

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BEROMUN 1 mg/5ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg tasonermin*, overeenkomend met 3,0-6,0 x 10⁷ IE (Internationale Eenheden). Na reconstitutie bevat één ml 0,2 mg tasonermin.

*Tumor Necrosis Factor alfa-1a (TNF α -1a) geproduceerd door middel van recombinant DNA technologie in E. coli.

Hulpstof: 19 mg (0,8 mmol) natrium per injectieflacon.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor intraveneuze infusie.

Het poeder is wit tot gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als adjuvans bij chirurgie ter verwijdering van de tumor om amputatie te voorkomen dan wel uit te stellen, of palliatief bij niet-operabele weke-delensarcomen van de ledematen in combinatie met melfalan door middel van licht hyperthermische geïsoleerde ledemaatperfusie (ILP).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Deze behandeling mag uitsluitend in gespecialiseerde klinieken worden toegepast door teams van chirurgen die ervaring hebben met behandeling van sarcomen van de ledematen en de ILP-procedure. Daarbij moet een intensive care unit beschikbaar zijn en dienen er voorzieningen te zijn om lekken van het geneesmiddel in de systemische circulatie continu te bewaken.

Dosering

BEROMUN:

Bovenste ledematen: totale dosis 3 mg bij geïsoleerde ledemaatperfusie.

Onderste ledematen: totale dosis 4 mg bij geïsoleerde ledemaatperfusie.

Melfalan:

De melfalan-dosering moet worden berekend volgens de liter-volumemethode van 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.), met een maximale dosering van 150 mg:

13 mg/liter geperfundeed volume in bovenste ledemaat;

10 mg/liter geperfundeed volume in onderste ledemaat.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

BEROMUN mag worden toegediend middels milde hyperthermische geïsoleerde ledemaatperfusie. Het perfusiecircuït (rollerpomp, oxygenator met geïntegreerd reservoir, wamtewisselaar, verbindende

slangen) dient voor de operatie klaar gemaakt en gevuld te worden met 700 – 800 ml perfusievloeistof, met hematocriet 0,25 – 0,30.

Het perfusieniveau dient zo te worden gekozen dat het aangedane weefsel wordt bereikt (arteria iliaca externa, femoraal, femoro-popliteaal, popliteaal, axillair en brachiaal zijn geaccepteerde toedieningwegen). Katheters moeten worden ingebracht. Warmteverlies aan de oppervlakte van de ledemaat moet voorkomen worden door het gebruik van thermische dekens. De ledemaattemperatuur dient continu te worden gecontroleerd door thermistor sondes, die in subcutane weefsels en spieren zijn aangebracht. Wanneer de hand of voet niet is aangedaan, dient deze te worden beschermd door Esmarch (afsluitend) verband. Een tourniquet dient proximaal van de ledemaat te worden aangebracht.

Na aansluiting van de ledemaat op het geïsoleerde circuit, dient de stromingssnelheid te worden aangepast tot 35 tot 40 ml/liter ledemaatvolume/minuut en dient de lekkage vanuit de ledemaat in het systemische circuit te worden gecontroleerd door het gebruik van een radioactief gelabelde tracer techniek (zie rubriek 4.4). Aanpassing van de stromingssnelheid en tourniquet kan nodig zijn om er zeker van te zijn dat de lekkage van het perfusiecircuits in het systemische circuit stabiel is (systemische niveau van radioactiviteit heeft een plateau bereikt) en niet boven de 10% uitkomt. BEROMUN mag alleen worden toegediend wanneer de lekkage minder is dan 10%.

Wanneer de temperatuur in het distale subcutane weefsel van de ledemaat 38°C (niet hoger dan 39°C) heeft bereikt en de pH van de perfusievloeistof tussen de 7,2 en 7,35 ligt, dient BEROMUN als een bolus in een arteriële lijn van het circuit te worden geïnjecteerd. Na 30 minuten perfusie van alleen BEROMUN dient melfalan als een bolus in het reservoir van het circuit, of langzaam in een arteriële lijn van het circuit te worden toegevoegd. De temperatuur dient dan te worden verhoogd tot 39°C (niet hoger dan 40°C) in twee aparte meetgebieden nabij de tumor. De duur van de perfusie van melfalan dient 60 minuten te zijn. De duur van de totale perfusie moet dus 90 minuten zijn.

