

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Beromun 1 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tasonermin, motsvarande* 3,0-6,0 x 10⁷ IE (Internationella enheter).

* Tumor Necrosis Factor alfa-1a (TNF α -1a) producerad med rekombinant DNA-teknologi i E. coli.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 20,12 mg (0,87 mmol) natrium. Efter beredning i 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisk natriumkloridlösning är mängden 37,82 mg (1,64 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning (pulver till infusionsvätska).

Pulvret är vitt till benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Beromun är avsett för vuxna, som adjuvans till kirurgi inför borttagande av tumör för att undvika eller fördröja amputation, eller i palliativa situationer med icke resecerbara mjukdelssarkom i extremiteterna. Beromun används i kombination med melfalan vid mild hypertermisk isolerad regional perfusion (ILP).

4.2 Dosering och administreringsätt

Denna behandling ska genomföras på specialiserade centra av kirurgteam med erfarenhet av behandling av sarkom i extremiteterna och av ILP-proceduren, med tillgång till intensivvårdsenhet med utrustning för kontinuerlig övervakning för att kunna följa läckage av läkemedel till systemcirkulationen.

Dosering

Beromun:

Övre extremiteten: 3 mg totalt via ILP

Nedre extremiteten: 4 mg totalt via ILP

Melfalan:

Melfalan-dosen beräknas enligt Wieberdinks liter-volym-metod (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.). Maximal dos är 150 mg.

13 mg/l perfunderad övre extremitetsvolym

10 mg/l perfunderad nedre extremitetsvolym

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Beromun för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Vid beredning och hantering av Beromun lösning bör handskar användas. Tvätta noggrant med vatten om pulver eller färdigberedd lösning av Beromun skulle komma i kontakt med hud eller slemhinnor.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Beromun ska administreras med mild hypertermisk ILP. Perfusionskretsen (cirkulationspump, oxygenator med integrerad behållare, värmväxlare, anslutande slangar) ska före operationen primas med 700-800 ml perfusat, med hematokrit 0,25 - 0,30.

Perfusionsnivån ska väljas för att ge tillräcklig försörjning till berörda vävnader (tillförsel via arteria iliaca externa, a. femoralis, a. poplitea, a. axillaris eller a. brachealis rekommenderas). Extern värmeförlust från extremiteten kan förhindras genom användning av värmeisolerande filter. Temperaturen i extremiteten bör monitoreras kontinuerligt med hjälp av termistorer placerade i subkutana vävnader och muskler. Händer och fötter bör skyddas med Esmarch kompressionsbandage ifall de inte är berörda av ingreppet. En stas bör anbringas på extremiteten proximalt om perfusionskretsen.

Flödes hastigheten skall justeras till 35-40 ml/l extremitetsvolym/min och läckaget från extremiteten till systemcirkulationen kontrolleras med hjälp av radioaktiv markörmetodik (se avsnitt 4.4). Justering av flödes hastighet och stas tryck kan vara nödvändigt för att försäkra sig om att läckaget från perfusionskretsen till systemcirkulationen ej överskrider 10% och är stabilt (systemnivån av radioaktivitet har nått en plåtå). Beromun ska endast administreras om läckaget är mindre än 10 %.

När temperaturen i det distala subkutana partiet av extremiteten har uppnått >38°C (men ej över 39°C) och pH i perfusatet är mellan 7,2 och 7,35 ska Beromun injiceras som bolus i den arteriella delen av kretsen. Efter 30 minuters perfusion med enbart Beromun, ska melfalan läggas till som bolus i behållaren i perfusionskretsen, eller långsamt tillföras i den arteriella delen av kretsen. Temperaturen bör då öka till >39°C (men ej över 40°C) vid två olika mätningar inom tumörområdet. Perfusionstiden efter tillägg av melfalan bör vara 60 minuter. Den totala perfusionstiden bör därmed uppgå till 90 minuter.

I slutet av perfusionen ska perfusatet samlas i behållaren samtidigt som wash-out-vätska tillförs i kretsen och cirkuleras med samma flödes hastighet, 35-40 ml/l extremitetsvolym/min. Sköljningen ska fortsätta tills perfusatet är klart rosa, genomskinligt (se avsnitt 4.4).

