

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beromun 1 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține tasonermin* 1 mg, care corespunde la $3,0 - 6,0 \times 10^7$ UI (Unități Internaționale).

*factor de necroză tumorală alfa-1a (TNF α -1a), produs în celulele E. coli prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 20,12 mg (0,87 mmol). După reconstituirea în soluție de clorură de sodiu fiziologică 0,9%, cantitatea de sodiu este de 37,82 mg (1,64 mmol)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă (pulbere perfuzabilă).

Pulberea este de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Beromun este indicat la adulți ca adjuvant în intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea tumorii, pentru prevenirea sau amânarea amputării, sau pentru tratament paleativ, în caz de sarcom de țesut moale nerezecabil al extremităților, administrat în asociere cu melfalan, sub formă de perfuzie loco-regională la un membru (PLRM) în condiții de hipertermie ușoară.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest tratament trebuie administrat în centre specializate, de către echipe de chirurghi cu experiență în tratarea sarcomului de membru și în procedura PLRM, având o unitate de terapie intensivă disponibilă în regim de urgență și facilități de monitorizare continuă a cantității de medicament care trece în circulația sistemică.

Doze

Beromun

Membru superior: 3 mg doză totală PLRM

Membru inferior: 4 mg doză totală PLRM

Melfalan:

Doza de melfalan se calculează după metoda litru-volum 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.), până la o doză maximă de 150 mg.

13 mg / litru volum perfuzat la membrul superior
10 mg / litru volum perfuzat la membrul inferior

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Beromun la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare:

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului:

În momentul preparării și manipulării soluției de Beromun este recomandată purtarea mănușilor. În situația în care Beromun sub formă de pulbere uscată sau de soluție reconstituită intră în contact cu pielea sau mucoasele acesta trebuie îndepărtat prin clătire abundentă cu apă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Beromun trebuie administrat prin PLRM în condiții de hipertermie ușoară. Circuitul de perfuzie (pompă peristaltică, oxigenator cu rezervor integrat, schimbător de căldură, tubulatură de conectare) trebuie pregătit înainte de operație și va fi asigurat cu 700 până la 800 ml de soluție perfuzabilă, pentru un hematocrit de 0,25 la 0,30.

Nivelul de perfuzie trebuie ales astfel încât să cuprindă întregul țesut afectat (fiind acceptate căile arterelor iliacă externă, femurală, femuro-poplitee, poplitee, axiliară și brahială) și se vor introduce catetere. Pierderea externă de căldură a membrului trebuie prevenită prin aplicarea de păături termice, iar temperatura membrului va fi monitorizată continuu cu sonde de temperatură inserate în țesutul subcutanat și muscular. Mâna și laba piciorului, dacă nu sunt afectate, trebuie protejate cu bandaje Esmarch (de expulzare). Se va aplica un bandaj de compresie la nivelul proximal al membrului.

După conectarea membrului la circuitul izolat, debitul circulant va fi reglat la 35 - 40 ml / litru volum la membru și minut iar controlul pierderii de lichid de la nivelul membrului în circulația sistemică se va face utilizând markeri radioactivi (vezi pct. 4.4). Reglarea debitului și bandajul de compresie pot fi necesare pentru a se asigura că pierderea de lichid din circuitul de perfuzie către circulația sistemică este stabilă (radioactivitatea în circuitul sistemic a atins un platou) și nu depășește 10%. Beromun trebuie administrat numai dacă pierderea de lichid este sub 10%.

Odată ce temperatura în țesutul subcutanat distal al membrului a ajuns > 38°C (dar nu a depășit 39°C), iar pH-ul soluției perfuzabile este între 7,2 și 7,35, Beromun trebuie injectat în bolus în linia arterială a circuitului. După 30 minute de perfuzie cu Beromun în monoterapie, trebuie adăugat melfalan, în bolus în rezervorul circuitului, sau lent în linia arterială a circuitului. Ulterior, temperatura va fi crescută la > 39°C (dar nu va depăși 40°C), prin măsurarea în două locuri diferite din zona tumorală. Durata perfuziei cu medicamentele asociate, va fi de 60 de minute. Astfel, durata totală de perfuzie este de 90 de minute.

La sfârșitul perfuziei, soluția perfuzabilă trebuie colectată în rezervor, cu adăugarea simultană de lichid de spălare în circuit și menținerea debitului circulant la 35 - 40 ml / litru volum la membru și minut. Spălarea trebuie continuată până când culoarea soluției perfuzabile este limpede roz, transparentă; (vezi pct. 4.4).

Rezecția chirurgicală a tumorii restante va fi efectuată cât de curând posibil. La nevoie, se va avea în vedere o a doua PLRM după 6-8 săptămâni de la prima PLRM (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Contraindicațiile Beromun administrat PLRM, clasificate în funcție de etapele procedurii, sunt:

Contraindicații la Beromun:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boală cardiovasculară severă, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă (Clasa II, III sau IV . NYHA), angină pectorală severă, aritmii cardiace, infarct miocardic în ultimele 3 luni anterioare tratamentului, tromboză venoasă, boală arterială periferică ocluzivă, embolie pulmonară recentă.

