

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Beromun 1 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tasonermina*, correspondendo a 3,0-6,0 x 10⁷ UI (Unidades Internacionais).

*fator de necrose tumoral alfa-1a (TNF α -1a) produzido por tecnologia de ADN recombinante da *E. coli*.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 20,12 mg (0,87 mmol) de sódio. Após a reconstituição em solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, a quantidade de sódio é de 37,82 mg (1,64 mmol).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão (pó para perfusão).

O pó é de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Beromun é indicado em adultos como adjuvante da cirurgia para a remoção subsequente do tumor, para prevenir ou retardar a amputação, ou como tratamento paliativo em sarcomas das partes moles irrecáveis dos membros, em associação com o melfalan, através de perfusão isolada do membro (ILP) hipertérmica moderada.

4.2 Posologia e modo de administração

Este tratamento deve ser executado em centros especializados e por equipas de cirurgiões com experiência no controlo de sarcomas dos membros e procedimento ILP, dispondo sempre de uma unidade de cuidados intensivos de rápido acesso, com recurso à monitorização contínua para a possível fuga do medicamento para a circulação sistémica.

Posologia

Beromun:

Membros superiores: 3 mg de dose total por ILP

Membros inferiores: 4 mg de dose total por ILP

Melfalan:

A dose de melfalan deve ser calculada de acordo com o método de volume-litro de 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.), até uma dose máxima de 150 mg.

13 mg/litro perfundidos no volume do membro superior.

10 mg/litro perfundidos no volume do membro inferior.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Beromun em crianças com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

É recomendado o uso de luvas durante a preparação ou manuseamento das soluções de Beromun. Caso o pó seco ou a solução reconstituída de Beromun entrem em contacto com a pele ou com as membranas mucosas, essas áreas deverão ser lavadas abundantemente com água.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

O Beromun deve ser administrado por ILP hipertérmica moderada. O circuito de perfusão (cilindro da bomba, oxigenador com reservatório integrado, trocas de calor, tubos de ligação) deve ser preparado antes da cirurgia e passado uma primeira vez com 700 a 800 ml de perfusado, com um hematócrito de 0,25 a 0,30.

O nível de perfusão deve ser escolhido para alcançar adequadamente o tecido afetado (sendo aceites as vias ilíaco externa, femoral comum, femoro-popliteal, popliteal, axilar e braqueal) e os cateteres introduzidos. A perda externa de calor do membro deve ser evitada por aplicação de cobertores térmicos e a temperatura do membro deve ser continuamente monitorizada por sondas *thermistor* inseridas no tecido subcutâneo e músculo. A mão e o pé, se não estiverem afetados, devem ser protegidos com ligaduras *Esmarch* (expulsão). Deve ser aplicado um torniquete no membro proximal.

Após a ligação do membro ao circuito isolado, a taxa de perfusão deve ser ajustada para 35 a 40 ml/litro de volume do membro/minuto e a fuga do membro para a circulação sistémica verificada utilizando uma técnica de marcador radioativo (ver secção 4.4). O ajuste da taxa de perfusão e do torniquete podem ser necessários para garantir que a fuga do circuito de perfusão para a circulação sistémica é estável (até o nível sistémico de radioatividade ter atingido um patamar) e que não exceda 10%. O Beromun só deve ser administrado se a fuga for menor que 10%.

Quando a temperatura do tecido subcutâneo distal do membro atingir 38°C (mas sem exceder os 39°C) e o pH do perfusado estiver entre 7,2 e 7,35, o Beromun deve ser injetado como um bólus na linha arterial do circuito. Após 30 minutos de perfusão só com Beromun, o melfalan deve ser adicionado como um bólus no reservatório do circuito ou lentamente na linha arterial do circuito. A temperatura deve então ser aumentada para 39°C (mas sem exceder os 40°C) em dois locais de medição diferentes da área tumoral. O tempo de perfusão que inclui o melfalan deve ser de 60 minutos. Assim, a duração total da perfusão deve ser de 90 minutos.

No final da perfusão, o resultado da perfusão deve ser recolhido no reservatório, enquanto o líquido de lavagem é adicionado ao circuito simultaneamente e circulado com a mesma taxa de perfusão de 35 a 40 ml/litro de volume do membro/minuto. Deve-se continuar a lavagem até a cor do perfusado ser límpida cor-de-rosa, transparente (ver secção 4.4).