Aan het einde van de perfusie moet de perfusievloeistof in het reservoir verzameld worden, terwijl de wasvloeistof tegelijkertijd aan het circuit wordt toegevoegd en op dezelfde stromingssnelheid van 35 tot 40 ml/liter ledemaatvolume/minuut wordt gecirculeerd. Het uitwassen moet doorgaan totdat de kleur van de perfusievloeistof helder is (roze, transparant; zie paragraaf 4.4).

Chirurgische verwijdering van het restant van de tumor dient zo mogelijk te worden uitgevoerd. Indien nodig kan een tweede ILP 6 tot 8 weken na de eerste ILP worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij kinderen

Het gebruik van BEROMUN wordt niet aangeraden bij kinderen jonger dan 18 jaar, bij gebrek aan informatie over de veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

Contra-indicaties voor BEROMUN geïsoleerde ledemaatperfusie, onderverdeeld in verschillende componenten van de procedure zijn:

Contra-indicaties van BEROMUN:

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Ernstige hart- en vaatziekten, bijv. congestief hartfalen (New York Heart Association Klasse II, III of IV), ernstige angina pectoris, hartritme stoornissen, myocardinfarct binnen 3 maanden voorafgaand aan de behandeling, veneuze trombose, occlusieve perifere arteriële aandoeningen, recente longembolie.

Ernstige functiestoornis van de longen.

Recent doorgemaakte of actieve ulcus pepticum.

Ernstige ascites.

Significante hematologische functiestoornis, bijv. leukocyten $< 2,5 \times 10^9/l$, hemoglobine $< 9 \text{ g/dl}$, thrombocyten $< 60 \times 10^9/l$, hemorragische diathese of actieve bloedingsaandoening.

Significante nierfunctiestoornis, bijv. nefrotisch syndroom, serumcreatinine $> 150 \mu\text{mol/l}$ of een creatinineklaring van $< 50 \text{ ml/minuut}$.

Significante leverfunctiestoornis, bijvoorbeeld $> 2 \times$ de bovengrens van normale spiegels van aspartaat-aminotransferase, alanine-aminotransferase, of alkalische fosfatase, of bilirubinespiegel $> 1,25 \times$ de normale bovengrens.

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

Patiënten met contra-indicaties voor gebruik van bloeddrukverhogende middelen.

Patiënten met contra-indicaties voor gebruik van anticoagulantia.

Gelijktijdig gebruik met cardiotoxische middelen (bv antracyclines).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Contra-indicaties voor melfalan

Zie de Samenvatting van productkenmerken van melfalan.

Contra-indicaties voor de geïsoleerde ledemaatperfusie:

Ernstige ascites. Ernstig lymfoedeem van de ledemaat. Patiënten met contra-indicaties voor gebruik van bloeddrukverhogende middelen.

Patiënten met contra-indicaties voor gebruik van anticoagulantia.

Patiënten met contra-indicaties voor radioactieve tracer monitoring.

Patiënten met contra-indicaties voor ledemaat hyperthermie.

Patiënten bij wie vermoed wordt dat de bloedvoorziening naar de extremiteit distaal van de tumor in hoge mate afhankelijk is van met de tumor samenhangende bloedvaten. Dit kan via een arteriogram worden nagegaan.

Zwangerschap en het geven van borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deze behandeling mag slechts in gespecialiseerde klinieken worden toegepast door teams van chirurgen die ervaring hebben met behandeling van sarcomen van de ledematen en de ILP-procedure. Daarbij moet een intensive care unit beschikbaar zijn en dienen er voorzieningen te zijn om lekken van het geneesmiddel in de systemische circulatie continu te bewaken. BEROMUN mag niet systemisch worden toegediend.

Zie de Samenvatting van productkenmerken van melfalan voor de aanvang van een ILP-procedure.

De inductie van algehele narcose en daaropvolgend kunstmatige beademing moeten volgens standaard methoden worden toegepast. Het is belangrijk de narcose op een constant niveau te houden om grote

schommelingen in de bloeddruk te voorkomen, welke het lekken tussen de systemische circulatie en het perfusiecircuït kan beïnvloeden.

Het wordt sterk aanbevolen om tijdens de ILP de centrale veneuze en arteriële druk te bewaken. Bovendien dienen gedurende de eerste 24 tot 48 uur na de ILP, of indien geïndiceerd langer, standaard de bloeddruk, diurese en ECG te worden bewaakt. Overwogen kan worden om tijdens de ILP en de postoperatieve periode een Swan-Ganz-katheter te gebruiken om de longslagaderdruk en de wiggedruk te bewaken.

