

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beromun 1 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 mg tasonermin*, tilsvarende $3,0-6,0 \times 10^7$ IE (internasjonale enheter).

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 20,12 mg (0,87 mmol) natrium. Etter rekonstituering i 0,9 % fysiologisk natriumkloridoppløsning er mengden 37,82 mg (1,64 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt til off-white.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Beromun er indisert til voksne, som tillegg til kirurgi for påfølgende fjerning av tumor for å forhindre eller forsinke amputasjon, eller palliativt ved bløddelssarkomer i ekstremitetene som ikke lar seg fjerne kirurgisk. Brukes i kombinasjon med melfalan via mild hypertermisk isolert ekstremitetsperfusjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Denne behandlingen må utføres i spesialavdelinger av kirurgiske team med erfaring i å behandle sarkomer i ekstremiteter og ILP-prosedyre, med en intensivavdeling i beredskap, og med mulighet for kontinuerlig monitorering av legemiddellekkasje til den systemiske sirkulasjonen.

Dosering

Beromun:

Øvre ekstremitet: Totaldose 3 mg ved ILP

Nedre ekstremitet: Totaldose 4 mg ved ILP

Melfalan:

Melfalandomen bør beregnes etter liter-volummetoden til 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.), til en maksimal dose på 150 mg.

13 mg/liter perfundert øvre ekstremitetsvolum

10 mg/liter perfundert nedre ekstremitetsvolum

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Beromun hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet:

Når man tilbereder og bruker Beromun-oppløsning anbefales det å bruke hansker. Hvis Beromun frysetørret pulver eller rekonstituert oppløsning kommer i kontakt med hud eller slimhinner skal det vaskes grundig med vann

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Beromun bør administreres med mild hypertermisk ILP. Perfusjonskretsløpet (rullepumpe, oksygenmaske med integrert reservoar, varmeveksler, tilsluttende slangesystem) bør være klargjort før inngrepet og være innstilt med 700 til 800 ml perfusat, med en hematokrit på 0,25 til 0,30.

Perfusjonsnivå bør velges slik at det tilstrekkelig dekker berørt vev (vena iliaca externa, femoralis, femoropopliteal, poplitea, axilaris og brachialis kan brukes som inngangsporter) og innførte katetere. Ytre varmetap fra ekstremitetene bør forhindres ved hjelp av varmeteppe og kontinuerlig monitorering av temperaturen i ekstremitetene ved hjelp av temperaturfølere satt inn i subkutant vev og muskulatur. Hvis hender og føtter ikke er affisert bør de beskyttes med "Esmarch (expulsion) bandasjer". En årepresse bør bindes proksimalt på ekstremiteten.

Etter at ekstremiteten er forbundet med det isolerte kretsløpet, bør gjennomstrømningshastigheten justeres til 35 til 40 ml/liter ekstremitetsvolum/minutt og lekkasje fra ekstremiteten til systemisk sirkulasjon må sjekkes med en radioaktiv sporingsteknikk (se pkt 4.4). Justering av gjennomstrømningshastigheten og årepresse kan være nødvendig for å sikre at lekkasjen fra perfusjonskretsløpet til den systemiske sirkulasjon er stabil (systemisk nivå av radioaktivitet har nådd et platå) og ikke overstiger 10 %. Beromun skal kun administreres dersom lekkasjen er mindre enn 10 %.

Når temperaturen i distalt subkutant vev når >38 °C (men ikke over 39 °C) og pH i perfusatet er mellom 7,2 og 7,35, skal Beromun injiseres som en bolus i kretsløpets arterielle del. Etter 30 minutters perfusjon med Beromun alene, skal melfalan tilføres som en bolus i kretsløpets reservoar, eller langsomt i kretsløpets arterielle del. Temperaturen bør da økes til >39 °C (men ikke over 40 °C) på to ulike målesteder i tumorområdet. Varigheten av perfusjonen inklusive tilførsel av melfalan bør være 60 minutter. Den totale perfusjonstiden vil dermed være 90 minutter.

På slutten av perfusjonen skal perfusatet samles i reservoaret mens skyllevæske tilsettes kretsløpet og sirkuleres med samme kretsløpshastighet på 35 til 40 ml/liter ekstremitetsvolum/minutt. Utvasking bør fortsettes til fargen på perfusatet er klart rosa, transparent (se pkt 4.4).