Insuficiență pulmonară severă

Ulcer peptic activ sau în antecedentele recente.

Ascită severă.

Tulburări hematologice semnificative, de exemplu număr de leucocite $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobină $< 9 \text{ g/dl}$, număr de trombocite $< 60 \times 10^9/l$, diateză hemoragică sau afecțiune hemoragică acută.

Insuficiență renală semnificativă, de exemplu sindrom nefrotic, valori ale concentrației serice de creatinină $> 150 \mu\text{mol/l}$, sau clearance-ul creatininei $< 50 \text{ ml/minut}$.

Insuficiență hepatică semnificativă, de exemplu valori $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru concentrațiile plasmatice de aspartat amino-transferază, alanină amino-transferază sau fosfatază alcalină; sau concentrații de bilirubină $> 1,25 \times$ limita superioară a valorilor normale.

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

Pacienții care prezintă contraindicații de utilizare a substanțelor vasopresoare.

Pacienții care prezintă contraindicații de utilizare a anticoagulantelor.

Tratament simultan cu substanțe cardiotoxice (de exemplu antracicline).

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

Contraindicații la melfalan:

A se consulta Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru melfalan.

Contraindicații la procedura PLRM:

Ascită severă

Limfoedem sever al membrului.

Pacienții care prezintă contraindicații de utilizare a substanțelor vasopresoare.

Pacienții care prezintă contraindicații de utilizare a anticoagulantelor.

Pacienții care prezintă contraindicații la markeri radioactivi.

Pacienții care prezintă contraindicații la hipertermia membrului.

Pacienții la care există suspiciunea că alimentarea cu sânge la extremitatea distală a tumorii este în mare măsură dependentă de vasele de sânge asociate tumorii. Această suspiciune poate fi clarificată printr-o arteriogramă.

Sarcină și alăptare.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

PLRM trebuie administrată în centre specializate de către echipe de chirurghi cu experiență în tratarea sarcomului de membru și în procedura PLRM, având o unitate de terapie intensivă disponibilă în regim de urgență și cu facilități de monitorizare continuă a cantității de medicament care trece în circulația sistemică. Beromun nu trebuie administrat sistemic.

A se consulta Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru melfalan înainte de începerea unei proceduri PLRM.

Instituirea anesteziei generale și ventilația mecanică ulterioară trebuie aplicate în conformitate cu metodele standard. Este important să se mențină un nivel constant al anesteziei pentru a preveni fluctuații mari ale presiunii sanguine sistemice, ceea ce poate influența pierderea de lichid din circuitul de perfuzie spre circulația sistemică.

Pe durata PLRM, se recomandă insistent monitorizarea presiunii venoase centrale și a presiunii arteriale. De asemenea, în primele 24 până la 48 de ore post-PLRM, sau mai mult dacă este cazul, trebuie efectuată monitorizarea de rutină a presiunii sanguine, a diurezei și a electrocardiografelei. Pentru monitorizarea presiunii arteriale pulmonare și presiunii capilare pulmonare pe durata PLRM și în perioada post-operatorie, poate fi avut în vedere un cateter Swan-Ganz.

Profilaxia și tratamentul febrei, frisoanelor și a altor simptome asemănătoare gripei asociate cu administrarea de Beromun, pot fi realizate prin administrarea de paracetamol (oral sau supozitoare) sau alt analgezic/antipiretic, înainte de procedura PLRM.

Pentru profilaxia șocului, pacienții trebuie hidratați la un nivel maxim înainte de, în cursul și după procedura de perfuzie. Aceasta pentru a asigura condiții hemodinamice optime și o diureză crescută, în special după perfuzie, pentru a permite eliminarea rapidă a cantității reziduale de tasonermin. În cazul unei scăderi semnificative a presiunii sanguine, sunt necesari substituenți de volum suplimentari (soluții cristaloidale și coloidale). Sunt preferate soluțiile coloidale și soluții de hidroxietil amidon, deoarece acestea sunt mai puțin susceptibile să se deplaseze din sistemul vascular. Suplimentar, în funcție de situația clinică, se poate administra un agent vasopresor, de exemplu dopamina, pe durata procedurii PLRM, și în perioada post-operatorie. În cazul instalării unui șoc sever înainte de terminarea PLRM, perfuzia membrului trebuie întreruptă și se va administra terapia adecvată.

Pentru a reduce riscul pierderii de soluție perfuzabilă în circulația sistemică, debitul perfuziei nu trebuie să depășească 40 ml/litru volum la membru și minut. Pierderea potențială de lichid se evaluează prin injectarea în circuitul de perfuzie de albumină sau eritrocite marcate radioactiv, asigurându-se măsuri corespunzătoare pentru monitorizarea continuă a pierderii de radioactivitate în circulația sistemică (Hoekstra HJ, Naujocks T, Schraffordt Koops H, Beekhuis H, van Groningen a Stuling R, ter Veen H, et. al.. Continuous leakage monitoring during hyperthermic isolated regional perfusion of the lower limb: techniques and results. Reg Cancer Treat 1992; 4: 301-304. Klaase JM, Kroon BBR, Van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. Br J Surg 1993; 80: 1124-1126. Sprenger HJ, Markwardt J, Schlag PM. Quantitative Leckkontrolle mit Radionukliden bei der isolierten Extremitätenperfusion. Nuklearmedizin 1994; 33: 248-253.).