Deve ser realizada, sempre que for possível, a resecção cirúrgica do tumor remanescente. Se necessário, pode ser considerado um segundo procedimento ILP, 6-8 semanas após o primeiro (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

As contraindicações da ILP com Beromun, subdivididas por componentes do procedimento, são:

Contraindicações do Beromun:

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença cardiovascular significativa, por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva (New York Heart Association classe II, III ou IV), angina de peito grave, arritmia cardíaca, enfarte do miocárdio nos três meses precedentes ao tratamento, trombose venosa, doença arterial periférica oclusiva e embolia pulmonar recente.

Disfunção pulmonar grave.

História recente de/ou úlcera péptica ativa.

Ascite volumosa.

Disfunção hematológica significativa, por exemplo, leucócitos $< 2.5 \times 10^9/l$, hemoglobina $< 9 \text{ g/dl}$, plaquetas $< 60 \times 10^9/l$, diátese hemorrágica ou hemorragia ativa.

Disfunção renal significativa, por exemplo síndrome nefrótico, creatinina sérica $> 150 \mu\text{mol/l}$, ou depuração da creatinina $< 50 \text{ ml/minuto}$.

Disfunção hepática significativa, por exemplo níveis de aminotransferase aspartato, aminotransferase alanina ou fosfatase alcalina $> 2 \times$ superior ao limite normal, ou níveis de bilirrubina $> 1,25 \times$ os limites máximos dos níveis normais.

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

Doentes com contraindicações para o uso de substâncias vasoconstritoras.

Doentes com contraindicações para o uso de anticoagulantes.

Tratamento simultâneo com substâncias cardiotoxícas (por exemplo antraciclínicas).

Gravidez e aleitamento. (ver secção 4.6)

Contraindicações do melfalan:

Por favor veja o Resumo das Características do Medicamento do melfalan.

Contraindicações do procedimento ILP:

Ascite volumosa.

Linfoedema grave do membro.

Doentes com contraindicações para o uso de agentes vasoconstritores.

Doentes com contraindicações para o uso de anticoagulantes.

Doentes com contraindicações para a monitorização com marcadores radioativos.

Doentes com contraindicações para a hipertermia do membro.

Doentes onde o aporte sanguíneo à extremidade distal do tumor é fortemente suspeito de ser altamente dependente dos vasos sanguíneos associados ao tumor. Esta situação pode ser clarificada através de uma arteriografia.

Gravidez e aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A ILP, deve ser executada em centros especializados e por equipas de cirurgiões com experiência no controlo de sarcomas dos membros e procedimento ILP, dispondo sempre de uma unidade de cuidados intensivos de rápido acesso, com recurso à monitorização contínua para a possível fuga do medicamento para a circulação sistémica. O Beromun não pode ser administrado sistemicamente.

Por favor veja o Resumo das Características do Medicamento do melfalan antes de iniciar um procedimento ILP.

A indução de anestesia geral e a subsequente ventilação mecânica devem ser executadas de acordo com os métodos padrão. É importante manter um nível constante de anestesia de modo a prevenir grandes flutuações da pressão sanguínea sistémica, o que pode ter influência em fugas entre a circulação sistémica e o circuito de perfusão.

No decurso do procedimento ILP recomenda-se vivamente a monitorização da pressão venosa central e arterial. Também a monitorização da tensão arterial, do débito urinário e eletrocardiografia, deve ser executada, por rotina, nas primeiras 24 a 48 horas pós-ILP, ou, ainda por mais tempo, se indicado. Para a monitorização da pressão da artéria pulmonar deve ser considerada monitorização hemodinâmica com um cateter *Swan-Ganz* com pressão de encravamento, durante e após o procedimento ILP.

A profilaxia e o tratamento da febre, arrepios e outros sintomas gripais, associados à administração de Beromun podem ser obtidos através da administração prévia ao procedimento ILP de paracetamol (oral ou retal), ou de outro analgésico/antipirético alternativo.

Para a profilaxia do choque, os doentes devem ser sempre bem hidratados antes de, durante e após o procedimento de perfusão. Isto assegura as condições hemodinâmicas ótimas e assegura um elevado débito urinário, particularmente após a perfusão, de modo a permitir uma depuração rápida de qualquer resíduo de tasonermina. Devem estar disponíveis líquidos de ressuscitação suplementares (soluções cristaloides ou coloidais) para fazer a expansão do volume no caso de queda significativa da pressão sanguínea. Os coloides ou os líquidos de amido hidroxietílico são preferidos porque têm menos probabilidades de fuga do sistema vascular. Adicionalmente, de acordo com a situação clínica, deve-se considerar a administração de um agente vasoconstritor, por exemplo a dopamina, durante o procedimento ILP, bem assim como no período pós-procedimento. No caso de se verificar choque grave antes do final do ILP, a perfusão do membro deve ser descontinuada e administrada terapêutica apropriada.