Voorafgaand aan de ILP kan paracetamol (oraal of rectaal) of een ander analgeticum/antipyreticum toegediend worden om koorts, koude rillingen en griepachtige symptomen die kunnen optreden bij toediening van BEROMUN te voorkomen en te behandelen.

Voor de profylaxe van shock, moeten patiënten altijd maximaal gehydrateerd worden voor, gedurende en na de perfusie procedure. Dit is om optimale hemodynamische condities en een hoge diurese te verzekeren vooral na de perfusie, om een snelle klaring van resterende BEROMUN mogelijk te maken. Aanvullende resuscitatie vloeïstoffen (crystalloïde en colloïde oplossingen) moeten aanwezig zijn voor volumevergroting in geval van een significante daling van de bloeddruk. Colloïd of hydroxyethyl zetmeel worden geprefereerd, omdat de kans dat deze uit het vasculaire systeem lekken kleiner is. Mocht de klinische situatie het vereïsen, kan overwogen worden een bloeddrukverhogend middel, bv dopamine, toe te dienen zowel gedurende de ILP-procedure, als tijdens de postoperatieve periode. In geval van een ernstige shock voor het einde van de ILP-procedure moet de ledemaat perfusie worden gestaakt en geschikte therapie worden toegepast.

Om het risico van het lekken van de perfusievloeïstof naar de systemische circulatie te minimaliseren, mag de stroomsnelheid van de perfusie niet meer bedragen dan 40 ml/liter ledemaatvolume/ minuut. Eventuele lekkage moet worden gemeten via radioactief gelabeld albumine of rode bloedlichaampjes die in het perfusiecircuït wordt gespoten. Er dienen dan ook afdoende maatregelen te worden getroffen om de radioactieve lekkage in de systemische circulatie continu te kunnen bewaken. Aanpassing van de stromingssnelheid en de tourniquet kan nodig zijn om de lekkage te stabiliseren (systemische hoeveelheid radioactiviteit heeft een plateau bereikt) die niet boven de 10% uitkomt. Indien de cumulatieve lekkage in de systemische circulatie > 10% bedraagt, dient de perfusie te worden gestaakt. In een dergelijk geval moet een standaard uitwasprocedure worden gevolgd, waarbij ten minste 2 liter Dextran 70 intraveneuze infusievloeïstof of een vergelijkbare vloeïstof wordt gebruikt.

Na de ILP moet altijd een standaard uitwasprocedure worden toegepast, waarvoor Dextran 70 intraveneuze infusievloeïstof of een vergelijkbare vloeïstof wordt gebruikt. Na perfusie van een onderste ledemaat moet 3 tot 6 liter worden gebruikt, na perfusie van een bovenste ledemaat 1 tot 2 liter. Bij popliteale en brachiale perfusie dient niet meer dan 1 liter te worden gebruikt. Het uitwassen dient te worden voortgezet totdat een heldere (roze, transparante) veneuze afvloeïing wordt verkregen.

Er dienen maatregelen te worden getroffen om de perioden van onderbreking van de zuurstofvoorziening naar de ledemaat zo kort mogelijk te houden (maximaal 20 minuten).

Chirurgisch verwijderen van het restant van de tumor dient zo mogelijk te worden uitgevoerd. Indien nodig kan een tweede ILP 6 tot 8 weken na de eerste ILP worden overwogen.

Als een tweede ILP is geïndiceerd, dienen de artsen rekening te houden met de lekkagesnelheid van de vorige ILP.

De maximale tolerabele dosis (MTD) van BEROMUN voor ILP bedraagt 4 mg, hetgeen neerkomt op 10 maal de systemische MTD. Daarom zijn ernstige ongewenste effecten te verwachten wanneer er aanzienlijke systemische lekkage van BEROMUN optreedt. Via ILP zijn wel doses tot 6 mg van andere TNF α -preparaten toegediend, maar deze dosis bleek onaanvaardbaar in termen van loco-regionale toxiciteit.