Reglarea debitului și bandajul de compresie pot fi necesare pentru a se asigura că pierderea de lichid din circuitul de perfuzie către circulația sistemică este stabilă (nivelul sistemic de radioactivitate a atins un platou) și nu depășește 10%. Perfuzia va fi oprită dacă pierderea cumulativă în circulația sistemică este > 10%. În acest caz, trebuie instituită o procedură standard de spălare, utilizând cel puțin 2 litri de dextran 70 în perfuzie intravenoasă, sau o soluție similară.

După PLRM, va fi efectuată întotdeauna o procedură de spălare standard utilizând dextran 70 în perfuzie intravenoasă, sau o soluție similară. După perfuzia la membru inferior, trebuie utilizați 3 până la 6 litri, iar după perfuzia la membru superior, 1 până la 2 litri. Pentru perfuziile la nivel popliteu și brahial poate fi suficient 1 litru. Procedura de spălare trebuie continuată până se obține un lichid venos clar (roz, transparent).

Trebuie luate măsuri care să asigure perioade de întrerupere a oxigenării membrului cât mai scurte posibil (maxim 20 de minute).

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată atunci când acest lucru este posibil. Atunci când este necesar, o a doua PLRM poate fi luată în considerare la 6-8 săptămâni după prima PLRM.

Dacă este indicată o a doua PLRM, medicii trebuie să aibă în vedere debitul de pierdere de lichid al procedurii PLRM anterioare.

Doza maximă tolerată (MTD) de tasonermin pentru PLRM este de 4 mg, care este de 10 ori mai mare decât MTD sistemică. Prin urmare, atunci când există o pierdere sistemică semnificativă de tasonermin sunt de așteptat reacții adverse grave. S-au administrat pe cale PLRM doze de până la 6 mg de alte preparate TNF α , însă s-a constatat că această doză nu este tolerată din cauza toxicității loco-regionale.

Asocierea cu substanțe cardiotoxice (de exemplu antracicline) trebuie evitată, deoarece este posibil ca tasonermin să crească cardiotoxicitatea, după cum s-a observat în studiile de toxicologie preclinică cu durata de 13 săptămâni. Nu se recomandă administrarea concomitentă de substanțe care pot produce hipotensiune arterială semnificativă (vezi pct. 4.5).

Pe parcursul PLRM și în perioada imediat post-operatorie sunt utilizate o serie de măsuri terapeutice de rutină. Acestea includ administrarea de anestezice standard, analgezice, antipiretice, fluide intravenoase, substanțe anticoagulante și vasopresoare.

Nu există dovezi că aceste substanțe ar contracara efectele farmacodinamice ale tasonermin.

Nu s-au observat până acum interacțiuni semnificative, dar trebuie manifestată precauție (vezi pct. 4.5).

Dacă apar semne de toxicitate sistemică, de exemplu febră, aritmii cardiace, șoc/hipotensiune arterială, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), trebuie instituite măsuri generale de susținere și pacientul va fi transferat imediat la o unitate de Terapie Intensivă pentru monitorizare. Se recomandă substituenți de volum și vasopresoare. Dacă SDRA evoluează poate fi necesară respirația artificială. Trebuie monitorizate atent funcțiile renală și hepatică. Pot să apară tulburări hematologice, în special leucopenie, trombocitopenie și tulburări de coagulare.

În cazuri izolate, după administrarea de Beromun, s-au observat un sindrom de compartiment caracterizat prin durere, edem și simptome neurologice, precum și leziuni musculare la nivelul membrului perfuzat. Prin urmare, pacienții vor fi monitorizați în primele trei zile după PLRM. În cazul în care se stabilește diagnosticul clinic de sindrom de compartiment trebuie avut în vedere următorul tratament:

Fasciotomia tuturor compartimentelor musculare ale membrului afectat,

Diureză forțată și alcalinizarea urinei, dacă apare o leziune musculară cu valori crescute ale concentrației de mioglobină în plasmă și în urină.

Medicamentul reconstituit conține până la 151,27 mg (6,58 mmol) sodiu pe doza recomandată. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Ambalajul primar al acestui medicament conține latex. Acesta poate provoca reacții alergice grave.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

În timpul procedurii PLRM, Beromun a fost administrat concomitent cu interferon-gama, dar nu s-au demonstrat beneficii suplimentare. Adăugarea de interferon-gama la soluția perfuzabilă de tasonermin nu pare să fie asociată cu creșteri semnificative ale producției endogene de tasonermin sau de alte citokine inflamatoare, ca în cazul pacienților cu traumatisme grave. Datele clinice indică faptul că incidența generală a reacțiilor adverse crește dacă pacienții sunt expuși simultan la tasonermin și interferon-gama.