Kirurgisk resektion av tumörresterna ska genomföras om det är möjligt. Om det behövs kan en andra ILP övervägas 6-8 veckor efter den första (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer mot Beromun ILP, uppdelat på de olika komponenterna i proceduren är:

Kontraindikationer mot Beromun:

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Signifikant kardiovaskulär sjukdom, t ex hjärtinsufficiens (NYHA klass II, III eller IV), svår angina pectoris, hjärtarytmi, hjärtinfarkt under de senaste 3 månaderna före behandling, venös trombos, ocklusiv perifer arteriell sjukdom, nyligen genomgången lungemboli.

Kraftigt nedsatt lungfunktion.

Nyligen genomgången eller aktivt magsår.

Svår ascites.

Signifikant hematologisk rubbning, t ex leukocyter $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$, trombocyter $< 60 \times 10^9/l$, hemorragisk diates eller aktiv blödningsrubbning.

Signifikant njurpåverkan, t ex nefrotiskt syndrom, serumkreatinin $> 150 \mu\text{mol/l}$ eller kreatininclearance $< 50 \text{ ml/min}$.

Signifikant leverinsufficiens, t ex $> 2 \times$ övre normalgränsen för asparat-aminotransferas, alanin-aminotransferas eller alkaliska fosfataser; eller bilirubinnivå $> 1.25 \times$ övre normalgränsen.

Hyperkalcemi $> 12 \text{ mg/dl}$ (2.99 mmol/l).

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att använda kärlsammandragande preparat.

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att använda antikoagulantia.

Samtidig behandling med kardiotoxiska läkemedel (t ex antracykliner).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Kontraindikationer mot melfalan:

Var god se produktresumé för melfalan.

Kontraindikationer mot ILP-proceduren:

Svår ascites.

Uttalat lymfödem i extremiteten.

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att använda kärlsammandragande preparat.

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att använda antikoagulantia.

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att använda radioaktiva markörer.

Patienter hos vilka det är kontraindicerat att genomföra hypertermi i extremiteterna.

Patienter hos vilka blodtillförseln till extremiteten distalt om tumören misstänks vara höggradigt beroende av tumörassocierade blodkärl. Detta kan klarläggas med angiografi.

Graviditet och amning.

4.4 Varningar och försiktighet

ILP ska genomföras på specialiserade centra av kirurgteam med erfarenhet av behandling av sarkom i extremiteterna och av ILP-proceduren, med tillgång till intensivvårdsenhet och möjlighet att följa läckage av läkemedlet till systemcirkulationen. Beromun får inte tillföras systemiskt.

Var god läs produktresumén för melfalan innan ILP-proceduren påbörjas.

Allmän anestesi och därefter assisterad andning ska genomföras enligt standardmetoder. Det är viktigt att bibehålla en konstant nivå av anestesi för att motverka stora förändringar i systemblodtrycket, vilket kan påverka läckaget till systemcirkulationen från perfusionskretsen.

Under ILP-behandling rekommenderas monitorering av centralvenöst och arteriellt tryck. Dessutom bör man följa blodtryck, urinproduktion och EKG rutinmässigt under de första 24-48 timmarna efter avslutad ILP, eller längre vid behov. Monitorering av pulmonellt arteriellt tryck och "wedge"-tryck under ILP samt postoperativt med en Swan-Ganz-kateter kan övervägas.

Paracetamol (oralt eller som suppositorium) eller ett annat analgetikum/antipyretikum kan användas som profylax och behandling av feber, frossa och andra influensaliknande symtom i samband med Beromun-behandling.

Patienterna bör hydreras maximalt före, under och efter perfusionen. Detta motverkar chock och säkerställer optimala hemodynamiska förhållanden, hög urinproduktion och snabb clearance av kvarvarande tasonermin. Dessutom bör vätska (kristallin eller kolloid) finnas tillgänglig för behandling i de fall ett signifikant blodtrycksfall uppträder. Vätskor baserade på kolloider och hydroxietylsterkelse är att föredra eftersom dessa medför mindre risk för läckage till kärlsystemet. Om det finns kliniskt behov kan man dessutom ge kärlsammandragande läkemedel, t ex dopamin, både under ILP-proceduren och post-operativt. I de fall svår chock inträffar innan ILP-proceduren har avslutats, bör perfusionsbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges.

För att minimera risken för läckage av perfusionsvätska till systemcirkulationen, bör flödes hastigheten vid perfusionen inte överskrida 40 ml/l extremitetsvolym/min. Potentiellt läckage bör mätas med radioaktivt märkt albumin eller erythrocyter injicerat i perfusionskretsen, med tillfredsställande metoder för kontinuerlig monitorering av radioaktivt läckage till systemcirkulationen. Justering av flödes hastigheten och trycket i stasen kan vara nödvändigt för att säkerställa att läckaget är stabilt (systemnivån av radioaktivitet har nått en plåtå) och inte överskrider 10 %. Perfusionen bör avslutas om det kumulativa läckaget till systemcirkulationen är >10 %. Detta skall åtföljas av standardiserad wash-out med åtminstone 2 liter dextran 70 intravenös infusion eller motsvarande.