Kirurgisk fjerning av tumorresten bør gjennomføres når det er mulig. Om nødvendig kan en ytterligere ILP vurderes 6-8 uker etter den første ILP (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner overfor Beromun ILP angis etter prosedyrens faser:

Kontraindikasjoner i forbindelse med Beromun:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Signifikant kardiovaskulær sykdom, slik som hjertesvikt (New York Heart Association Klasse II, III eller IV), alvorlig angina pectoris, hjertearytmier, hjerteinfarkt innenfor en 3 måneders periode før behandlingen, venetrombose, okklusiv perifer arteriesykdom, nylig lungeemboli.

Alvorlig lungesvikt.

Nylig tilfelle med, eller aktivt magesår.

Alvorlig ascites.

Signifikant hematologisk dysfunksjon, for eksempel leukocytter $<2,5 \times 10^9$ /liter, hemoglobin <9 g/dl, blodplater $<60 \times 10^9$ /liter, hemoragisk diatese eller aktiv blødningsforstyrrelse.

Signifikant nyresvikt, for eksempel nefrotisk syndrom, serum kreatinin >150 $\mu\text{mol/l}$, eller kreatininclearance <50 ml/minutt.

Signifikant leversvikt, for eksempel >2 x øvre grense av normalverdier for aspartat aminotransferase, alanin aminotransferase eller alkaliske fosfataser; eller bilirubinnivåer $>1,25$ x øvre grense av normalt.

Hyperkalsemi >12 mg/dl (2,99 mmol/l).

Pasienter med kontraindikasjoner overfor karkontraherende midler.

Pasienter med kontraindikasjoner overfor antikoagulantia.

Samtidig behandling med kardiotoxiske midler (for eksempel antrasykliner).

Graviditet og amming (se pkt 4.6).

Kontraindikasjoner overfor melfalan:

Se preparatomtalen for melfalan.

Kontraindikasjoner overfor ILP prosedyren:

Alvorlig ascites.

Alvorlig lymfødem i ekstremiteten.

Pasienter med kontraindikasjoner overfor karkontraherende midler.

Pasienter med kontraindikasjoner overfor antikoagulantia.

Pasienter med kontraindikasjoner overfor radioaktiv sporingsmonitorering.

Pasienter med kontraindikasjoner overfor hypertermi i ekstremiteten.

Pasienter hvor blodforsyningen til ekstremiteten distalt for tumoren er mistenkt for i høy grad å være avhengig av tumorassosierte blodårer. Dette kan avklares ved hjelp av et arteriogram.

Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

ILP må utføres i spesialavdelinger av kirurgiske team med erfaring i å behandle sarkomer i ekstremiteter og ILP-prosedyre, med en intensivavdeling i beredskap, og med mulighet for kontinuerlig monitorering av legemiddellekkasje til den systemiske sirkulasjonen. Beromun må ikke administreres systemisk.

Se preparatomtalen for melfalan før oppstart av ILP-prosedyren.

Induksjon av generell anestesi og påfølgende mekanisk ventilering skal foretas i henhold til standard metoder. Det er viktig å opprettholde konstant anestesi for å unngå store fluktuasjoner i systemisk blodtrykk som kan påvirke lekkasjen mellom systemisk sirkulasjon og perfusjonskretsløpet.

Under ILP anbefales det sterkt å monitorere sentralt venøst trykk og arterielt trykk. Videre bør blodtrykk, diurese og elektrokardiogram monitoreres rutinemessig de første 24 til 48 timene etter ILP, eller lenger hvis nødvendig. Et Swan-Ganz-kateter kan vurderes for monitorering av lungearterietrykk og innkilingsstrykk under ILP og i den postoperative perioden.

Profylakse og behandling av feber, frysninger og andre influensalignende symptomer assosiert med administrasjon av Beromun kan oppnås med administrasjon av paracetamol (oralt eller som stikkpille) eller et alternativt analgetikum/antipyretikum før ILP-proseduren.

For å forhindre sjokk, bør pasientene alltid være maksimalt hydrert før, under og etter perfusjonsprosedyren. Dette for å sikre optimale hemodynamiske forhold og høy diurese, særlig etter perfusjonen, for å oppnå rask utvasking av eventuelle rester av tasonermin. Ytterligere gjenopplivningsvæsker (krystalloide og kolloide oppløsninger) bør være tilgjengelige for volumekspansjon i tilfelle betydelig blodtrykksfall. Kolloider og hydroksyetylstivelsesvæsker foretrekkes, siden de i minst grad lekker ut i karsystemet. I tillegg, etter vurdering av den kliniske situasjonen, kan et karkontraherende middel, for eksempel dopamin, vurderes for administrasjon under ILP-proseduren og i den postoperative perioden. I tilfelle av sjokk før ILP er avsluttet, bør ekstremitetsperfusjon avsluttes og passende behandling påbegynnes.