No sentido de minimizar o risco de fugas do perfusado para a circulação sistémica, a taxa de perfusão não deve exceder 40 ml/litro membro volume/minuto. A fuga potencial deve ser determinada através de albumina marcada radioactivamente, ou eritrócitos, injetada no circuito de perfusão, com medidas apropriadas de monitorização contínua da radioatividade na circulação sistémica. Pode ser necessário ajustar a taxa de perfusão e o torniquete para garantir que a fuga é estável (quando o nível sistémico de radioatividade atingiu um patamar) e não excede os 10%. A perfusão deve ser terminada se forem atingidos níveis cumulativos de fuga para a circulação sistémica > 10%. Nestes casos, deve ser executado um sistema padrão de lavagem, utilizando pelo menos dois litros de dextrano 70 para perfusão intravenosa ou outro líquido similar.

Após o procedimento ILP, deve sempre ser executado um procedimento padrão de lavagem usando dextrano 70 para perfusão intravenosa ou outro líquido similar. Após uma perfusão do membro inferior, devem ser empregues 3 a 6 litros e 1 a 2 litros após perfusão do membro superior. As perfusões popliteais e braqueais podem não requer mais de 1 litro. As lavagens devem continuar até que se obtenha um fluxo límpido (cor-de-rosa, transparente) venoso.

Devem ser tomadas medidas que assegurem que os períodos de interrupção de aporte de oxigénio ao membro sejam o mais breves possível (20 minutos no máximo).

Deve ser realizada, sempre que for possível, a ressecção cirúrgica do tumor remanescente. Se necessário, pode ser considerado um segundo procedimento ILP, 6-8 semanas após o primeiro.

Os médicos devem levar em consideração a taxa de fuga do ILP anterior, se for indicado um segundo ILP.

A dose máxima tolerada (DMT) de tasonermina para ILP é de 4 mg, o que é 10 vezes a DMT sistêmica. Portanto, sempre que haja uma fuga sistêmica significativa de tasonermina, são de esperar efeitos indesejáveis graves. Foram administradas doses até 6 mg de preparações de outros TNF α via ILP, mas verificou-se que esta dose era inaceitável em termos de toxicidade local-regional.

Deve ser evitada a combinação com substâncias cardiotoxícas (por exemplo, antraciclinas), uma vez que a tasonermina poderá aumentar a cardiotoxicidade, tal como observado em estudos toxicológicos pré-clínicos de 13 semanas. Não se recomenda a administração concomitante de substâncias que possam causar hipotensão significativa (ver secção 4.5).

Geralmente são utilizadas algumas medidas terapêuticas durante o ILP e no período pós-operatório imediatado. Estas incluem agentes anestésicos, analgésicos, antipiréticos, fluidos intravenosos, agentes anticoagulantes e vasopressores. Não existe evidência que qualquer um destes agentes anule os efeitos farmacodinâmicos da tasonermina. Não foram ainda notificadas interações significativas, mas recomenda-se precaução (ver secção 4.5)

Se aparecerem sinais de toxicidade sistêmica, por exemplo febre, arritmias cardíacas, choque/hipotensão, síndrome da dificuldade respiratória do adulto (SDRA), devem ser aplicadas medidas gerais de assistência e o doente ser transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos para monitorização. São recomendados expansores de volume e vasoconstritores. Pode ser necessária assistência respiratória artificial se se desenvolver um SDRA. As funções renal e hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas. Podem ser esperadas disfunções hematológicas, particularmente leucopenia, trombocitopenia e distúrbios de coagulação.

Em doentes isolados tratados com Beromun, foram observados casos de síndrome compartimental caracterizado por dor, tumefação e sintomas neurológicos, bem como lesão muscular afetando o membro perfundido. Por conseguinte, os doentes deverão ser monitorizados durante os primeiros três dias subsequentes ao ILP. No caso de se estabelecer o diagnóstico de síndrome compartimental, deverá considerar-se a instituição da seguinte terapêutica:

- Fasciotomia de todos os compartimentos musculares do membro afetado,
- Diurese forçada e alcalinização da urina, caso ocorra lesão muscular com um aumento dos níveis de mioglobina no plasma e urina.

O medicamento reconstituído contém até 151,27 mg (6,58 mmol) de sódio por dose recomendada. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

A embalagem deste medicamento contém borracha de látex. Pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O Beromun já foi utilizado em coadministração com o interferão-gama no decurso do procedimento ILP mas não se verificou nenhuma vantagem. A adição de interferão-gama ao perfusado de tasonermina parece não estar associada a aumentos significativos da produção endógena de tasonermina ou outras citocinas inflamatórias, como foi demonstrado em doentes com trauma grave. Os dados clínicos, contudo, indicam que a incidência geral dos efeitos adversos é aumentada se o doente for exposto simultaneamente à tasonermina e ao interferão-gama.