Efter avslutad ILP skall standardiserad wash-out genomföras. Efter perfusion av de nedre extremiteterna bör 3-6 liter dextran 70 intravenös infusion eller motsvarande användas och efter perfusion av de övre extremiteterna 1-2 liter. Efter perfusion av arteria poplitea och arteria brachialis behövs ofta inte mer än 1 liter vätska. Wash-out bör fortgå tills dess ett klart (rosa, genomskinligt) venöst flöde erhålles.

Åtgärder bör vidtagas för att säkerställa att perioderna med avbruten syretillförsel till extremiteterna är så korta som möjligt (maximalt 20 minuter).

Kirurgisk resektion av återstoden av tumören bör genomföras när det är möjligt. Om det är nödvändigt kan en andra ILP övervägas efter 6-8 veckor.

Om en andra ILP är indicerad, bör läkaren ta hänsyn till läckagenivån vid föregående ILP.

Den maximalt tolererade dosen (MTD) av tasonermin vid ILP är 4 mg, vilket är 10 gånger högre än MTD vid systemtillförsel. Av det skälet kan allvarliga oönskade effekter förväntas vid signifikant läckage av tasonermin. Doser upp till 6 mg av andra TNF α -preparat har tillförts vid ILP, men denna dos ledde till oacceptabel lokal regional toxicitet.

Kombination med kardiotoxiska substanser (t ex antracykliner) ska undvikas eftersom det är möjligt att tasonermin kan öka kardiotoxiciteten, vilket har observerats i prekliniska 13-veckors toxikologiska studier. Samtidig tillförsel av medel som väntas orsaka signifikant hypotension rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Ett antal terapeutiska åtgärder används rutinmässigt under ILP och omedelbart postoperativt. Dessa inkluderar vanliga anestesimedel, analgetika, antipyretika, intravenös vätsketillförsel, antikoagulantia och kärlsammandragande preparat. Det finns inga tecken på att något av dessa läkemedel motverkar den farmakodynamiska effekten av tasonermin. Ingen signifikant interaktion har än så länge noterats, men försiktighet bör iakttas (se avsnitt 4.5).

Om tecken på systemtoxicitet föreligger, t ex feber, hjärtarytmier, chock/hypotension, "adult respiratory distress syndrome" (ARDS) bör generella stödåtgärder sättas in och patienten bör omedelbart överföras till intensivvårdsavdelning för övervakning. Volymexpansion och kärlsammandragande medel rekommenderas. Respiratorbehandling kan behövas vid ARDS. Njur- och leverfunktionen bör följas noga. Hematologiska förändringar, särskilt leukopeni, trombocytopeni och koagulationsstörningar kan väntas.

Fall av kompartmentsyndrom karaktäriserade av smärta, svullnad och neurologiska symtom, liksom muskelskador som påverkar den perfunderade extremiteten har observerats hos enstaka patienter som behandlats med Beromun. Patienterna ska därför monitoreras under de första 3 dagarna efter ILP. Om den kliniska diagnosen kompartmentssyndrom ställs bör följande behandling övervägas:

- Fasciotomi av alla muskelkompartiment i den berörda extremiteten.
- Forcerad diures och alkalisering av urinen, om en muskelskada med förhöjda nivåer myoglobin i plasma och urin förekommer.

Den färdigberedda lösningen innehåller upp till 151,27 mg (6,58 mmol) natrium per rekommenderad dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Läkemedelsförpackningens material innehåller latex. Kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Beromun har använts tillsammans med interferon-gamma vid ILP, men ingen additiv effekt har visats. Tillägg av interferon-gamma till tasonermin-perfusatet förefaller inte resultera i någon signifikant ökning av produktionen av endogent TNF α eller andra inflammatoriska cytokiner vilket visats hos patienter med svårt trauma. Kliniska data indikerar emellertid att den totala incidensen av biverkningar ökar om patienterna samtidigt använder tasonermin och interferon-gamma.

Kombination med kardiotoxiska läkemedel (t ex antracykliner) bör undvikas eftersom det är möjligt att tasonermin ökar kardiotoxiciteten, vilket observerats i en preklinisk 13-veckors toxikologisk studie (se avsnitt 4.4).