For å minimalisere risikoen for lekkasje av perfusatet til den systemiske sirkulasjonen, bør perfusjonshastigheten ikke overstige 40 ml/liter ekstremitetsvolum/minutt. Potensiell lekkasje bør måles med radioaktivt merket albumin eller erytrocytter injisert inn i perfusjonskretsløpet med passende metoder for kontinuerlig monitorering av radioaktiv lekkasje til den systemiske sirkulasjonen. Justering av gjennomstrømningshastigheten og årepressen kan være nødvendig for å sikre at lekkasjen er stabil (systemisk nivå av radioaktivitet har nådd et platå) og ikke overstiger 10 %. Perfusjonen skal avsluttes dersom den samlede lekkasjen til den systemiske sirkulasjonen er >10 %. I slike tilfeller bør en standard utvaskingsprosedyre foretas, med bruk av minst 2 liter dekstran 70 intravenøs infusjonsvæske eller lignende.

Etter ILP bør en standard utvaskingsprosedyre alltid gjennomføres, med dekstran 70 intravenøs infusjonsvæske eller lignende. Etter perfusjon av underekstremitet bør 3 til 6 liter brukes, og 1 til 2 liter etter perfusjon av overekstremitet. Popliteal og brakial perfusjon krever sjelden mer enn 1 liter. Utvasking bør fortsettes til en klar (rosa, transparent) venøs utstrømning oppnås.

Det bør iverksettes tiltak for å sikre at periodene med avbrutt oksygentilførsel til ekstremiteten blir så korte som mulig (maksimalt 20 minutter).

Kirurgisk fjerning av tumorresten bør gjennomføres når det er mulig. Om nødvendig kan en ytterligere ILP vurderes 6-8 uker etter den første ILP.

Hvis en ytterligere ILP er indisert bør legene ta lekkasje fra forrige ILP med i vurderingen.

Den maksimalt tolererte dosen (MTD) for tasonermin ved ILP er 4 mg, som er 10 ganger den systemiske MTD. Ved betydelig systemisk lekkasje av tasonermin kan man derfor forvente alvorlige bivirkninger. Doser opp til 6 mg av andre TNF α -preparater er administrert via ILP, men slike doser var ikke akseptable i forhold til lokalregional toksisitet.

Kombinasjoner med kardiotoxiske midler (for eksempel antrasykliner) bør unngås da det er mulig at tasonermin kan øke kardiotoksisiteten, noe som er vist i 13 ukers prekliniske toksikologiske undersøkelser. Samtidig administrasjon av midler som sannsynligvis vil medføre signifikant hypotensjon anbefales ikke (se pkt. 4.5).

En rekke terapeutiske tiltak brukes rutinemessig under ILP og i den umiddelbare postoperative perioden. Dette inkluderer standard anestetika, analgetika, antipyretika, intravenøse væsker, antikoagulantia og karkontraherende midler. Det er ingen indikasjon på at disse midlene motvirker den

farmakodynamiske effekten av tasonermin. Ingen betydningsfulle interaksjoner er så langt registrert, men forsiktighet bør utvises (se pkt. 4.5).

Ved tegn på systemisk toksisitet, for eksempel feber, hjerterytmier, sjokk/hypotensjon, adult respiratory distress syndrome (ARDS), bør generelle støttetiltak iverksettes og pasienten øyeblikkelig overføres til intensivavdeling for monitorering. Volumekspandere og karkontraherende midler anbefales. Kunstig respirasjon kan være nødvendig hvis ARDS utvikles. Nyre- og leverfunksjonen bør monitoreres nøye. Hematologiske forstyrrelser, særlig leukopeni, trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser kan forventes.

Tilfeller av kompartmentsyndrom karakterisert ved smerte, hevelse og nevrologiske symptomer, samt muskelskade som påvirker den perfuserede ekstremiteten er observert hos enkelte pasienter behandlet med Beromun. Pasienter bør derfor monitoreres i de første tre dagene etter ILP. I tilfelle av en klinisk diagnose av kompartmentsyndrom bør følgende behandling vurderes:

1. Fasciotomi av alle muskelkompartenter i den berørte ekstremitet.
2. Forsert diurese og alkalisering av urinen hvis muskelskade oppstår med økte nivåer av myoglobin i plasma og urin.

Det rekonstituerte legemidlet inneholder opp til 151,27 mg (6,58 mmol) natrium pr. anbefalt dose. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Beholderen til dette legemidlet inneholder lateksgummi. Kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Beromun har vært gitt i kombinasjon med interferon-gamma under ILP men det er ikke vist ytterligere effekt av denne kombinasjonen. Tilsetning av interferon-gamma til tasonerminperfusatet ser ikke ut til å være assosiert med signifikant økning i endogen produksjon av tasonermin eller andre inflammatoriske cytokiner slik det er vist hos pasienter med alvorlig traume. Kliniske data viser likevel at den totale insidensen av bivirkninger øker hvis pasienter samtidig eksponeres for tasonermin og interferon-gamma.