Devem ser evitadas associações com substâncias cardiotoxícas (p.ex. antraciclínas) devido a ser possível que a tasonermina possa aumentar a cardiotoxicidade, como foi observado em investigações toxicológicas pré-clínicas de 13 semanas (ver secção 4.4).

É utilizado rotineiramente um determinado número de medidas terapêuticas durante o ILP e imediatamente após o procedimento. Estas incluem agentes anestésicos padrão, analgésicos, antipiréticos, líquidos intravenosos, anticoagulantes e agentes vasoconstritores. Não existem provas que nenhum destes agentes contrarie os efeitos farmacodinâmicos da tasonermina. Não foram detetadas até ao momento interações significativas, mas deve-se encarar o problema com precaução (ver secção 4.4).

A administração concomitante de agentes capazes de causar hipotensão significativa, não é recomendável (ver secção 4.4).

O Resumo das Características do Medicamento do melfalan deve ser consultado para obter informações sobre as interações do melfalan.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados adequados sobre a utilização de tasonermina em mulheres grávidas é insuficiente. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário e o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Beromun é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se a tasonermina é excretada no leite materno. Devido a desconhecer-se qual o risco para a criança a amamentação materna está contraindicada nos 7 dias após o ILP (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não existem dados sobre os possíveis efeitos deste medicamento na fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis podem estar relacionados com o Beromun, com o melfalan ou com o procedimento de ILP e medidas associadas, ou com uma combinação destes fatores.

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos ensaios clínicos foram febre, náuseas, vômitos, fadiga, arritmia, arrepios, dor, infeção da ferida e reação cutânea. As reações adversas podem ser locais, afetando o membro tratado com ILP, ou sistémicas. As reações adversas sistémicas incluem fracas reações constitucionais e efeitos tóxicos em diferentes sistemas de órgãos.

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas em classes de frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Infeções e infestações	
Frequentes:	Infeção, infeção da ferida
Pouco frequentes:	Sepsis
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes:	Leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes:	Reação de hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Lesão do nervo, neurotoxicidade periférica, estado de consciência alterado, cefaleias
Cardiopatias	
Muito frequentes:	Arritmias
Frequentes:	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	
Frequentes:	Trombose venosa, trombose arterial, choque, hipotensão
Pouco frequentes:	Edema pulmonar
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes:	Síndrome da dificuldade respiratória do adulto
Pouco frequentes:	Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Náuseas, vômitos
Frequentes:	Diarreia, obstipação
Pouco frequentes:	Dor abdominal superior, gastrite erosiva
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes:	Hepatotoxicidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Reações cutâneas
Frequentes:	Necrose cutânea, edema periférico
Pouco frequentes:	Onicomadese (perda de unhas)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Síndrome compartimental, mialgia
Doenças renais e urinárias	
Frequentes:	Proteinúria
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Febre, arrepios, dor, fadiga
Frequentes:	Suores noturnos
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Aumento da creatinémia
Procedimentos cirúrgicos e médicos	
Frequentes:	Necrose das extremidades, suficientemente grave para justificar amputação

Descrição das reações adversas selecionadas

A necrose das extremidades e o síndrome compartimental, poderão ser suficientemente graves para provocar a amputação.

Foi reportado um início tardio de Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) dos membros inferiores em doentes, vários anos após a ILP, predominantemente em doentes com fatores de risco cardiovasculares ou que tinham sido submetidos a terapia com radiações no membro em causa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Se ocorrer sobredosagem acidental, o processo ILP deve ser imediatamente interrompido e o membro lavado com pelo menos 2 litros de dextrano 70 para perfusão intravenosa ou outro líquido similar (ver também secção 4.4).

Se surgirem sinais de toxicidade sistémica, como por exemplo, febre, arritmias cardíacas, choque/hipotensão e síndrome da dificuldade respiratória do adulto (SDRA), devem-se empregar as medidas gerais de suporte, sendo o doente imediatamente transferido para uma Unidade de Cuidados Intensivos para monitorização. Recomenda-se o uso de dilatadores de volume e vasoconstritores. Se surgir síndrome da dificuldade respiratória do adulto, pode ser necessária ventilação mecânica de suporte. As funções renal e hepática devem ser cuidadosamente monitorizadas. Podem ser esperadas desordens hematológicas, em particular leucopénia, trombocitopénia e alteração da coagulação.

Não existe antídoto específico disponível para a tasonermina. O tratamento com anticorpos anti-TNF α não é recomendado.