Asocierea cu substanțe cardiotoxice (de exemplu antracicline) trebuie evitată, deoarece este posibil ca tasonerminul să crească cardiotoxicitatea, după cum s-a observat în studiile de toxicologie preclinică cu durata de 13 săptămâni (vezi pct 4.4).

Pe durata PLRM și în perioada imediat post-operatorie se utilizează o serie de măsuri terapeutice. Acestea includ agenți anestezici standard, analgezice, antipiretice, soluții administrate intravenos, anticoagulante și agenți vasopresori. Nu există dovezi clinice că unii din acești agenți antagonizează efectele farmacodinamice ale tasonerminului. Nu s-au observat până acum interacțiuni semnificative, dar trebuie manifestată precauție (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de substanțe care pot produce hipotensiune arterială semnificativă (vezi pct. 4.4).

Trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru melfalan pentru informații privind interacțiunea altor medicamente cu melfalan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele adecvate provenite din utilizarea tasonermin la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu oferă dovezi suficiente în legătură cu dezvoltarea embrională sau post-natală (vezi pct 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Beromun este contraindicat pe timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tasonermin se excretă în laptele uman. Din cauza riscului necunoscut asupra nou născutului, alăptarea este contraindicată timp de 7 zile de la PLRM (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul acestui medicament asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse pot fi datorate Beromun, melfalanului sau PLRM și măsurilor care o însoțesc sau unei asocieri a acestor factori.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate din studiile clinice au fost febră, greață, vărsături, oboseală, aritmie, frisoane, infecție a plăgii și reacții cutanate. Reacțiile adverse sunt fie locale, afectând membrul la care s-a efectuat PLR sau sistemice. Reacțiile adverse sistemice includ reacții generale ușoare și efecte toxice asupra diferitelor sisteme de organe.

Prezentare tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate, indiferent de gravitatea lor, pe game de frecvență utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Infecții și infestări:

Frecvente: infecții, infecția plăgii

Mai puțin frecvente: sepsis

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: leucopenie, trombocitopenie,

Tulburări ale sistemului imunitar:

Frecvente: reacții de hipersensibilitate

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: leziuni ale nervilor, neurotoxicitate periferică, diminuarea stării de conștiență, cefalee

Tulburări cardiace:

Foarte frecvente: aritmie cardiacă

Frecvente: insuficiență cardiacă

Tulburări vasculare

Frecvente: tromboză venoasă, tromboză arterială, șoc, hipotensiune arterială

Mai puțin frecvente: boală arterială ocluzivă periferică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: sindrom de detresă respiratorie acută

Mai puțin frecvente: edem pulmonar

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături

Frecvente: diaree, constipație

Mai puțin frecvente: durere în etajul abdominal superior, gastrită erozivă

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: hepatotoxicitatea

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: reacții cutanate

Frecvente: necroză cutanată, edeme periferice

Mai puțin frecvente: onichomadesis (pierderea unghiilor)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: sindrom de compartiment, mialgii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: proteinurie

Mai puțin frecvente: insuficiență renală acută

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: febră, frisoane, durere, oboseală

Frecvente: transpirație nocturnă

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșterea creatinemiei

Proceduri medicale și chirurgicale

Frecvente. necroza extremităților, suficient de gravă pentru a justifica amputarea

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacțiile adverse locale ca necroza extremităților și sindromul de compartiment pot fi suficient de grave pentru a justifica amputarea.

Debutul tardiv al bolii arteriale ocluzive periferice (BAOP) a membrilor inferioare a fost raportat la pacienți la interval de câțiva ani după PLRM, mai ales la pacienți ce prezintă factori de risc cardiovascular sau cărora li s-a efectuat suplimentar terapie cu radiații a membrului respectiv.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dacă se produce supradozajul accidental, PLRM trebuie oprită imediat și membrul va fi spălat utilizând cel puțin 2 litri de dextran 70 soluție perfuzabilă intravenoasă sau o soluție similară (vezi pct. 4.4).

Dacă apar semne de toxicitate sistemică, de exemplu febră, aritmii cardiace, șoc/hipotensiune arterială, sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), trebuie luate măsuri generale de susținere și pacientul va fi transferat imediat la o unitate de Terapie Intensivă pentru monitorizare. Se recomandă substituenți de volum și vasopresoare. Dacă SDRA evoluează, poate fi necesară respirația artificială. Se vor monitoriza atent funcțiile renală și hepatică. Pot să apară tulburări hematologice, în special leucopenie, trombocitopenie și tulburări de coagulare.

În prezent nu există un antidot specific pentru tasonermin. Tratamentul cu anticorpi anti-TNF α nu este recomandat.

A se citi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru melfalan pentru detalii privind supradozajul cu melfalan.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunostimulatoare, codul ATC: LO3A X11

Mecanism de acțiune:

Activitatea antitumorală *in vivo* se bazează probabil pe efecte directe și indirecte.