Combinaties met cardiotoxische middelen (bijv. antracyclines) dienen vermeden te worden, omdat de mogelijkheid bestaat dat tasonermin de cardiotoxiciteit verhoogt, zoals is waargenomen in 13 weken durende preklinische toxicologische onderzoeken. Gelijktijdige toediening van middelen die waarschijnlijk aanzienlijke hypotensie kunnen veroorzaken wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Tijdens de ILP en in de onmiddellijke postoperatieve periode wordt standaard een aantal therapeutische maatregelen getroffen, waaronder standaard anesthetica, analgetica, antipyretica, intraveneuze vloeistoffen, anticoagulantia en bloeddrukverhogende middelen. Er is geen bewijs dat één van deze middelen de farmacodynamische effecten van tasonermin tegenwerkt. Tot dusverre zijn geen significante interacties opgemerkt, maar voorzichtigheid blijft geboden (zie rubriek 4.5).

Wanneer symptomen van systemische toxiciteit zich voordoen bijvoorbeeld koorts, hartritme stoornissen, shock/hypotensie, shocklong (ARDS), dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden toegepast en dient de patiënt onmiddellijk te worden overgebracht naar een Intensive Care afdeling voor bewaking. Volumevergrotenende en bloeddrukverhogende middelen worden aangeraden. Kunstmatige beademing kan nodig zijn als de shock-long zich verder ontwikkelt. De functie van de nieren en lever dient nauwkeurig gecontroleerd te worden. Hematologische functiestoornissen, vooral leukopenie, trombocytopenie en stollingsstoornissen kunnen worden verwacht.

Gevallen van het compartiment syndroom gekarakteriseerd door pijn, zwelling en neurologische symptomen, als ook spierschade aan de geperfuseerde ledemaat zijn waargenomen in afzonderlijke patiënten die zijn behandeld met BEROMUN. De patiënten dienen daarom de eerste drie dagen na de ILP te worden gevolgd. In het geval dat de klinische diagnose van het compartiment syndroom is gesteld, dient de volgende behandeling te worden overwogen:

- Fasciotomie van alle spiercompartimenten van de aangetaste ledemaat.
- Geforceerde diurese en alkalisering van de urine indien een spierbeschadiging optreedt met toegenomen myoglobinespiegels in plasma en urine.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 77 mg (3,3 mmol) natrium per aanbevolen dosis. Patiënten op een natriumbepert dieet dienen hiermee rekening te houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactie studies uitgevoerd.

In de ILP-setting is BEROMUN gelijktijdig toegediend met interferon-gamma, maar de toegevoegde waarde hiervan is niet aangetoond. De toevoeging van interferon-gamma aan de tasonermin perfusievloeistof lijkt niet geassocieerd te zijn met significante stijgingen van de endogene productie van TNF α -1a of andere inflammatoire cytokinen, zoals is aangetoond in patiënten met ernstig trauma. Klinische gegevens tonen echter aan dat de totale incidentie van bijwerkingen is verhoogd, als patiënten tegelijkertijd aan tasonermin en interferon-gamma worden blootgesteld.

Combinaties met cardiotoxische middelen (bv antracyclines) dienen vermeden te worden, omdat de mogelijkheid bestaat dat tasonermin de cardiotoxiciteit verhoogt, zoals is waargenomen in 13-weekse preklinische toxicologische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tijdens de ILP en in de onmiddellijke postoperatieve periode wordt standaard een aantal therapeutische maatregelen getroffen, waaronder standaard anesthetica, analgetica, antipyretica, intraveneuze vloeistof, anticoagulantia en bloeddrukverhogende middelen. Er is geen bewijs dat één van deze middelen de farmacodynamische effecten van tasonermin tegenwerkt. Tot dusverre zijn geen significante interacties opgemerkt, maar voorzichtigheid blijft geboden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van stoffen die aanzienlijke hypotensie kunnen veroorzaken wordt afgeraden (zie rubriek 4.4).

Voor informatie betreffende de interacties tussen melfalan en andere geneesmiddelen dient de Samenvatting van productkenmerken van melfalan te worden geraadpleegd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen geschikte gegevens beschikbaar over het gebruik van BEROMUN tijdens de zwangerschap. De gegevens uit proefdierstudies zijn ontoereikend wat betreft de effecten op de zwangerschap en de embryonale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is onbekend. BEROMUN is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Het is niet bekend of tasonermin in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het onbekende risico voor het kind, is borstvoeding derhalve gecontra-indiceerd tot 7 dagen na de ILP (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan BEROMUN, aan melfalan, aan de geïsoleerde ledemaatperfusie procedure en aanverwante maatregelen of aan een combinatie van deze factoren.