Por favor veja o Resumo das Características do Medicamento do melfalan para informação sobre a sobredosagem com o melfalan.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros imunoestimulantes, código ATC: L03AX11

Mecanismo de ação

A Atividade antitumoral *in vivo* é provavelmente baseada em efeitos diretos e indiretos.

Inibição direta da proliferação das células tumorais: A tasonermina apresenta atividade citotóxica ou citostática *in vitro* para uma variedade de linhas de células tumorais de diferente histiogenese.

Efeitos diretos na vascularização tumoral: A tasonermina afeta a morfologia e reduz a proliferação das células endoteliais e modifica a expressão da superfície celular específica e das proteínas secretoras (incluindo adesão de moléculas e proteínas moduladoras da coagulação, interleuquinas e fatores de crescimento hematopoiéticos). Estas alterações por sua vez levam a um estado pró-coagulante resultando em trombose microvascular. Para além disso, a aderência e a extravasão de leucócitos aumenta, levando à infiltração do tumor por linfócitos, monócitos e granulócitos. A razão

para a sensibilidade diferencial da vascularização tumoral (elevada), *versus* a vascularização normal (baixa), é atualmente desconhecida.

Imunomodulação direta e indireta: A tasonermina tem um profundo efeito nos componentes celulares do sistema imunitário. Surge a proliferação dos linfócitos-T e -B ativados, o desenvolvimento de células T citotóxicas e o aumento de células secretoras de imunoglobulina, os monócitos/macrófagos são ativados para destruir as células tumorais, os granulócitos ficam ativados de forma a possuírem uma atividade fagocitária aumentada, rompem a bolsa respiratória e surge a desgranulação e a aderência ao endotélio. Para além disto, adicionalmente aos efeitos diretos, a tasonermina modula a resposta imunitária pela indução da produção de citocinas, bem como a de mediadores de baixo peso molecular (prostaglandinas e fator de ativação das plaquetas). Determinados sinais de evidência, sugerem que estas atividades imunomoduladoras são relevantes para os efeitos antitumorais, por exemplo, as atividades antitumorais da tasonermina são muito menos pronunciadas em animais imunodeficientes. Adicionalmente, os animais que rejeitam tumores experimentais, após o tratamento com a tasonermina podem desenvolver imunidade específica para este tipo de células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Foi demonstrado que a tasonermina é ativa no ensaio clássico do fator de necrose tumoral, produzindo necrose hemorrágica nos nódulos tumorais em tumores murinos singénicos e em tumores humanos xenogénicos, após a injeção local ou sistémica.

A aplicação sistémica da tasonermina é limitada pelos seus efeitos tóxicos, a dose eficaz previsível a partir dos resultados dos ensaios pré-clínicos é substancialmente mais elevada do que a dose máxima tolerada pelo ser humano.

Eficácia clínica

Foi demonstrado que a aplicação local regional do Beromun, conjuntamente com o melfalan, mostrou ser altamente eficaz no sarcoma dos tecidos moles dos membros. No entanto, o tratamento é especificamente um tratamento local regional e não é esperado que influencie a sobrevivência. Uma análise comparativa de sobrevivência de doentes tratados com Beromun e melfalan ILP quando comparado com um grupo controle histórico não mostrou diferenças de sobrevivência ($p=0,5$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética sistémica

As informações sobre a farmacocinética sistémica da tasonermina são escassas. Foi observada uma dependência da dose o que foi indicado por uma diminuição da depuração e um aumento da semivida com doses aumentadas. A semivida terminal na dose máxima tolerada intravenosa ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) foi de 15-30 minutos.

Farmacocinética da ILP

A ILP permite a administração no membro de concentrações elevadas e francamente estáveis de tasonermina. Os dados obtidos em 51 doentes de ILP demonstraram que as concentrações máximas de tasonermina no circuito de perfusão são atingidas 30 minutos após o início do ILP e alcançam entre 3.000 e 4.000 ng/ml. Sob condições de menos de 2% de fuga sistémica (observadas em 38 dos 51 doentes), as concentrações sistémicas máximas em circulação de tasonermina foram atingidas 5 minutos após o início do ILP e são aproximadamente 200 vezes menores do que no circuito de perfusão. Sob condições superiores a 2% de fuga sistémica (observadas em 13 dos 51 doentes), as concentrações sistémicas máximas de tasonermina foram ainda pelo menos dez vezes menores do que no circuito de perfusão.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil toxicológico da tasonermina tem sido investigado em estudos pré-clínicos utilizando ratinhos, ratos, coelhos, cães e macacos. Os principais efeitos adversos observados na administração repetida de tasonermina são alterações hematológicas e circulatórias, diminuição do bem-estar e do ganho de