Kombinasjoner med kardiotoxiske midler (for eksempel antrasykliner) bør unngås da det er mulig at tasonermin kan øke kardiotoxisiteten, noe som er vist i 13 ukers prekliniske toksikologiske undersøkelser (se pkt. 4.4.).

En rekke terapeutiske tiltak brukes rutinemessig under ILP og i den umiddelbare postoperative perioden. Dette inkluderer standard anestetika, analgetika, antipyretika, intravenøse væsker, antikoagulantia og karkontraherende midler. Det er ingen indikasjon på at disse midlene motvirker den farmakodynamiske effekten av tasonermin. Ingen betydningsfulle interaksjoner er så langt registrert, men forsiktighet bør utvises (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av midler som sannsynligvis vil medføre signifikant hypotensjon anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Preparatomtalen for melfalan bør konsulteres for opplysninger om melfalan og interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tasonermin hos gravide kvinner. Dyrestudier er ikke tilstrekkelig til å utrede effekter på svangerskapsforløpet, embryoutvikling og postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Beromun er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om tasonermin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Fordi risikoen for barnet er ukjent, er amming kontraindisert i inntil 7 dager etter ILP (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende mulig effekt av dette legemidlet på mannlig og kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger kan være relatert til Beromun, melfalan eller ILP-prosedyren eller en kombinasjon av disse.

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske utprøvinger var feber, kvalme, oppkast, tretthet (fatigue), arytmier, frysninger, smerte, sårinfeksjon og hudreaksjoner. Bivirkningene er enten lokale, forekommer i ekstremiteten behandlet med ILP, eller systemiske. Systemiske bivirkninger omfatter milde allmenne reaksjoner og toksiske effekter i ulike organsystemer.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Bivirkningene er angitt etter frekvens med følgende inndeling:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige:	Infeksjon, sårinfeksjon
Mindre vanlige:	Sepsis

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	Leukopeni, trombocytopeni,
----------	----------------------------

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige:	Hypersensitivitetsreaksjoner
----------	------------------------------

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Nerveskade, perifer nevrotoksisitet, endring i bevissthetsnivå, hodepine
----------	--

Hjertesykdommer

Svært vanlige:	Arytmi
Vanlige:	Hjertesvikt

Karsykdommer

Vanlige:	Venøs trombose, arteriell trombose, sjokk, hypotensjon
Mindre vanlige:	Perifer arteriell okklusiv sykdom (PAOD)

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige:	Adult respiratory distress syndrome (ARDS)
Mindre vanlige:	Lungeødem

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme, oppkast
Vanlige: Diaré, obstipasjon
Mindre vanlige: Smerter i øvre abdomen, erosiv gastritt

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige: Levertoksisitet

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Hudreaksjon
Vanlige: Hudnekrose, perifert ødem
Mindre vanlige: Tap av negler

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Kompartmentsyndrom, myalgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Proteinuri
Mindre vanlige: Akutt nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Feber, frysninger, smerte, tretthet (fatigue)
Vanlige: Nattesvette

Undersøkelser

Mindre vanlige: Økt kreatinin i blodet

Kirurgiske og medisinske prosedyrer

Vanlige: Nekrose i ekstremiteten, alvorlig nok til å berettige amputasjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nekrose i ekstremitetene og kompartmentsyndrom kan være alvorlige nok til å berettige amputasjon.

Sen debut av perifer arteriell okklusiv sykdom (PAOD) i underekstremitetene har vært rapportert hos pasienter flere år etter ILP, hovedsakelig hos pasienter med etablerte kardiovaskulære risikofaktorer eller hos pasienter som i tillegg har gjennomgått strålingsterapi i den aktuelle ekstremiteten.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Skulle en utilsiktet overdose forekomme, skal ILP avsluttes umiddelbart og ekstremiteten utvaskes med minst 2 liter dekstran 70 intravenøs infusjonsvæske eller tilsvarende (se også pkt 4.4).

Ved tegn på systemisk toksisitet, for eksempel feber, hjertearytmier, sjokk/hypotensjon, adult respiratory distress syndrome (ARDS), må generelle støttetiltak iverksettes og pasienten umiddelbart overføres til observasjon på en intensivavdeling. Volumekspanderende og karkontraherende midler anbefales. Kunstig respirasjon kan være nødvendig hvis ARDS utvikles. Nyre- og leverfunksjon må monitoreres nøye. Hematologiske forstyrrelser, særlig leukopeni, trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser, kan forventes.

