anti-Tumor-Wirkstoff Melphalan über die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP) verabreicht. Sie werden dabei nicht bei Bewusstsein sein, denn dieser Vorgang findet unter Vollnarkose statt.

Blutzufluss und -abfluss Ihres betroffenen Armes oder Beines werden durch Anlegen eines Stauschlauches unterbunden. Blut, welches von einer Herz-Lungen-Maschine mit Sauerstoff versorgt wird, wird über einen Katheter in der Hauptschlagader in Ihren betroffenen Arm oder Ihr betroffenes Bein gepumpt, während ein anderer Katheter das Blut aus der Hauptvene Ihres Armes oder Beines

ableitet. Beromun und anschließend Melphalan werden in das ILP-System gegeben. Die Beromun-Einwirkung an Ihrer erkrankten Extremität beträgt insgesamt 90 Minuten.

Die empfohlene Dosis von Beromun hängt von der betroffenen Extremität ab, gewöhnlich sind es 3 mg für den Arm und 4 mg für das Bein. Das Beromun-Pulver muss vor der Anwendung gelöst werden. Die resultierende Lösung wird über eine Dauer von 30 Minuten in eine Arterie Ihres betroffenen Arms oder Beins verabreicht und zwar über die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP). Danach wird Melphalan hinzugefügt und die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP) über weitere 60 Minuten fortgesetzt. Am Ende wird Ihre Extremität ausgewaschen, um den Rest von Beromun und Melphalan zu entfernen.

Die isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP) ermöglicht, dass die Tumorzellen in Ihrer Extremität einer sehr hohen Beromun- und Melphalan-Dosis ausgesetzt werden können, wodurch die Anti-Tumor-Wirkung verbessert wird, ohne dass der übrige Körper erreicht wird, wo Beromun und Melphalan schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen könnten.

Im Allgemeinen erhalten Sie keine zweite ILP mit Beromun. Wenn Sie eine zweite ILP mit Beromun erhalten, wird diese Behandlung frühestens sechs Wochen nach Ihrer ersten ILP stattfinden

Wenn Sie eine größere Menge von Beromun angewendet haben, als Sie sollten

Beromun wird von besonders ausgebildeten, erfahrenen Krankenhausärzten angewendet. Eine versehentliche Überdosierung ist daher äußerst unwahrscheinlich. Sollte dieser Fall dennoch eintreten, wird Ihr behandelnder Arzt unverzüglich Ihre behandelte Extremität ausspülen, um Beromun zu entfernen, und die ILP wird abgebrochen. Wenn ein Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht, wird Ihr Arzt Sie unverzüglich auf eine Intensivstation verlegen, wo Sie engmaschig überwacht werden und eine adäquate Behandlung eingeleitet wird.

Im Falle einer signifikanten systemischen Leckage von Beromun

Sollten mehr als 10 % Beromun in Ihren Körperkreislauf übertreten (Leckage), so werden die gleichen Maßnahmen vom Arzt durchgeführt, wie sie für die Überdosierung beschrieben sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen können durch Beromun, Melphalan, die ILP-Technik oder eine Kombination dieser Faktoren verursacht sein. Manche dieser Nebenwirkungen können schwerwiegend sein, insbesondere, wenn Beromun in andere Regionen Ihres Körpers gelangt (systemische Leckage). In etwa 2 % der Fälle kann Beromun in Ihrem behandelten Arm oder Bein zu so schweren Gewebeschädigungen führen, dass eine Amputation erforderlich ist. Falls das Risiko auf schwerwiegende Nebenwirkungen besteht, wird Ihr Arzt Sie unverzüglich auf eine Intensivstation verlegen, um Sie engmaschig zu überwachen und adäquat zu behandeln.

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet (aufgeführt entsprechend der Häufigkeit, mit der sie auftreten können).

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien)
- allgemeines Krankheitsgefühl, Erbrechen
- Leberschädigung
- Blasenbildung der Haut
- Fieber (gewöhnlich leicht bis mäßig), Schüttelfrost

- Schmerzen in dem betroffenen Arm oder Bein
- Müdigkeit (Abgeschlagenheit)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektionen
- lokale Wundinfektionen
- erniedrigte Werte bei bestimmten weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen)
- Nervenschäden
- vermindertes Bewusstsein
- Kopfschmerzen
- Herzprobleme, die Kurzatmigkeit oder Knöchelödeme verursachen können
- Blutgerinnsel in Arterien oder Venen des betroffenen Armes oder Beines (Thrombose)
- niedriger Blutdruck, Schock
- schwere Atembeschwerden
- Verstopfung, Durchfall
- Absterben (Nekrose) von Hautzellen des betroffenen Armes oder Beines
- Schwellung der Knöchel, Füße oder Finger durch Flüssigkeitsansammlung im betroffenen Arm oder Bein
- „Kompartiment-Syndrom“, charakterisiert durch Schmerzen, Schwellungen und neurologische Anzeichen sowie Muskelschädigung in dem betroffenen Arm oder Bein
- Muskelschmerz
- Eiweiß im Urin
- nächtliches Schwitzen
- Absterben (Nekrose) von Gewebe des betroffenen Armes oder Beines, das aufgrund des Schweregrades eine Amputation erforderlich macht

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Blutvergiftung (Sepsis)
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge
- Magenschmerzen
- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- vorübergehender Verlust der Finger- oder Zehennägel des betroffenen Armes oder Beines
- Nierenversagen
- Blutwerte, die auf eine veränderte Nierenfunktion hinweisen
- Verengungen oder Verschluss von Gefäßen der Gliedmaßen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Beromun aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nach Rekonstitution sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Beromun enthält

- Der Wirkstoff ist: Tasonermin. Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tasonermin. Der Inhalt einer Durchstechflasche mit Beromun-Pulver muss mit 5,3 ml steriler 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung rekonstituiert werden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat und Serumalbumin vom Menschen.

Wie Beromun aussieht und Inhalt der Packung

Beromun ist ein weißes bis grauweißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und wird in Durchstechflaschen aus Glas mit Gummistopfen und mit Flip-off-Kappen aus Aluminium geliefert. Jede Packung enthält 4 Durchstechflaschen mit Pulver.

Pharmazeutischer Unternehmer

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Großherzogtum Luxemburg

Hersteller

Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgien

Setzen Sie sich bezüglich jeglicher Informationen über dieses Medikament bitte mit dem Zulassungsinhaber in Verbindung:

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.