peso, bem como alterações da função hepática e renal. As alterações hematológicas incluem anemia, aumento do hematócrito e aumento ou diminuição dos leucócitos e das plaquetas dependendo das espécies e da duração do tratamento. As alterações circulatórias incluem diminuição da pressão sanguínea e, em alguns estudos, aumento do ritmo cardíaco e diminuição da contractilidade. A capacidade de síntese do fígado é diminuída, o que é indicado pelo aumento das enzimas hepáticas. A alteração da função renal inclui o aumento da excreção de água e sódio, bem como aumento da ureia e creatinina. Não pode ser estabelecido nenhum valor NETNO (nível de efeitos tóxicos não observado), para os estudos pré-clínicos com a exceção de uma administração durante 7 dias de 0,1 µg/kg, no macaco. As alterações observadas nos estudos de 13 semanas de baixa dosagem podem ser classificadas como mínimas e completamente reversíveis.

A tasonermina não atravessa de forma significativa a barreira hemato-encefálica intacta no murganho. A radiografia panorâmica do macaco Rhesus, a seguir à administração da tasonermina radioativa, não indica nenhum padrão de distribuição específico. A tasonermina não atravessou a placenta nem penetrou dentro do tumor necrosado. Os estudos farmacocinéticos realizados no macaco Rhesus, após injeção intravenosa de tasonermina, indicam uma via de excreção por filtração glomerular renal, não específica e não saturável. Parece provável a existência de um segundo mecanismo de eliminação específico e saturável envolvendo os recetores de tasonermina.

Não foram encontradas evidências de qualquer efeito mutagénico, quer *in vivo* quer *in vitro*. Não foram executados estudos de toxicidade reprodutiva ou carcinogenicidade, devido a estes testes serem inapropriados ao uso clínico pretendido para o Beromun no tratamento do sarcoma dos tecidos moles em ILP.

No sentido de abranger todos os usos clínicos de Beromun, foram executadas experiências com o procedimento ILP, na parte posterior da perna de ratos saudáveis, utilizando diferentes doses da mesma concentração de tasonermina, tal como nas situações clínicas em seres humanos. Com a exceção de um ligeiro agravamento dos efeitos isquémicos, nas doses mais elevadas, o exame histológico padrão da pele, músculo, osso, nervos e vasos, não revelou a existência de diferenças nos dados recolhidos, entre os animais tratados com a tasonermina e os do grupo de controlo. Não se observaram efeitos prejudiciais tardios com a tasonermina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico dodeca-hidratado
Albumina sérica humana.

6.2 Incompatibilidades

Na ILP, não são conhecidas incompatibilidades com outros constituintes do perfusado, com hipertermia ou com a membrana do oxigenador e o tubo de silicone. Amostras de perfusado de diversos procedimentos ILP demonstraram níveis de patamar da tasonermina (avaliados por ELISA) até 100 minutos após o início da perfusão, sem declínio atribuível à degradação.

Por favor veja o Resumo das Características do Medicamento do melfalano para detalhes sobre incompatibilidades com o melfalano.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Solução reconstituída

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada até 48 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a duração do armazenamento durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas a temperaturas entre 2 e 8°C, a não ser que a reconstituição fosse realizada sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis contendo o pó

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com uma rolha de borracha de clorobutil e selado com cápsula de alumínio tipo “flip-off” (cápsula de fecho de abertura fácil).

Cada embalagem contém 4 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a reconstituição

O conteúdo de um frasco para injetáveis de Beromun pó deve ser reconstituído com 5,3 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio a 0,9%. Obtém-se uma solução homogénea agitando suavemente. A solução reconstituída do produto deve ser alvo de inspeção visual para deteção de partículas estranhas, antes da administração. A solução apresenta-se límpida transparente ou com luminosidade amarela.

A formulação não contém qualquer conservante e é apenas para utilização única. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco para injetáveis deve normalmente ser utilizado imediatamente (ver secção 6.3). Para instruções sobre a administração, ver secção 4.2.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburgo
Grão-Ducado do Luxemburgo

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/097/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de abril de 1999

Data da última renovação: 13 de abril de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Copenhagen
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Beromun 1 mg pó para solução para perfusão
Tasonermina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tasonermina, correspondendo a 3,0-6,0 x 10⁷ UI.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico dodecahidratado, albumina sérica humana

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão

4 frascos para injetáveis de pó para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração por ILP
Via intra-arterial

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Exclusivamente para uso único. Após reconstituição, o produto deve ser utilizado imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburgo
Grão-Ducado do Luxemburgo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/097/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS PARA BEROMUN

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Beromun 1 mg pó para perfusão
Tasonermina
Via intra-arterial

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Beromun 1 mg pó para solução para perfusão

Tasonermina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é Beromun e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Beromun
3. Como utilizar Beromun
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Beromun
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Beromun e para que é utilizado

Beromun contém a substância ativa tasonermina (fator de necrose tumoral alfa-1a) produzida por tecnologia de ADN recombinante. Pertence a uma classe de medicamentos conhecida como imunoestimulantes, que ajudam o seu sistema imunitário a combater as células tumorais.