Det finnes for tiden ingen spesifikke antidoter for tasonermin. Behandling med anti-TNF α antistoffer anbefales ikke.

Se preparatomtalen for melfalan for informasjon om melfalanoverdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunstimulanter, ATC-kode: L03A X11

Virkningsmekanisme:

In vivo-antitumoraktivitet er trolig basert på direkte eller indirekte virkninger:

Direkte hemming av tumorcelleproliferasjon: *In vitro* er tasonermin cytotoxisk eller cytostatisk overfor en rekke tumorcellelinjer av ulike histogener.

Direkte effekter på tumorvaskularisasjon: Tasonermin påvirker morfologien og reduserer proliferasjonen av endotelceller og modifiserer utseendet av spesifikke celleoverflate- og sekretoriske proteiner (inklusive adhesjonsmolekyler og proteiner som modulerer koagulasjon, interleukiner og hematopoietiske vekstfaktorer). Disse forandringene fører igjen til en prokoagulant tilstand som medfører mikrovaskulære tromboser. Dessuten er adhesjon og ekstravasasjon av leukocytter øket, og dette medfører tumorinfiltrasjon av lymfocytter, monocytter og granulocytter. Grunnen til ulike sensitivitet av tumorvaskulatur (høy) versus normal vaskulatur (lav) er foreløpig ukjent.

Indirekte og direkte immunmodulering: Tasonermin har uttalt effekt på cellulære komponenter i immunsystemet. Proliferasjon av aktiverte B- og T-lymfocytter, utvikling av cytotoxiske T-lymfocytter og immunoglobulinutskillende celler øker. Monocytter/makrofager aktiveres for tumorcelledrap, granulocytter aktiveres til økt fagocytisk aktivitet, respiratorisk frisetting og degranulering og adhesjon til endotel. Videre, i tillegg til de direkte effektene, modulerer tasonermin immunresponsene ved å indusere produksjonen av cytokiner og lavmolekylære mediatorer (prostaglandiner, plateaktiverende faktor). En rekke bevis viser at disse immunmodulerende egenskapene har betydning for antitumoreffektene, for eksempel er antitumoreffekten til tasonermin mye mindre uttalt i immundefekte dyr. Videre, dyr som avstøter eksperimentelle tumorer etter tasonerminbehandling kan utvikle spesifikk immunitet mot denne typen tumorceller.

Farmakodynamiske effekter

Tasonermin er vist å være aktiv i den klassiske tumornekrosefaktor-testen, og gir hemoragisk nekrose av tumoroduli i murinsynogene og humanxenogene tumorsystemer etter lokal eller systemisk injeksjon. Systemisk tilførsel av tasonermin begrenses av dets toksiske effekter. Ut fra prekliniske studier kan man anta at effektiv dose er betydelig høyere enn den observerte humane maksimalt tolererte dose.

Klinisk effekt

Den lokalregionale tilførsel av Beromun sammen med melfalan er vist å være meget effektiv for lokal kontroll av bløddelssarkomer som ikke kan fjernes kirurgisk i ekstremitetene. Behandlingen er en spesifikk lokalregional behandling, og forventes ikke å påvirke overlevelse. En matchende par overlevelsesanalyse av pasienter behandlet med Beromun og melfalan ILP sammenlignet med historiske kontroller viste ikke forskjell i overlevelse ($p=0,5$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Systemisk farmakokinetikk

Opplysninger om den systemiske farmakokinetikken av tasonermin er begrenset. Doseavhengighet er sett ved reduksjon av clearance og en økning i halveringstid ved økende doser. Den terminale halveringstiden ved den høyeste tolererte intravenøse dosen (150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) var 15-30 minutter.