De bijwerkingen zijn ongeacht de ernst gerangschikt naar frequentie, gebruik makend van de volgende indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$),

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$),

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$),

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Ongewenste systemische bijwerkingen:

De meeste patiënten krijgen milde tot matige koorts.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: infectie

Vaak: sepsis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: trombocytopenie, leukopenie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: neurotoxiciteit, afname van het bewustzijn, hoofdpijn

Hartaandoeningen

Zeer vaak: hartritmestoornissen

Vaak: hartfunctiestoornissen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en het mediastinumaandoeningen

Vaak: shocklong (ARDS)

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Vaak: constipatie, diarree

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: leverschade

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: proteïnurie

Soms: acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: koorts, vermoeidheid, koude rillingen

Vaak: shock, hypotensie, nachtelijk transpireren, overgevoeligheidsreacties

Lokale bijwerkingen:

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: pijn in ledemaat, beschadiging van zenuwen

Bloedvataandoeningen

Vaak: arteriële trombose, veneuze trombose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huidreacties, oedeem

Vaak: verlies van nagels, huidnecrose

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: compartiment syndroom, spierneecrose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: wondinfectie

Vaak: overgevoeligheidsreacties

Ernstige bijwerkingen zijn waargenomen tussen de bijwerkingen die hierboven vermeld zijn.

Ernstige systemische bijwerkingen die vaak worden gerapporteerd (WHO klasse III en IV, met een incidentie van minder dan 10% maar meer dan 1%) zijn leverschade, trombocytopenie, koorts, hartfunctiestoornis, leukopenie, shock, infectie (inclusief sepsis), shocklong (ARDS) en hartritmestoornissen. Acuut nierfalen werd soms, met een frequentie van 0,4%, gerapporteerd.

Lokale bijwerkingen zijn spier- of huidnecrose en compartiment syndroom met zodanige ernstige beschadiging van het weefsel dat amputatie nodig is.

Bij patiënten die BEROMUN kregen zijn ernstige acute overgevoeligheidsreacties waargenomen.

4.9 Overdosering

Mocht een accidentele overdosering gebeuren, dan dient de ILP onmiddellijk te worden afgebroken en de ledemaat te worden gespoeld met ten minste 2 liter dextran 70 intraveneuze infusievloeistof of een vergelijkbare vloeistof (zie ook rubriek 4.4).

Indien zich tekenen van systemische toxiciteit voordoen [bijvoorbeeld koorts, hartritmestoornissen, shock/hypotensie, shock-long (ARDS)], moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen en dient de patiënt onmiddellijk voor bewaking naar een intensive care-afdeling te worden vervoerd. Volumevergroterende en bloeddrukverhogende middelen worden aangeraden. Indien zich een shock-long ontwikkelt, kan kunstmatige beademing noodzakelijk zijn. De lever- en de nierfunctie dienen nauwgezet te worden bewaakt. Verwacht kan worden dat zich hematologische storingen, met name leukopenie, trombocytopenie en stollingsstoornissen voordoen.

Er is momenteel geen specifiek antidotum voor BEROMUN. Behandeling met anti-TNF α antilichamen wordt afgeraden.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van melfalan voor informatie bij overdosering van melfalan.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, ATC-code: L03AX11

Werkingsmechanisme:

De antitumorwerking *in vivo* is waarschijnlijk gebaseerd op directe en indirecte effecten.

Directe remming van tumorcelproliferatie: *In vitro* is tasonermin cytotoxisch of cytostatisch voor een verscheidenheid aan tumorcellijnen met verschillende histogenese.

Directe effecten op de tumorvasculatuur: Tasonermin beïnvloedt de morfologie, vermindert de proliferatie van endotheelcellen en wijzigt de expressie van de specifieke celoppervlak- en afscheidingsproteïnen (waaronder adhesiemoleculen en proteïnen die invloed hebben op stolling, interleukinen en hematopoïetische groeifactoren). Deze veranderingen leiden op hun beurt tot een stollingsbevorderende toestand die leidt tot microvasculaire trombose. Verder neemt de hechting en de extravasatie van leukocyten toe, wat leidt tot infiltratie in de tumor van lymfocyten, monocyten en granulocyten. Momenteel is de reden voor het verschil in gevoeligheid voor tasonermin tussen de tumorvasculatuur (hoog) en de normale vasculatuur (laag) nog onbekend.