O Beromun é utilizado, juntamente com o medicamento melfalano, para o tratamento do sarcoma dos tecidos moles dos membros. Ao reduzir o tamanho do tumor, o tratamento pretende facilitar a remoção cirúrgica do tumor ou prevenir danos graves para o tecido normal envolvente e assim atrasar ou prevenir a necessidade de amputação de um braço ou de uma perna.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Beromun

Não utilize Beromun

- se tem alergia à tasonermina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver problemas cardíacos significativos.
- se tiver uma doença pulmonar grave
- se tiver, ou se tiver tido há pouco tempo, uma úlcera no estômago
- se tiver valores de células do sangue muito baixos ou problemas de sangramento
- se tiver uma doença ligeira ou grave nos rins ou no fígado
- se não pode tomar vasoconstritores (utilizados para aumentar a pressão arterial), anticoagulantes utilizados para evitar a coagulação do sangue) ou marcadores radioativos
- se também está a tomar medicamentos que são tóxicos para o coração
- se tem níveis elevados de cálcio no sangue
- se tem determinadas infeções que não respondem aos antibióticos
- se tem um inchaço (edema) marcado do membro afetado devido ao aparecimento de retenção líqüida local, ou devido ao aparecimento de líquido abdominal abundante
- se está grávida, ou planeia ficar grávida
- se está a amamentar, deve parar pelo menos por sete dias após tratamento com o Beromun

Advertências e precauções

O Beromun ser-lhe-á administrado por um médico que seja experiente e qualificado na perfusão isolada do membro (ILP). Esta técnica assegura que o Beromun fica contido no membro afetado. É importante que não alcance outras partes do seu corpo, porque esta fuga sistémica pode causar efeitos secundários graves nos principais órgãos do corpo.

Durante a ILP e o período de sete a dez dias a seguir que vai necessitar de ficar no Hospital, o seu médico vai monitorizar cuidadosamente a sua pressão arterial, circulação e quaisquer efeitos secundários. Poderá ter de ficar numa unidade de cuidados intensivos (UCI) por um breve período imediatamente após a ILP.

Poderá desenvolver uma situação chamada “síndrome compartimental” nos primeiros três dias após a administração de Beromun. Os sintomas de lesão muscular no membro perfundido incluem dor, inchaço (tumefação), assim como sintomas neurológicos (por exemplo, parestesia, paralisia), que devem ser todos comunicados imediatamente ao médico assistente.

Outros medicamentos e Beromun

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, deve dizer ao seu médico se estiver a tomar medicamentos para baixar a pressão arterial (para tratar a hipertensão).

Para a ILP, também irá receber outros medicamentos para controlar a dor, febre, pressão arterial e coagulação, assim como anestesia geral.

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Beromun se estiver grávida.

Não deve amamentar pelo menos durante sete dias após o tratamento com Beromun.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não relevante

Beromun contém sódio

O medicamento reconstituído contém até 151,27 mg (6,58 mmol) de sódio por dose recomendada. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

O recipiente contém borracha de látex

A embalagem deste medicamento contém borracha de látex. Pode causar reações alérgicas graves.

3. Como utilizar Beromun

Beromun será administrado por perfusão isolada do membro (ILP), juntamente com o agente antitumoral melfalano. Isto ocorrerá enquanto está inconsciente, sob a influência de uma anestesia geral.

O fluxo sanguíneo de e para o seu membro afetado será interrompido pelo uso de um torniquete. O sangue, oxigenado por uma máquina que funciona como o coração e os pulmões, é bombeado para o seu membro afetado através de um cateter colocado na artéria principal, enquanto é drenado (bombeado para fora) da veia principal. O Beromun e depois o melfalano são injetados neste circuito, num total de 90 minutos em que o membro afetado estará exposto ao Beromun.

A dose recomendada de Beromun depende do membro afetado, normalmente 3 mg para o braço e 4 mg para a perna. O pó de Beromun tem de ser dissolvido. A solução resultante será administrada numa artéria no seu braço ou perna afetado por ILP durante um período inicial de 30 minutos. Então, será adicionado melfalano e o ILP continuará por mais 60 minutos.

Finalmente, o seu membro será lavado para remover o resto de Beromun e melfalano.