Farmakokinetikken i ILP

ILP tillater administrasjon av høye og klart stabile konsentrasjoner av tasonermin til ekstremiteten. Data fra 51 ILP-pasienter viste maksimale konsentrasjoner av tasonermin i perfusjonskretsløpet etter 30 minutter fra start av ILP og varierer mellom 3000 til 4000 ng/ml. I de tilfellene hvor den systemiske lekkasjen var mindre enn 2 % (observert hos 38 av 51 pasienter), ble maksimal systemisk konsentrasjon av tasonermin oppnådd 5 minutter etter start av ILP, og var omtrent 200 ganger mindre enn i perfusjonskretsløpet. I de tilfellene hvor den systemiske lekkasjen var større enn 2 % (observert hos 13 av 51 pasienter) var maksimal systemisk konsentrasjon av tasonermin fremdeles minst ti ganger lavere enn i perfusjonskretsløpet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den toksikologiske profilen av tasonermin har vært undersøkt i prekliniske studier med mus, rotter, kaniner, hunder og aper. Hematologiske og sirkulatoriske forandringer, nedsatt velvære og vektøkning i tillegg til endringer i lever- og nyrefunksjonene var de viktigste bivirkningene observert etter gjentatt administrasjon av tasonermin. De hematologiske endringene inkluderte anemi, økt hematokrit og økt eller redusert antall leukocytter og blodplater, alt avhengig av art og varighet av behandlingen. De sirkulatoriske forandringene inkluderte redusert blodtrykk og i noen studier, økt hjertefrekvens og redusert kontraktilitet. Økning av leverenzymene indikerte redusert syntesekapasitet i leveren. Endret nyrefunksjon omfattet økt utskillelse av vann og natrium og forhøyet urea og kreatinin. Ingen NOTEL (No Observed Toxic Effect Level) kunne fastslås i de prekliniske studiene med unntak av ved 7 dagers administrasjon av 0,1 µg/kg i aper. Forandringene observert ved lave doser i 13 ukers studier kan klassifiseres som minimale og fullstendig reversible.

Tasonermin passerer ikke den intakte blod-hjernebarrieren hos mus i betydelig grad. I Rhesus-aper viste helkroppsradiografi etter administrasjon av radiomerket tasonermin ikke et spesielt distribusjonsmønster. Tasonermin passerer ikke placent og penetrerer ikke nekrotisk tumor. I Rhesus-aper viste farmakokinetiske studier etter intravenøs injeksjon av tasonermin en uspesifikk, ikke-mettbar utskillelse via glomerulær filtrasjon i nyrene. En annen spesifikk og mettbart eliminasjonsmekanisme som involverer tasonerminreseptorene er sannsynlig.

Det er ikke funnet bevis på mutagene effekter, verken *in vivo* eller *in vitro*. Det er ikke utført reproduksjonstoksiske- eller karsinogenisitetstudier da slike undersøkelser ikke anses riktige å gjennomføre ettersom Beromun skal brukes i ILP ved behandling av bløtdelssarkomer.

For å dekke den påtenkte kliniske indikasjonen for Beromun ble ILP-undersøkelser utført i bakbena på friske rotter med forskjellige doser av den samme tasonerminkonsentrasjon som i den kliniske situasjonen i mennesker. Bortsett fra lett økning i iskemiske effekter ved høyere doser viste standard histologiske undersøkelser av hud, muskel, knokler, nerver og blodårer ingen forskjell mellom tasonerminbehandlede dyr og dyr i kontrollgruppen. Ingen senskader med tasonermin ble observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Human serumalbumin

6.2 Uforlikeligheter

Ved ILP er det ingen kjente uforlikeligheter med andre innholdsstoffer i perfusatet, med hypertermi eller membranoksygenatoren og silikonslangen. Perfusatprøver fra flere ILP-prosedyrer viste platåverdier av tasonermin (målt med ELISA) opp til 100 minutter etter start av perfusjonen, uten nedgang pga nedbrytning.

Se preparatomtalen for melfalan for nærmere opplysninger om uforlikeligheter med melfalan.

6.3 Holdbarhet

3 år

Rekonstituert oppløsning:

Kjemisk og fysisk holdbarhet av bruksferdig oppløsning er vist i opptil 48 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil holdbarhetsbetingelsene og -tiden for den bruksferdige løsningen være brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitueringen er foretatt under kontrollerte og aseptisk validerte betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med pulver

Hetteglass av glass type I med klorbutyl gummipropp, forseglet med aluminium "flip-off" hette.

Hver pakning inneholder 4 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering

Innholdet i ett hetteglass med Beromun pulver rekonstitueres med 5,3 ml av steril 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning. En homogen oppløsning vil oppnås ved forsiktig risting. Den rekonstituerte oppløsningen bør undersøkes visuelt for partikler før administrasjon. Oppløsningen har en klar til lys gul farge.