Ett antal terapeutiska åtgärder används rutinmässigt under ILP och omedelbart postoperativt. Detta inkluderar vanliga anestesimedel, analgetika, antipyretika, intravenös vätsketillförsel, antikoagulantia och kärlsammandragande preparat. Det finns inga tecken på att något av dessa läkemedel motverkar den terapeutiska effekten av tasonermin. Ingen signifikant interaktion har än så länge noterats, men försiktighet bör iakttagas (se avsnitt 4.4).

Samtidig tillförsel av medel som väntas orsaka signifikant hypotension rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Beträffande information om interaktioner för melfalan, se produktresumén för melfalan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av tasonermin i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryonal utveckling och utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Beromun är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om tasonermin utsöndras i bröstmjolk. Med tanke på att risken för barnet inte är känd, är amning kontraindicerat under 7 dagar efter ILP (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga data om den eventuella effekten av detta läkemedel på manlig eller kvinnlig fertilitet finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar kan vara relaterade till Beromun, till melfalan eller till ILP och därmed sammanhängande åtgärder eller en kombination av dessa faktorer.

De mest frekventa biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar var feber, illamående, kräkningar, trötthet, arytmier, frossa, smärta, sårinfektion och hudreaktion. Biverkningarna är antingen lokala och påverkar den lem som behandlas med ILP, eller systemiska. Systemiska biverkningar inkluderar lindriga konstitutionella reaktioner och toxiska effekter på olika organsystem.

Tabellsammandrag av biverkningar

Biverkningar har sorterats enligt frekvens enligt följande konvention:

mycket vanliga	($\geq 1/10$)
vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Infektioner och infestationer

Vanliga:	Infektion, sårinfektion
Mindre vanliga:	Sepsis

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	Leukopeni, trombocytopeni
----------	---------------------------

Immunsystemet

Vanliga:	Överkänslighetsreaktion
----------	-------------------------

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Nervskador, perifer neurotoxicitet, förändrat medvetandetillstånd, huvudvärk

Hjärtat

Mycket vanliga:	Arytmier
Vanliga:	Hjärtsvikt

Blodkärl

Vanliga:	Ventrombos, artäriell trombos, chock, hypotension
Mindre vanliga:	Perifer arteriell ocklusionssjukdom

Andningsvägar bröstorg och mediastinum

Vanliga:	Andnödssyndrom hos vuxna (ARDS)
Mindre vanliga:	Lungödem

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	Illamående, kräkningar
Vanliga:	Diarré, förstoppning
Mindre vanliga:	Smärta från bukens övre del, eroderande gastrit

Lever och gallvägar	
Mycket vanliga:	Levertoxicitet
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Hudreaktioner
Vanliga:	Hudnekros, perifert ödem
Mindre vanliga:	Onychomadesis (förlust av naglar)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Kompartmentsyndrom, myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga:	Proteinuri
Mindre vanlig:	Akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Feber, frossa, smärta, trötthet
Vanliga:	Nattliga svettningar,
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Förhöjt blodkreatinin
Kirurgiska och medicinska åtgärder	
Vanliga:	Nekros i extremiteter, allvarliga nog att kräva amputation

Beskrivning av utvalda biverkningar

Nekros i extremiteter samt kompartmentsyndrom kan vara tillräckligt allvarligt för att kräva amputation.

Fördröjd debut av perifer arteriell ocklusionssjukdom (PAOD, Peripheral arterial occlusive disease) i nedre extremiteterna har rapporterats hos patienter flera år efter ILP-behandling, framförallt hos patienter med etablerade kardiovaskulära riskfaktorer, eller hos patienter som genomgått strålning av den drabbade extremiteten.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Skulle överdosering av misstag inträffa, ska ILP avslutas omedelbart och extremiteten sköljas med minst 2 liter dextran 70 intravenös infusion eller motsvarande (se även avsnitt 4.4).

Om tecken på systemtoxicitet förekommer (t ex feber, hjärtarytmier, chock/hypotension, ARDS) bör allmänna stödåtgärder sättas in och patienten omedelbart överförs till intensivvårdsavdelning för övervakning. Volymexpanderande medel och kärlsammandragande preparat rekommenderas. Respiratorbehandling kan vara nödvändigt om ARDS utvecklas. Njur- och leverfunktion bör följas noggrant. Hematologiska störningar, speciellt leukopeni, trombocytopeni och koagulationsstörningar kan förväntas.