Inhibarea directă a proliferării celulelor tumorale

In vitro, tasonerminul este citotoxic sau citostatic pentru o varietate de linii de celule tumorale cu histogeneză diferită.

Efecte directe asupra vascularizației tumorale:

Tasonerminul afectează morfologia și reduce proliferarea celulelor endoteliale și modifică expresia suprafeței celulelor specifice și a proteinelor secretoare (inclusiv molecule de adeziune și proteine care modulează coagularea, interleukine și factori de creștere hematopoietică). La rândul lor, aceste modificări induc o stare pro-coagulantă care determină tromboză microvasculară. De asemenea, este crescută aderența și extravazarea leucocitară, conducând la infiltrarea tumorii cu limfocite, monocite și granulocite. Nu se cunosc în prezent cauzele diferenței de sensibilitate între vascularizația tumorală (ridicată) și vascularizația normală (scăzută).

Efect imunomodulator indirect și direct.

Tasonermin are efecte profunde asupra componentelor celulare ale sistemului imun. Proliferarea limfocitelor B și T activate, dezvoltarea celulelor T citotoxice și a celulelor secretoare de imunoglobulină este mărită, monocitele/macrofagele sunt activate pentru a suprima celulele tumorale, granulocitele sunt activate pentru a prezenta o creștere a activității fagocitare, a respirației celulare și degranulării, precum și o aderență crescută la endoteliu. Suplimentar efectelor directe, tasonermin modulează răspunsurile imune prin inducerea producției de citokine precum și de mediatori cu greutate moleculară mică (prostaglandine, factorul de activare plachetară). Unele dovezi sugerează că aceste activități imunomodulatoare sunt relevante pentru efectele antitumorale; de exemplu activitățile antitumorale ale tasonerminului sunt mult mai puțin pronunțate la animalele cu imunodeficiență. De asemenea, animalele care rejectează tumorile experimentale după administrare de tasonermin, pot dezvolta o imunitate specifică pentru acest tip de celule tumorale.

Efecte farmacodinamice

Testul clasic de determinare a factorului de necroză tumorală a dovedit că tasonermin este activ: după injectarea locală sau sistemică, producând necroza hemoragică a nodurilor tumorali în sistemele tumorale singeneice murinice și xenogeneice (la om). Administrarea sistemică de tasonermin este limitată de efectele sale toxice, doza efectivă anticipată din studiile preclinice fiind substanțial mai mare decât doza maxim tolerată la om.

Eficacitate clinică

Administrarea loco-regională de Beromun, împreună cu melfalan, s-a dovedit a fi foarte eficientă pentru controlul local al sarcoamelor de țesut moale nerezecabil al membrilor. Totuși, tratamentul este în mod specific unul loco-regional și nu este de așteptat să influențeze durata de supraviețuire. O analiză încrucișată a duratei de supraviețuire la pacienții tratați cu Beromun și melfalan prin PLRM, nu a demonstrat vreo diferență în supraviețuire ($p=0,5$), comparativ cu datele anterioare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sistemică:

Informațiile cu privire la farmacocinetica sistemică a tasonermin sunt limitate. S-a observat o relație dependentă de doză, după cum indică scăderea clearance-ului și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică la doze crescătoare. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal la doza intravenoasă maxim tolerată ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) a fost de 15-30 de minute.

Farmacocinetica în perfuzia loco-regională la un membru:

PLRM permite administrarea de concentrații ridicate și constante de tasonermin. Datele obținute de la 51 de pacienți tratați cu PLRM au demonstrat că în circuitul de perfuzie, concentrațiile maxime sunt atinse în 30 de minute de la debutul PLRM și acestea sunt cuprinse între 3000 și 4000 ng/ml. În condițiile pierderii de lichid în circulația sistemică de maxim 2% (observată la 38 din cei 51 de pacienți), concentrațiile maxime de tasonermin în circulația sistemică, au fost atinse în 5 minute de la debutul PLRM și au fost de aproximativ 200 de ori mai mici decât în circuitul de perfuzie. În condițiile unei pierderi de lichid în circulația sistemică mai mari de 2% (observată la 13 din cei 51 de pacienți), concentrațiile maxime de tasonermin în circulația sistemică, rămân de cel puțin zece ori mai mici decât în circuitul de perfuzie.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul toxicologic al tasonermin a fost investigat în studii preclinice la șoarece, șobolan, iepure, câine și maimuță. După administrarea repetată de tasonermin, principalele reacții adverse observate au fost modificările hematologice și circulatorii, astenie și creștere ponderală, precum și tulburări ale funcției hepatice și renale. Modificările hematologice au inclus anemie, creșterea hematocritului, creșterea sau scăderea numărului de leucocite și trombocite, în funcție de speciile studiate și de durata tratamentului. Modificările circulatorii au inclus presiune sanguină scăzută și, în unele studii, frecvență cardiacă crescută și contractilitate scăzută. S-a observat o scădere generală a capacității de sinteză hepatică, confirmată de creșterea valorilor enzimelor hepatice. Alterarea funcției renale s-a manifestat prin creșterea excreției de apă și sodiu, precum și prin creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină. În studiile preclinice nu s-a putut stabili un nivel la care nu se observă efecte toxice, cu excepția unui caz de administrare timp de 7 zile a unei doze de $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ la maimuțe. Modificările observate la doză scăzută în studii cu durata de 13 săptămâni pot fi clasificate ca fiind minime și complet reversibile.