Formuleringen inneholder ikke konserveringsmidler og er til engangsbruk. Etter åpning skal innholdet normalt brukes umiddelbart (se pkt. 6.3). For informasjon vedrørende administrasjonsmåte, se pkt. 4.2.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/097/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. april 1999

Dato for siste fornyelse: 13. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E)
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
København
Danmark

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beromun 1 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
tasonermin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 mg tasonermin tilsvarende $3,0-6,0 \times 10^7$ IE.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, human serumalbumin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

4 hetteglass med pulver til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Administreres ved ILP.
Intraarteriell bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

Kun til engangsbruk. Etter rekonstituering skal preparatet brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/99/097/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjør det mulig å identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED BEROMUN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Beromun 1 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
tasonermin

Intraarteriell bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Beromun 1 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning tasonermin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Beromun er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Beromun
3. Hvordan du bruker Beromun
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Beromun
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Beromun er og hva det brukes mot

Beromun inneholder virkestoffet tasonermin (tumornekrosefaktor alfa-1a), fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Den hører til en gruppe legemidler kjent som immunstimulanter som hjelper kroppens immunsystem å bekjempe kreftceller.

Beromun brukes sammen med legemidlet melfalan til behandling av bløtdelssarkom i ben eller arm. Ved å redusere størrelsen på svulsten, skal behandlingen gjøre det lettere å fjerne svulsten kirurgisk eller forebygge alvorlig skade på omliggende friskt vev og dermed forsinke eller forhindre amputasjon av ben eller arm.

2. Hva du må vite før du bruker Beromun

Bruk ikke Beromun:

- dersom du er allergisk overfor tasonermin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har betydelige hjerteproblemer
- dersom du har alvorlig lungesykdom
- dersom du har eller nylig har hatt magesår
- dersom du har for lavt antall blodceller eller blødningsproblemer
- dersom du har moderat til alvorlig lever- eller nyresykdom
- dersom du ikke kan ta ulike karkontraherende midler (legemidler som brukes for å øke lavt blodtrykk), blodfortynnende midler (legemidler som brukes for å hindre blodpropp) eller radioaktivt merkede legemidler
- dersom du samtidig bruker legemidler som kan være giftige for hjertet
- dersom du har forhøyede kalsiumverdier i blodet
- dersom du har en infeksjon som ikke blir bedre av antibiotikabehandling
- dersom du har en alvorlig hevelse i den syke armen eller benet på grunn av lokal væskeansamling eller alvorlig væskeansamling i bukhulen
- dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid
- dersom du ammer, må du slutte å amme i minst syv dager etter at du har blitt behandlet med Beromun

Advarsler og forsiktighetsregler

Beromun vil bli gitt av en lege med kunnskap om og erfaring med en teknikk som kalles isolert ekstremitetsperfusjon (ILP). Denne teknikken sikrer at Beromun forblir i den berørte armen eller benet. Det er viktig at Beromun ikke når ut i andre deler av kroppen, fordi denne såkalte *systemiske lekkasjen* kan gi alvorlige bivirkninger på viktige kroppsorganer.

Under ILP-prosedyren og i perioden på omtrent syv til ti dager etterpå når du må være på sykehus, vil legen nøye overvåke blodtrykket ditt, sirkulasjonen og eventuelle bivirkninger. Det kan være du for en kort periode må være ved en intensivavdeling umiddelbart etter ILP-prosedyren.

En tilstand, kjent som ”kompartmentsyndrom”, kan utvikles i de tre første dagene etter behandling med Beromun. Symptomer på muskelskader i den behandlede armen eller benet, er smerte, hevelse og symptomer fra nervesystemet (stikninger eller dovenhetsfølelse i huden, lammelse). Informer legen umiddelbart hvis du får slike symptomer.

Andre legemidler og Beromun:

Rådfør deg med legen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er særlig viktig at du informerer legen hvis du bruker blodtrykkssenkende legemidler.

I forbindelse med ILP-prosedyren vil du også få andre legemidler for å kontrollere smerte, feber, blodtrykk og blodpropper. Du vil også få full narkose.

Graviditet og amming

Du skal ikke bruke Beromun hvis du er gravid.

Du skal ikke amme før det har gått minst 7 dager etter Beromun-behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke relevant

Beromun inneholder natrium

Det rekonstituerte legemidlet inneholder opp til 151,27 mg (6,58 mmol) natrium pr. anbefalt dose. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Beholderen inneholder lateksgummi

Beholderen til dette legemidlet inneholder lateksgummi. Kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Beromun

Beromun vil bli gitt ved hjelp av isolert ekstremitetsperfusjon (ILP), sammen med kreftmedisinen melfalan. Dette vil foregå mens du er bevisstløs i full narkose.

Blodstrømmen til og fra den berørte armen eller benet vil bli stoppet med en trykkbandasje. Blod tilført oksygen ved hjelp av en hjerte-lungemaskin, pumpes via et kateter inn i hovedåren (arterie) i den syke armen eller benet mens det tappes fra hovedvenen. Beromun, og deretter melfalan, tilføres dette kretsløpet. Armen eller benet behandles med Beromun i totalt 90 minutter.