Det finns ingen specifik antidot mot tasonermin. Behandling med anti-TNF α antikroppar rekommenderas inte.

Var god se produktresumé för melfalan för information om överdosering med melfalan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunstimulerande medel, ATC-kod L03A X11

Verkningsmekanism

In vivo antitumöraktiviteten är troligen baserad på direkta och indirekta effekter.

Direkt hämning av proliferationen av tumörcellen: Tasonermin är cytotoxisk eller cytostatisk *in vitro* för ett antal tumörcellinjer av olika histogener.

Direkt effekt på tumörkärlen: Tasonermin påverkar morfologin och reducerar proliferationen av endotelceller och modifierar uttrycket av specifika celltyper och sekretoriska proteiner (inklusive adhesionsmolekyler och proteiner som modulerar koagulationen, interleukiner och hematopoietiska tillväxtfaktorer). Dessa förändringar leder i sin tur till ett prokoagulativt tillstånd, som leder till mikrovaskulär trombos. Dessutom, ökar vidhäftningen och extravasation av leukocyter, vilket leder till infiltration av tumören med lymfocyter, monocyter och granulocyter, Anledningen till den skilda känsligheten hos tumörkärlen (hög) jämfört med normal kärlbädd (låg) är för närvarande inte känd.

Indirekt och direkt immunmodulering: Tasonermin har genomgripande effekter på de cellulära komponenterna i immunsystemet. Proliferationen av aktiverade B- och T-lymfocyter, utveckling av cytotoxiska T-celler och celler som utsöndrar immunglobulin ökar. Monocyter/makrofager aktiveras för att döda tumörceller. Granulocyter aktiveras för att utveckla ökad fagocyt-aktivitet, "respiratory burst" och degranulering samt vidhäftning till endotelet. Som tillägg till den direkta effekten modulerar tasonermin immunsvaret genom induktion av produktionen av cytokiner och lågmolekylära mediatorer (prostaglandiner, trombocytaktiverande faktor). Mycket tyder på att dessa immunmodulerande aktiviteter har betydelse för den antitumorala effekten, bl a är den tumörhämmande effekten betydligt mindre uttalad hos immundepriverade djur. Djur som motstått utveckling av experimentella tumörer efter behandling med tasonermin kan dessutom utveckla specifik immunitet för den aktuella tumörcellstypen.

Farmakodynamisk effekt

Tasonermin är aktivt i klassiska analysystem av "tumour necrosis factor, och framkallar hemorragisk nekros i tumörnoduli i murina syngena och humana xenogena tumörsystem efter lokal eller systemisk injektion.

Systemisk tillförseln av tasonermin begränsas av toxiska effekter, den effektiva dosen förutsagd från prekliniska studier är väsentligt högre än den observerade humana maximalt tolererade dosen.

Klinisk effekt

Isolerad loco-regional tillförsel av Beromun, i kombination med melfalan, har visats vara mycket effektiv vid mjukdelssarkom i extremiteterna. Behandlingen är emellertid loco-regional och påverkan på överlevnaden kan ej förväntas. En analys av överlevnaden hos matchade par som behandlats med Beromun och melfalan via ILP visade ingen skillnad gentemot historiska kontroller beträffande överlevnad ($p=0.5$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Systemisk farmakokinetik:

Den farmakokinetiska informationen beträffande systemisk tillförsel av tasonermin är sparsam. Ett dosberoende har observerats beträffande minskningen i clearance och ökningen i halveringstid med ökande dos. Den terminala halveringstiden vid maximalt tolererad intravenös dos (150 µg/m²) var 15-30 minuter.

Farmakokinetik vid ILP:

ILP medger tillförsel av höga och relativt stabila koncentrationer av tasonermin. Data från 51 ILP-patienter visade att maximal koncentration av tasonermin (mellan 3000 och 4000 ng/ml) i perfusionskretsen uppnåddes 30 minuter efter start av ILP. Under förutsättning av mindre än 2% systemläckage (observerat hos 38 av 51 patienter) uppnåddes maximal systemkoncentration av tasonermin inom 5 minuter efter start av ILP med ungefär 200 gånger lägre nivå än i perfusionskretsen. Under förutsättning av systemläckage större än 2 % (observerat hos 13 av 51 patienter) var den maximala systemkoncentrationen av tasonermin ändå minst 10 gånger lägre än i perfusionskretsen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxikologiska profilen hos tasonermin har undersökts i prekliniska studier (mus, råtta, kanin, hund och apa). Förändringar i hematologi och cirkulation, minskat välbefinnande, viktökning samt förändrad lever- och njurfunktion var de främsta bieffekterna som observerades vid upprepad tillförsel av tasonermin. De hematologiska förändringarna omfattade anemi, förhöjda hematokritvärden samt ökat eller minskat antal leukocyter och trombocyter beroende på species och behandlingstid. Cirkulationsförändringarna bestod av minskat blodtryck och i vissa studier ökad hjärtfrekvens och minskad kontraktilitet. Leverns synteskapacitet minskade, vilket indikerades av ökande leverenzym. Förändrad njurfunktion noterades med ökad vatten- och natriumutsöndring samt ökade nivåer av urinämne och kreatinin. Lägsta toxiska nivå (NOTEL) kunde inte bestämmas i de prekliniska studierna med ett undantag, efter 7 dagars tillförsel av 0.1 µg/kg till apa. De förändringar som observerades vid låg dosering i en 13 veckors-studie var minimala och helt reversibla.

Tasonermin passerar inte en intakt blod-hjärn-barriär hos mus i någon signifikant utsträckning. Hos Rhesusapa visade helkroppsaautoradiografi med radioaktivt märkt tasonermin inget specifikt distributionsmönster. Tasonermin passerade inte placentabarriären och gick inte över i nekrotiska tumörer. Hos Rhesusapa indikerade farmakokinetiska studier efter intravenös tillförsel av tasonermin en ospecifik, ej mättnadsbar utsöndring via glomerulär filtration. Specifik och mättnadsbar eliminationsmekanism som involverar tasonermin-receptorn är mindre trolig.

Inga tecken på mutagena effekter har visats *in vivo* eller *in vitro*. Inga reproduktionsstudier eller carcinogenstudier har genomförts eftersom detta inte är tillämpligt vid den avsedda indikationen för Beromun, ILP vid mjukdelssarkom.

För att studera det avsedda kliniska användningsområdet för Beromun, har experiment utförts på bakbenen hos friska råttor med olika doser med syfte att uppnå samma koncentration av tasonermin som vid klinisk tillförsel till människa. Förutom svag ökning av ischemiska effekter vid högre doser, visade histologisk undersökning av hud, muskler, ben, nerver och kärl ingen skillnad mellan de djur som behandlats med tasonermin och kontroldjuren. Man noterade inga sena negativa effekter av tasonermin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat

Humant Serumalbumin

6.2 Inkompatibiliteter

Vid ILP är inga inkompatibiliteter kända vad gäller andra beståndsdelar i perfusionsvätskan, eller vad gäller hypertermi, membranoxygenatorer och silikon slang. Prover från perfusionsvätskan under ett flertal ILP har visat stabila nivåer av tasonermin (mätt med ELISA) upp till 100 minuter efter start av perfusionen, utan tecken till nedbrytning.

Var god se produktresumén för melfalan för information om inkompatibiliteter med melfalan.

6.3 Hållbarhet

3 år

Färdigberedd vätska:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har visats under upp till 48 timmar vid 25 °C.

Från mikrobiologisk synpunkt, bör vätskan användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, faller hållbarhetstiden och förvaringsbetingelserna på användarens ansvar. Normalt bör förvaringstiden inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C om inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med pulver

Injektionsflaska av typ I glas med klorobutylgummipropp och med "flip-off"-lock av aluminium.

Varje förpackning innehåller 4 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för rekonstituering

Innehållet i en injektionsflaska med Beromun pulver bereds med 5,3 ml steril natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) injektionsvätska, lösning. Genom att skaka försiktigt blir lösningen homogen. Den färdigberedda lösningen bör inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administrering. Lösningen är klar till ljusgul.

Den färdigberedda lösningen innehåller inte konserveringsmedel och är avsedd för engångsbruk. När den har öppnats bör den normalt användas omedelbart (se avsnitt 6.3). För instruktioner om administrering, se avsnitt 4.2.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/097/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 april 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 13 april 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Köpenhamn
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Beromun 1 mg pulver till infusionsvätska
tasonermin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tasonermin motsvarande $3,0-6,0 \times 10^7$ IE.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, humant serumalbumin

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

4 injektionsflaskor pulver till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För administrering via ILP.
Intra-arteriell användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Endast för engångsbruk. Preparatet ska användas omedelbart efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använd injektionsvätska eller avfall ska destrueras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/097/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA FÖR BEROMUN

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Beromun 1 mg pulver för infusion
tasonermin
Intra-arteriell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till patienten

Beromun 1 mg pulver till infusionsvätska tasonermin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Beromun är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Beromun
3. Hur du använder Beromun
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Beromun ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Beromun är och vad det används för

Beromun innehåller det aktiva ämnet tasonermin (tumörnekrotiserande faktor alfa-1a), som produceras genom rekombinant DNA-teknik. Det hör till en grupp läkemedel som kallas immunstimulerare, som hjälper kroppens immunsystem att bekämpa cancerceller.