La șoarece, tasonermin nu traversează în măsură semnificativă bariera hemato-encefalică intactă. La maimuțe Rhesus, radiografia corporală integrală după administrarea de tasonermin radiomarcant, nu a indicat un model de distribuție specific. Tasonermin nu a traversat placenta și nu a trecut în tumoarea necrotică. La maimuțe Rhesus, studiile de farmacocinetice după administrare intravenoasă de tasonermin au indicat o excreție nespecifică, nesaturabilă pe calea filtrării renale glomerulare. Este posibil să existe un alt mecanism specific și saturabil de eliminare care implică receptorii de tasonermin.

Nu există dovada unui efect mutagen, nici *in vivo* nici *in vitro*. Nu s-au efectuat studii de toxicitate asupra funcției de reproducere sau de carcinogenicitate datorită faptului că testarea este improprie atât timp cât Beromun este utilizat clinic în PLRM pentru tratarea sarcomului de țesut moale.

Pentru a acoperi utilizarea clinică a Beromun, s-au efectuat experimente pe membrul posterior de șobolan sănătos utilizând doze diferite de tasonermin dar în concentrații similare celor administrate la om. Cu excepția unei ușoare agravări a efectelor ischemice la doze ridicate, examinarea histologică standard a pielii, mușchilor, oaselor, nervilor și vaselor de sânge nu a relevat o diferență între grupul de animale tratate cu tasonermin și cel de control. Nu s-au observat efecte dăunătoare tardive ale tasonerminului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrat de fosfat dihidrogenat de sodiu
Dodecahidrat de fosfat disodic
Albumină serică umană

6.2 Incompatibilități

În cazul perfuziei loco-regionale la un membru, nu se cunosc incompatibilități cu alte componente ale soluției perfuzabile, cu hipertermia sau cu oxigenatorul cu membrană și tubulatura de silicon. Probele de soluție perfuzabilă din câteva PLRM au prezentat concentrații stabile de tasonermin (determinate prin teste ELISA) până la 100 de minute după inițierea perfuziei, fără nici o alterare ce poate fi atribuită degradării. Cu privire la incompatibilitățile cu melfalan se va consulta Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru melfalan.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluție reconstituită:

S-a demonstrat că stabilitatea fizică și chimică la 25 °C este de maxim 48 de ore.

Din considerente microbiologice, soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizată imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine în utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2-8°C, cu excepția cazurilor când amestecurile au fost realizate în condiții de asepsie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flaconul pentru pulbere

Flacoane sterile de sticlă tip I cu dop de cauciuc clorobutil și sigilate cu capace fără filet, din aluminiu, tip flip-off.

Fiecare ambalaj conține 4 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

La prepararea și manipularea soluțiilor de Beromun, se recomandă utilizarea mănușilor. Dacă pulberea uscată de Beromun sau soluția reconstituită vin în contact cu pielea sau mucoasele, zona respectivă trebuie spălată cu apă din abundență.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Conținutul unui flacon de Beromun pulbere trebuie reconstituit cu 5,3 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile. Prin agitare ușoară se obține o soluție omogenă. Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie analizată vizual pentru a constata prezența unor eventuale particule. Soluția trebuie să fie incoloră până la galben pal.

Medicamentul nu are în compoziție conservanți și este pentru utilizare unică. În mod normal, conținutul unui flacon trebuie utilizat imediat după deschidere (vezi pct. 6.3). Pentru instrucțiuni de administrare, vezi pct. 4.2.

Eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Marele Ducat de Luxemburg

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/097/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 aprilie 1999

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 aprilie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Copenhaga
Danemarca

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Nu este cazul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beromun 1 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Tasonermin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 1 mg tasonermin. care corespunde la $3,0-6,0 \times 10^7$ UI.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Dihidrat de fosfat dihidrogenat de sodiu, dodecahidrat de fosfat disodic, albumină serică umană

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

4 flacoane cu pulbere pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare prin PLRM.
Administrare intraarterială

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

De unică utilizare. După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Marele Ducat de Luxemburg

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/097/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
ETICHETA FLACONULUI DE BEROMUN**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Beromun 1 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Tasonermin
Administrare intraarterială

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Beromun 1 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă Tasonermin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Beromun și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Beromun
3. Cum să utilizați Beromun
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Beromun
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Beromun și pentru ce se utilizează

Beromun are ca substanță activă tasonermin (factor de necroză tumorală alfa-1a; TNF α -1a) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant. Aparține unei clase de compuși cunoscuți ca substanțe imunostimulatoare, care ajută sistemul imun al corpului dumneavoastră să lupte cu celulele canceroase.