Indirecte en directe immunomodulatie: Tasonermin heeft een grote invloed op cellen die deel uitmaken van het immuunsysteem. De proliferatie van geactiveerde B- en T-lymfocyten, de ontwikkeling van cytotoxische T-cellen en immunoglobuline-afscheidende cellen wordt gestimuleerd, monocyten/macrofagen worden geactiveerd om tumorcellen te doden, granulocyten worden zodanig geactiveerd dat zij een verhoogde fagocytair activiteit, respiratoire uitbarsting en degranulatie vertonen en zich beter aan het endoteel hechten. Naast deze directe effecten wijzigt tasonermin verder de immunorespons doordat de stof de aanmaak van zowel cytokinen als mediators met een laag moleculair gewicht (prostaglandine, bloedplaatjes-activerende factor) bevordert. Verscheidene bevindingen wijzen erop dat deze immunomodulerende activiteiten relevant zijn voor de antitumoreffecten; de antitumoractiviteit van tasonermin treedt bijvoorbeeld bij immunodeficiënte dieren veel minder sterk op. Daarnaast kunnen dieren die na behandeling met tasonermin experimentele tumoren afstoten, een specifieke immuniteit voor dit type tumorcel ontwikkelen.

Farmacodynamische effecten

Via de klassieke bepaling van de tumornecrosefactor is aangetoond dat tasonermin actief is, en na lokale of systemische injectie hemorragische necrose van tumoren in muriene syngene en menselijke xenogene tumorsystemen veroorzaakt. Systemische toepassing van tasonermin wordt beperkt door toxische effecten. De op grond van preklinisch onderzoek voorspelde effectieve dosis ligt aanzienlijk hoger dan de waargenomen maximaal getolereerde dosis bij mensen.

Klinische werkzaamheid

Aangetoond is dat lokale toepassing van BEROMUN samen met melfalan uiterst werkzaam is bij weke-delensarcomen in de ledematen. Echter, de behandeling is specifiek plaatselijk en heeft naar verwachting geen invloed op de overlevingstermijn. Een paars-gewijze vergelijking op overleving van patiënten behandeld met BEROMUN en melfalan ILP en patiënten die in het verleden zijn behandeld als controle liet geen verschil in overleving zien ($p=0,5$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Systemische farmacokinetiek

Systemische farmacokinetische informatie over tasonermin is schaars. Een dosis-afhankelijkheid is waargenomen zoals blijkt uit een verminderde klaring en een verhoogde halfwaardetijd bij hogere doseringen. De terminale halfwaardetijd bij de maximaal tolereerbare intraveneuze dosis ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) bedroeg 15 – 30 minuten.

Farmacokinetiek bij ILP

Met geïsoleerde ledemaatperfusie kan een hoge en vrij constante concentratie tasonermin in de ledemaat worden toegediend. Data verkregen uit 51 ILP patiënten hebben aangetoond dat maximale concentraties van tasonermin in het perfusiecircuït 30 minuten na de start van de ILP worden bereikt en variëren tussen 3000 en 4000 ng/ml. Bij minder dan 2% systemische lekkage (in 38 van de 51 patiënten waargenomen) waren maximale systemische circulatie concentraties van tasonermin 5 minuten na de start van ILP bereikt en waren ongeveer 200 keer lager dan in het perfusiecircuït. Bij meer dan 2% systemische lekkage (in 13 van de 51 patiënten waargenomen) waren maximale systemische concentraties van tasonermin nog steeds tenminste 10 keer lager dan in het perfusiecircuït.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologisch profiel van tasonermin is in preklinisch onderzoek bij muizen, ratten, konijnen, honden en apen onderzocht. De belangrijkste bijwerkingen die bij herhaalde toediening van tasonermin werden waargenomen, waren hematologische veranderingen, veranderingen in de circulatie, verminderd welzijn, gewichtstoename en wijzigingen in de lever- en nierfunctie. De hematologische veranderingen omvatten anemie, verhoogde hematocriet en vermeerdering of vermindering van leukocyten en bloedplaatjes, afhankelijk van diersoort en duur van de behandeling. De veranderingen in de circulatie omvatten verlaagde bloeddruk en, in sommige studies, verhoogde hartfrequentie en verminderde contractiliteit. Het synthetisch vermogen van de lever was verlaagd, zoals aangeduid door een verhoging van de leverenzymen. Een veranderde nierfunctie omvatte verhoogde water en natrium excretie evenals verhoogde ureum en creatinine. Bij het preklinische onderzoek kon geen NOTEL (No Observed Toxic Effect Level) worden vastgesteld, met uitzondering van een 7 dagen durende toediening van $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$ bij apen. De veranderingen die bij de lage dosering van de 13 weken durende onderzoeken werden waargenomen, kunnen als minimaal en volledig reversibel worden aangemerkt.