BEROMUN används tillsammans med läkemedel som innehåller melfalan, för att behandla mjukdelssarkom i arm och ben. Genom att reducera storleken på tumören, ges behandlingen för att underlätta kirurgiskt borttagandet av tumören eller för att förhindra svår skada på omgivande friska vävnader och därmed försena eller motverka behovet av amputation av arm eller ben.

2. Vad du behöver veta innan du använder Beromun

Använd inte Beromun

- om du är allergisk mot tasonermin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga hjärtproblem
- om du har en allvarlig lungsjukdom
- om du har eller nyligen haft magsår
- om dina värden på olika blodkroppar är alltför låga eller om du har blödningar
- om du har medelsvår eller svår lever- eller njursjukdom
- om du inte kan använda kärlsammandragande preparat (används för att höja lågt blodtryck), antikoagulantia (läkemedel som verkar hämmande på blodets förmåga att levra sig) eller radioaktiva markörer
- om du samtidigt behandlas med läkemedel som har skadliga effekter på hjärtat
- om du har förhöjda nivåer av kalcium i blodet
- om du har en infektionssjukdom och antibiotika ej har effekt
- om du har en uttalad svullnad i den sjuka armen eller benet p.g.a. lokal vätskeansamling eller har uttalad vätskeansamling i buken.
- om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- om du ammar, måste du avstå från att amma under åtminstone 7 dagar efter behandling med Beromun

Varningar och försiktighet

BEROMUN kommer att tillföras av en läkare som är erfaren och kunnig i tekniken isolerad regional perfusion (ILP). Denna teknik säkerställer att Beromun begränsas till den sjuka armen eller benet. Det är viktigt att det inte når resten av kroppen, eftersom detta så kallade *systemläckage* kan orsaka allvarliga biverkningar på viktiga organ i kroppen.

Efter ILP-behandlingen får du stanna på sjukhuset 7-10 dagar. Din läkare kommer att noggrant följa ditt blodtryck, cirkulation och eventuella biverkningar. Du kan behöva stanna en kort period på intensivvårdsavdelningen direkt efter behandlingen.

Ett tillstånd som kallas ”kompartmentsyndrom” kan utvecklas under dag 1-3 efter tillförelse av Beromun. Symtom på muskelskador i den behandlade kroppsdel, inkluderar smärta, svullnad och neurologiska symtom (t ex känselbortfall, förlamning). Detta ska omedelbart rapporteras till behandlande läkare.

Andra läkemedel och Beromun

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare om du använder mediciner som sänker blodtrycket (medel mot högt blodtryck).

Vid ILP-behandling får du också läkemedel för att kontrollera smärta, feber, blodtryck, blodkoagulation och även narkosmedel.

Graviditet och amning

Du får inte använda Beromun om du är gravid. Du får inte amma under åtminstone de 7 första dagarna efter behandling med Beromun.

Körförmåga och användning av maskiner

Ej relevant

Beromun innehåller natrium

Den färdigberedda lösningen innehåller 151,27 mg (6,58 mmol) natrium per rekommenderad dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats en saltfattig kost.

Behållaren innehåller latex

Läkemedelsförpackningens material innehåller latex. Kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

3. Hur du använder Beromun

Beromun och den tumörhämmande substansen melfalan tillförs med en teknik, som kallas isolerad regional perfusion (ILP). Under medicineringen kommer du att vara nedsövd med hjälp av narkosmedel.

Blodflödet till och från den sjuka armen eller benet kommer att snöras av med klämmor under operationen. Blodet tillförs syre från en hjärt-lung-maskin och pumpas till den sjuka kroppsdel via en kateter i det största ingående blodkärlet (artären), medan det dräneras (pumpas ut) från det största utgående blodkärlet (venen), Beromun och därefter melfalan injiceras i denna krets - under totalt 90 minuter exponeras den sjuka armen eller benet för Beromun.