Beromun este utilizat împreună cu un medicament care conține melfalan pentru tratarea sarcomului de țesut moale de la nivelul brațelor sau al picioarelor. Prin reducerea dimensiunii tumorii acest tratament intenționează să permită îndepărtarea chirurgicală mai ușoară a acesteia, preîntâmpinând vătămarea gravă a țesutului sănătos, a nervilor și a vaselor de sânge înconjurătoare, și să întârzie sau eventual să prevină necesitatea amputării brațului sau a piciorului.

2 Ce trebuie să știți înainte să utilizați Beromun

Nu utilizați Beromun

- dacă sunteți alergic la tasonermin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă suferiți de tulburări cardiace severe
- dacă suferiți de tulburări pulmonare severe
- dacă aveți sau ați avut recent ulcer gastric
- dacă numărul diferitelor tipuri de celule din sânge este prea scăzut sau dacă aveți probleme la sângerare
- dacă suferiți de boli moderate sau severe de ficat sau rinichi
- dacă nu puteți lua vasopresoare (medicamente care sunt utilizate pentru creșterea tensiunii arteriale scăzute), anticoagulante (medicamente care sunt utilizate pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge) sau markeri radioactivi
- dacă sunteți tratat simultan cu medicamente care sunt toxice pentru inimă
- dacă aveți valori crescute ale concentrațiilor de calciu din sânge
- dacă suferiți de unele infecții care nu răspund la antibiotice

- dacă suferiți de o umflare severă a brațului sau piciorului afectat, cauzată de acumulare locală de lichid, sau aveți acumulare severă de lichid în abdomen
- dacă suferiți de răni extinse sau severe, ulcere sau inflamații la nivelul brațului sau piciorului afectat
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- dacă alăptați, trebuie să opriți alăptarea pentru cel puțin șapte zile după administrarea Beromun

Atenționări și precauții:

Beromun vă va fi administrat de către un medic care are experiență și este specializat în tehnica perfuziei loco-regionale la un membru (PLRM). Această tehnică asigură menținerea Beromunla nivelul brațului sau piciorului afectat. Este important ca ca acesta să nu ajungă în restul organismului, deoarece această situație ,cunoscută ca pierdere sistemică de lichid. poate produce reacții adverse severe la nivelul principalelor organe ale corpului.

Pe durata PLRM și o perioadă de șapte până la zece zile după aceea va trebui să rămâneți în spital, timp în care medicul dumneavoastră va efectua monitorizarea atentă a tensiunii arteriale, circulației și a apariției oricărei reacții adverse. Este posibil să fie necesar să stați o scurtă perioadă într-o unitate de terapie intensivă (ATI) imediat după PLRM.

O afecțiune rară numită „sindrom de compartiment” poate apare în primele trei zile după administrarea Beromun. Simptomele de leziuni musculare, inclusiv dureri, tumefiere, precum și simptome neurologice la membrul perfuzat (de exemplu parestezie, paralizie) trebuie raportate imediat medicului care vă tratează.

Beromun împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Trebuie sa va informați medicul mai ales dacă utilizați medicamente care scad tensiunea arterială (pentru tratarea hipertensiunii arteriale).

Pentru PLRM vă vor fi administrate și alte medicamente pentru controlul durerii, febrei, tensiunii arteriale, coagulării precum și anestezie generală.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să utilizați Beromun dacă sunteți gravidă.

Nu trebuie să alăptați cel puțin șapte zile după administrarea de Beromun.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante.

Beromun conține sodiu

Medicamentul reconstituit conține până la 151,27 mg (6,58 mmol) sodiu pe doză recomandată.

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Ambalajul primar conține cauciuc natural (latex)

Ambalajul primar al acestui medicament conține cauciuc natural (latex). Acesta poate provoca reacții alergice grave.

3. Cum să utilizați Beromun

Beromun va fi administrat prin tehnica perfuziei loco/regionale (PLRM), împreună cu medicamentul anti-tumoral melfalan. Administrarea se va realiza în timp ce dumneavoastră sunteți sub influența unui anestezic general.

Fluxul sanguin spre și de la membrul afectat va fi oprit pe durata operației utilizând un bandaj de compresie arterială. Sângele este alimentat cu oxigen prin intermediul unei mașini inimă plămân și apoi este pompat din nou în artera membrului afectat printr-un cateter, în același timp fiind drenat din vena principală. Beromun și apoi melfalan sunt injectate în acest circuit, în total membrul afectat va fi expus la Beromun timp de 90 de minute.

Doza recomandată de Beromun depinde de membrul afectat, de obicei este de 3 mg dacă membrul afectat este brațul sau 4 mg dacă membrul afectat este piciorul. Soluția rezultată vă va fi administrată intraarterial în brațul sau piciorul dumneavoastră prin PLRM o perioadă inițială de 30 minute. Apoi se va adăuga o doză de maxim 150 mg melfalan și PLRM va continua pentru încă 60 de minute.

La sfârșitul PLRM, membrul va fi spălat cu un lichid adecvat pentru a îndepărta toată cantitatea de Beromun și melfalan din membru.