Den anbefalte dosen av Beromun avhenger av den syke armen eller benet, og er vanligvis 3 mg til armen og 4 mg til benet. Beromun pulver løses opp før bruk. Oppløsningen vil bli injisert i en blodåre (arterie) i den syke armen eller benet ved hjelp av ILP over en innledende periode på 30 minutter. Deretter vil melfalan bli tilført ILP-kretsløpet og prosedyren fortsettes videre i 60 minutter. Til slutt vil armen eller benet bli skylt for å fjerne rester av Beromun og melfalan.

ILP gjør det mulig å usette kreftcellene i armen eller benet for svært høye doser Beromun og melfalan, noe som forsterker den kreftdepende virkningen, uten at legemidlene når resten av kroppen hvor de kan gi alvorlige bivirkninger.

Vanligvis vil du ikke få en ny omgang ILP med Beromun. Hvis du skal behandles på nytt, vil det ikke skje før minst seks uker etter første ILP.

Dersom du får for mye av Beromun

Siden Beromun alltid gis av erfarne og kvalifiserte sykehusleger er det svært lite sannsynlig at det skulle skje en overdose ved et uhell. Skulle dette likevel skje vil legen umiddelbart vaske ut det berørte benet eller armen for å fjerne Beromun og ILP vil bli stoppet. Hvis det er risiko for alvorlige bivirkninger, vil legen umiddelbart overføre deg til en intensivavdeling hvor du vil bli overvåket tett og få den nødvendige behandlingen.

Dersom det forekommer betydelig lekkasje av Beromun

Hvis mer enn 10 % av Beromun-dosen når hoveddelen av kroppen vil legen iverksette samme forholdsregler som ved overdose.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger kan skyldes Beromun, melfalan, ILP-prosedyren eller en kombinasjon av disse tingene. Noen av bivirkningene kan være alvorlige, særlig hvis Beromun når den systemiske sirkulasjonen (systemisk lekkasje). I omtrent 2 % av tilfellene kan Beromun gi vevsskade i den syke armen eller benet som er alvorlig nok til at amputasjon blir nødvendig. Hvis det er risiko for alvorlige bivirkninger, vil legen umiddelbart overføre deg til en intensivavdeling hvor du vil bli overvåket tett og få den nødvendige behandlingen.

Følgende bivirkninger ble observert under behandling med dette legemidlet (gruppert etter hvor sannsynlig det er at de oppstår).

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- forstyrrelser i hjerterytmie (arytmier)
- kvalme, oppkast
- leverskade
- blemmer i huden
- feber (vanligvis mild til moderat), frysninger
- smerter i den syke armen eller benet
- matthet

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- infeksjoner
- lokale sårinfeksjoner
- reduksjon av visse hvite blodlegemer og blodplater
- overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner)
- nerveskade
- nedsatt bevissthet
- hodepine
- hjerteproblemer som kan forårsake kortpustethet eller hevelse i ankelen
- blodpropp i pulsåren (arterien) eller venen i den syke armen eller benet
- lavt blodtrykk, sjokk
- alvorlige pusteproblemer
- forstoppelse, diaré
- hudnekrose (død av hudceller) i den syke armen eller benet
- hevelse i anklene, føttene eller fingrene på grunn av væskeansamling i den syke armen eller benet
- ”kompartmentsyndrom”, karakterisert ved smerte, hevelse og nevrologiske symptomer, samt muskelskade i den syke armen eller benet

- muskelsmerter
- protein i urinen
- nattesvette
- vevsnekrose (død av vev) i den syke armen eller benet som er alvorlig nok til å berettige amputasjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- blodforgiftning (sepsis)
- væske i lungene
- magesmerter
- betennelse i slimhinnen i magen (gastritt)
- midlertidig tap av finger- eller tånegler i den syke armen eller benet
- nyresvikt
- blodprøver som viser forandringer i nyrefunksjonen
- forsnevring eller tilstopping av arterier (blodårer som fører blodet fra hjertet) i bena

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Beromun

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Legemidlet skal brukes umiddelbart etter at det er ferdig tilberedt.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Beromun

- Virkestoff er tasonermin. Hvert hetteglass inneholder 1 mg tasonermin. injeksjonsvæske, oppløsning.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoff(er)) er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat og human serum albumin.

Hvordan Beromun ser ut og innholdet i pakningen

Beromun er et hvitt til off-white pulver til infusjonsvæske som leveres i hetteglass med gummipropp og forseglet med aluminium "flip-off" hette.

Hver pakning inneholder 4 hetteglass med pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage

Belgia

For all informasjon om dette legemiddelet, ta kontakt med innehaveren av markedsføringsautorisasjonen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).