Rekommenderad dos av Beromun beror på den sjuka kroppsdel, vanligen 3 mg för arm och 4 mg för ben. Beromun pulver måste lösas upp före användning. Den färdiga lösningen kommer att tillföras i en artär i din sjuka arm eller ben med ILP under en initial period om 30 minuter. Därefter tillsätts melfalan och ILP-behandlingen fortsätter ytterligare 60 minuter. Slutligen, kommer kroppsdel att sköljas för att ta bort återstoden av Beromun och melfalan.

ILP medger att tumörceller i din kroppsdel kan utsättas för mycket höga doser Beromun och melfalan, vilket förstärker anti-cancer-effekten, men utan att de når resten av kroppen, där de skulle kunna orsaka allvarliga biverkningar.

Vanligen får man inte en andra ILP med Beromun. Om detta sker, ges det inte förrän efter åtminstone 6 veckor efter den första ILP.

Om du använt för stor mängd av Beromun

Eftersom Beromun alltid ges av erfarna och kvalificerade läkare på sjukhus är en oavsiktlig överdosering inte trolig. Skulle detta trots allt inträffa kommer läkaren omedelbart att spola den sjuka kroppsdelens för att ta bort Beromun och ILP kommer att stoppas. Om det är någon risk för allvarliga biverkningar, kommer din läkare att omedelbart överföra dig till intensivvårdsavdelningen för att övervaka dig och påbörja lämplig behandling.

Om det är ett betydande systemläckage av Beromun

Om mer än 10 % av Beromun-dosen når övriga delar av kroppen, kommer din läkare att vidta liknande åtgärder som vid överdosering.

Om du har ytterligare frågor om användandet av detta läkemedel, fråga din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan orsakas av Beromun, av melfalan, av ILP-tekniken, eller av en kombination av dessa faktorer. Vissa biverkningar kan vara allvarliga, särskilt om Beromun når resten av kroppen (systemläckage). I ungefär 2 % av fallen kan Beromun orsaka vävnadsskada i den behandlade kroppsdelens, som är så svår att amputation blir nödvändig. Om det finns någon risk för allvarliga biverkningar kommer din läkare att flytta dig till en intensivvårdsavdelning för noggrann övervakning och start av lämplig behandling.

Följande biverkningar observerades under behandling med detta läkemedel (grupperade efter hur sannolikt det är att de uppträder).

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- störd hjärtrytm (arytmi)
- illamående, kräkningar
- leverskada
- hudblåsor
- feber (vanligen mild till måttlig), frossa
- smärta i påverkad arm eller ben
- trötthet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektioner
- lokala sårinfektioner
- minskat antal av vissa blodkroppar och blodplättar
- överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)
- nervskador
- minskad medvetandegrad
- huvudvärk
- hjärtproblem som kan orsaka andfåddhet eller svullnade anklar
- blodkoagulering i artär eller ven i påverkad arm eller ben (trombos)
- lågt blodtryck, chock
- allvarliga andningsproblem

- förstoppning, diarré
- hudnekros (hud som dör) på påverkad arm eller ben
- svullnad av anklar, fötter eller fingrar orsakat av vätskeansamling i påverkad arm eller ben
- ”kompartmentsyndrom”, ett tillstånd som kännetecknas av smärta, svullnad och neurologiska symtom, såväl som muskelskada i påverkad arm eller ben
- muskelsmärta
- äggvita i urinen
- nattliga svettningar
- vävnadsnekros (vävnad som dör) i påverkad arm eller ben, som är tillräckligt allvarlig för att kräva amputation

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- blodförgiftning (sepsis)
- vätska i lungorna
- magvärk
- inflammation i magslemhinnan (gastrit)
- tillfällig förlust av finger- eller tånaglar på påverkad arm eller ben
- njursvikt
- blodprover som visar på förändrad njurfunktion
- förträngning eller stängning av blodkärl i ben eller arm som leder blod från hjärtat

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Beromun ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Efter beredning bör läkemedlet användas omedelbart.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tasonermin. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tasonermin. Innehållet i en injektionsflaska med Beromun pulver ska beredas med 5,3 ml steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnena) är natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat, och humant serumalbumin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Beromun är ett vitt till gulvitt pulver för infusionslösning (pulver för infusion) som tillhandahålls i injektionsflaskor av glas med gummikork och försegling med flip-off-kapsyl av aluminium. Varje förpackning innehåller 4 injektionsflaskor med pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare
Eumedica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgien

För all information om denna medicin, vänligen kontakta Innehavaren av godkännande för försäljning:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.