PLRM permite ca toate celulele tumorale din membru pot fi expuse la o doză foarte mare de Beromun și melfalan, asigurând cel mai bun efect anti-tumoral posibil, fără a ajunge în restul corpului, unde poate produce reacții adverse grave

În mod normal, Beromun nu va fi administrat prin procedura PLRM decât o singură dată. Dacă este necesar, administrarea se va repeta după cel puțin șase săptămâni de la prima PLRM.

Dacă utilizați mai mult Beromun decât trebuie

Deoarece Beromun este administrat întotdeauna în spital, de către medici calificați și cu experiență, supradozajul accidental este puțin probabil. Totuși, dacă acest lucru se întâmplă, membrul afectat va fi spălat imediat, cu o soluție adecvată, pentru îndepărtarea Beromun, iar PLRM va fi oprită.

În cazul puțin probabil în care medicul dumneavoastră consideră că prezentați sau ați putea prezenta reacții adverse periculoase veți fi imediat transferat la o unitate de terapie intensivă (ATI) din spital pentru a vă putea supraveghea mai îndeaproape și a începe tratamentul adecvat.

Dacă există o pierdere semnificativă sistemică de Beromun

Dacă mai mult de 10% din Beromun ajunge în restul organismului, medicul dumneavoastră va lua aceleași măsuri ca în caz de supradozaj.

Dacă aveți întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui medicament adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacțiile adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse sunt cauzate de Beromun, melfalan, de procedura PLRM sau de o asociere a acestor factori. Unele din aceste reacții adverse pot fi grave, în special dacă Beromun ajunge și în restul corpului (pierdere sistemică de lichid). În aproximativ 2% din cazuri, Beromun poate determina leziuni tisulare la nivelul brațului sau piciorului afectat, destul de severe pentru a necesita amputarea. Dacă există riscul apariției unor reacții adverse grave medicul dumneavoastră vă va transfera imediat la o unitate de terapie intensivă pentru a vă monitoriza cu atenție și pentru a începe tratamentul adecvat.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu acest medicament (grupate în funcție de probabilitatea de a apărea).

Foarte frecvente (pot afecta mai multe de 1 din 10 persoane)

- tulburări ale bătăilor inimii (aritmie cardiacă)
- greață, vărsături
- tulburări hepatice
- bășici la nivelul pielii
- febră (de obicei slabă pînă la moderată), frisoane
- durere în brațul sau piciorul afectat
- oboseală

Frecvente (pot afecta pînă la 1 din 10 persoane)

- infecții
- infecții locale ale răni
- reducerea concentrațiilor anumitor componente ale sîngelui (celule albe și plachete sanguine)
- reacții de hipersensibilitate (alergice)
- leziuni ale nervilor
- scăderea stării de conștiență
- dureri de cap
- tulburări ale funcției inimii care pot produce dificultăți la respirație sau umflarea gleznelor
- formarea de cheaguri de sînge în arterele sau venele brațului sau piciorului afectat (tromboză)
- tensiune arterială scăzută, șoc
- tulburări respiratorii grave
- constipație, diaree
- necroza pielii (moartea celulelor din piele) la brațul sau piciorul afectat
- umflarea gleznelor, picioarelor sau degetelor produsă de acumularea de lichid în brațul sau piciorul afectat.
- sindromul de compartiment, o afecțiune medicală caracterizată prin durere, inflamație și simptome neurologice precum și tulburări musculare la nivelul brațului sau piciorului afectat.
- dureri musculare
- prezența proteinelor în urină
- transpirații nocturne
- necroză tisulară (moartea țesuturilor) la nivelul brațului sau piciorului afectat care este suficient de gravă pentru a justifica amputarea membrului

Mai puțin frecvente (pot afecta pînă la 1 din 100 persoane)

- infecție în sînge (sepsis)
- acumulare de lichid în plămîni
- dureri la nivelul stomacului
- inflamație a mucoasei gastrice (gastrită)
- pierdere temporară a unghiilor de la degetele membrului afectat
- insuficiență renală
- teste de sînge care evidențiază modificări ale funcției renale
- îngustarea sau blocarea vaselor care aduc sîngele de la inimă de la nivelul membrelor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#)**.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Beromun

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). Medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Beromun

- Substanța activă este tasonermin. Fiecare flacon conține tasonermin 1 mg. Conținutul unui flacon de Beromun pulbere trebuie reconstituit cu 5,3 ml de soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% pentru preparate injectabile.
- Celelalte componente (excipienți) sunt dihidrat de fosfat dihidrogenat de sodiu, dodecahidrat de fosfat disodic, și albumină serică umană.

Cum arată Beromun și conținutul ambalajului

Beromun se prezintă sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă (pulbere perfuzabilă) albă sau aproape albă, livrată într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc și sigilat cu capac fără filet, din aluminiu, tip flip-off. Fiecare ambalaj conține 4 flacoane cu pulbere.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxemburg
Marele Ducat de Luxemburg

Fabricantul

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.