Tasonermin passeert de bloed-hersenbarrière niet in significante hoeveelheden in muizen. In de resusaap toonde autoradiografie van het hele lichaam na toediening van radioactief gelabelde tasonermin geen specifiek distributiepatroon aan. Tasonermin passeert de placenta niet en gaat niet over in necrotische tumoren. Farmacokinetische studies na intraveneuze injectie van tasonermin in de resusaap toonde een specifieke, onverzadigbare excretie via glomerulaire filtratie in de nieren aan. Een tweede specifiek en verzadigbaar eliminatie mechanisme, waarbij tasonermin receptoren betrokken zijn, lijkt waarschijnlijk.

Er zijn geen bewijzen van mutagene effecten gevonden, zowel *in vivo* als *in vitro*. Er is geen reproductietoxiciteitsonderzoek of carcinogeniciteitsstudie verricht, omdat deze tests niet van toepassing zijn. Het beoogde klinisch gebruik van BEROMUN betreft namelijk toepassing tijdens ILP bij de behandeling van weke-delensarcomen.

Voor het beoogde klinische gebruik van BEROMUN werden ILP-experimenten uitgevoerd in de achterpoten van gezonde ratten waarbij verschillende doses werden toegediend in dezelfde tasonermin-concentratie als in de klinische situatie bij mensen. Afgezien van een lichte toename van de ischemische effecten bij hogere doses, leverde het standaard histologische onderzoek van huid, spieren, botten, zenuwen en bloedvaten geen verschillen op tussen de dieren die met tasonermin werden behandeld en de dieren uit de controlegroep. Er werden geen verlate schadelijke bijwerkingen van tasonermin waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumdihydrofosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Natriumchloride
Humaan serumalbumine.

Oplosmiddel

Natriumchloride
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij geïsoleerde ledemaatperfusie zijn geen gevallen van onverenigbaarheid met andere bestanddelen van het perfusaat, met hyperthermie of met de membraanoxygenator en de siliconen tubes bekend. Perfusaatmonsters van verscheidene ILP's vertoonden plateauspiegels van tasonermin (zoals gemeten door ELISA) tot maximaal 100 minuten na aanvang van de perfusie, zonder afname door afbraak.

Raadpleeg de Samenvatting van productkenmerken van melfalan voor details over onverenigbaarheden met melfalan.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Bereide oplossing:

De chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing is aangetoond tot 48 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de houdbaarheid en condities waarbij de bereide oplossing wordt bewaard tot het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit zou normaal niet langer dan 24 uur zijn bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met poeder

Type I glazen injectieflacons met een chlorobutyl rubberen stop en verzegeld met een aluminium flipp-off cap.

Ampul met oplosmiddel

Een glazen ampul bevat 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Elke verpakking bevat 4 injectieflacons en 4 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangeraden wordt om bij de bereiding en verwerking van BEROMUN-oplossingen handschoenen te dragen. Indien droog BEROMUN-poeder of de bereide oplossing met de huid of slijmvliezen in aanraking komt, dienen deze grondig met water te worden afgewassen.

Instructies voor reconstitutie

BEROMUN dient gereconstitueerd te worden door het toevoegen van 5 ml van het bijgeleverde oplosmiddel voor parenteraal gebruik (natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie). Door licht schudden wordt een homogene oplossing verkregen. De oplossing van het bereide product moet voorafgaande aan toediening visueel op deeltjes worden geïnspecteerd. De oplossing is helder tot lichtgeel van kleur.

Het preparaat bevat geen conserveermiddel en is geschikt voor eenmalig gebruik. Normaal moet na opening de inhoud van een injectieflacon onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3). Voor toediening instructies, zie rubriek 4.2.

Verwijdering

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/097/001

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 13 april 1999
Hernieuwing van de vergunning: 13 april 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

27 maart 2009