A ILP permite que as células tumorais no seu membro possam ser expostas a uma dose muito elevada de Beromun e melfalano, aumentando o seu efeito antitumoral, mas sem atingirem o resto do corpo, onde poderiam causar efeitos secundários graves.

Normalmente, não receberá uma segunda ILP com o Beromun. Se o fizer, não será antes de pelo menos 6 semanas após a primeira ILP.

Se utilizar mais Beromun do que deveria

Como o Beromun é sempre administrado por médicos hospitalares, experientes e qualificados, a sobredosagem acidental é extremamente improvável. Contudo, se ocorrer, o seu médico lavará imediatamente o seu membro afetado, para remover o Beromun, e a ILP será interrompida. Se existir algum risco de efeitos secundários graves, o seu médico transferi-lo-á imediatamente para uma unidade de cuidados intensivos para o monitorizar cuidadosamente e iniciar o tratamento adequado.

Se ocorrer uma fuga sistémica significativa de Beromun

Se mais de 10% da dose de Beromun atingirem outra parte do seu corpo, o seu médico tomará medidas semelhantes às de uma sobredosagem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários podem ser causados pelo Beromun, pelo melfalano, pela técnica de ILP ou por uma combinação destes fatores. Alguns dos efeitos secundários podem ser graves, particularmente se o Beromun alcançar outras partes do seu organismo (fuga sistémica). Em aproximadamente 2% dos casos, o Beromun pode causar lesões nos tecidos do seu braço ou perna afetado, que podem ser suficientemente graves para requerer amputação. Se existir algum risco de efeitos secundários graves, o seu médico irá imediatamente transferi-lo para uma unidade de cuidados intensivos, para o monitorizar rigorosamente e iniciar o tratamento adequado.

Os seguintes efeitos secundários foram observados durante o tratamento com este medicamento (agrupados de acordo com a probabilidade de ocorrerem).

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10)

- alterações no seu batimento cardíaco (arritmias)
- sentir-se doente, vómitos
- lesão no fígado
- bolhas na pele
- febre (normalmente fraca a moderada), arrepios
- dor no braço ou perna afetados
- cansaço (fadiga)

Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)

- infeções
- infeções no local da ferida
- redução no número de algumas células brancas do sangue e plaquetas
- reações de hipersensibilidade (alérgicas)
- lesão nos nervos
- diminuição do estado de consciência
- dor de cabeça
- problemas cardíacos que podem causar falta de ar ou inchaço nos tronozelos

- formação de coágulos de sangue na artéria ou veia do braço ou perna afetados (trombose)
- pressão sanguínea baixa, choque
- problemas de respiração graves
- obstipação (prisão de ventre), diarreia
- necrose da pele (morte das células da pele) no braço ou perna afetados
- inchaço dos tronozelos, pés ou dedos, causado pela acumulação de fluido no braço ou perna afetados
- “síndrome compartimental”, uma doença caracterizada por dor, inchaço e sintomas neurológicos, bem como dano muscular no braço ou perna afetados
- dor muscular
- proteínas na urina
- suores noturnos
- necrose dos tecidos (morte das células dos tecidos) no braço ou perna afetados, suficientemente grave para causar a amputação

Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)

- envenenamento sanguíneo (sepsis)
- líquido nos pulmões
- dor no estômago
- inflamação da mucosa gástrica (gastrite)
- perda temporária das unhas da mão ou do pé do membro afetado
- compromisso renal
- testes sanguíneos que mostram alterações na forma como os rins estão a funcionar
- estreitamento ou obstrução dos vasos dos membros que levam o sangue do coração

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Beromun

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). O produto deve ser utilizado imediatamente após reconstituição.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Beromun

- A substância ativa é a tasonermina. Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tasonermina. O conteúdo de um frasco para injetáveis de Beromun pó deve ser reconstituído com 5,3 ml de solução injetável estéril de cloreto de sódio a 0,9%.
- Os outros componentes (excipientes) são fosfato monossódico di-hidratado, hidrogenofosfato dissódico dodecahidratado e albumina sérica humana.

Qual o aspeto de Beromun e conteúdo da embalagem

Beromun é um pó de cor branca a esbranquiçada para solução para perfusão (pó para perfusão) fornecido num frasco de vidro para injetáveis com uma rolha de borracha e selado com cápsula de alumínio ou tipo “flip-off” (cápsula de fecho de abertura fácil).

Cada embalagem contém 4 frascos para injetáveis contendo pó.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luxemburgo

Grão-Ducado do Luxemburgo

Fabricante

Eumédica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburgo
Grão-Ducado do Luxemburgo
Tel : +352 27403070

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.