

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beromun 1 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 mg di tasonermina*, corrispondente a $3,0-6,0 \times 10^7$ UI (Unità Internazionali).

*fattore di necrosi tumorale alfa-1a (TNF α -1a) prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante in *E. coli*.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 20,12 mg (0,87 mmoli) di sodio. Dopo la ricostituzione in soluzione fisiologica allo 0,9% di cloruro di sodio, la quantità è di 37,82 mg (1,64 mmoli) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (polvere per infusione).

La polvere è da bianca a quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Beromun è indicato nei pazienti adulti come terapia adiuvante alla terapia chirurgica finalizzata alla rimozione del tumore, al fine di prevenire o ritardare l'amputazione dell'arto, o come terapia palliativa in presenza di sarcomi inoperabili dei tessuti molli degli arti, somministrata in associazione al melfalan per perfusione locoregionale ipertermica moderata dell'arto (ILP).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo trattamento deve essere eseguito in centri specialistici, ad opera di gruppi di chirurghi specializzati nel trattamento dei sarcomi degli arti e nella procedura di perfusione locoregionale dell'arto, con un'unità di terapia intensiva sempre a disposizione e dotati di attrezzature idonee a monitorare in modo continuo l'immissione del medicinale a livello sistemico.

Posologia

Beromun:

Arto superiore: dose totale 3 mg per ILP

Arto inferiore: dose totale 4 mg per ILP

Melfalan:

La dose di melfalan deve essere calcolata in accordo al metodo litro-volume di 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.), fino ad una dose massima di 150 mg.

13 mg/L per volume perfuso nell'arto superiore

10 mg/L per volume perfuso nell'arto inferiore

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Beromun nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Si raccomanda l'uso dei guanti durante la preparazione e la somministrazione di Beromun. Se la polvere secca o la soluzione ricostituita di Beromun dovessero venire a contatto con la pelle o le mucose, esse devono essere lavate a fondo con acqua.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Beromun deve essere somministrato per ILP ipertermica moderata. Il circuito di perfusione (pompa a cilindro, ossigenatore con serbatoio, scambiatore termico, tubi di collegamento) deve essere preparato prima dell'intervento chirurgico e caricato con da 700 a 800 mL di perfusato, con ematocrito da 0,25 a 0,30.

Occorre scegliere un adeguato livello di perfusione per avvolgere completamente il tessuto affetto (le possibili vie sono le seguenti: iliaca esterna, femorale comune, poplitea-femorale, poplitea, ascellare e brachiale) e introdurre i cateteri. La dispersione di calore a livello dell'arto deve essere prevenuta applicando coperte termiche e si deve monitorare continuamente la temperatura dell'arto con sonde termistore inserite nel tessuto sottocutaneo e nel muscolo. Mano e piede, se non interessati, devono essere protetti da bendaggi Esmarch (espulsione). Deve essere applicato un tourniquet all'arto prossimale.

Dopo la connessione dell'arto al circuito di perfusione locoregionale, si deve regolare la velocità di flusso a 35-40 mL/L di volume dell'arto / minuto e controllare la perdita di liquidi dall'arto alla circolazione sistemica utilizzando la tecnica tracciante radioattiva (vedere paragrafo 4.4). Possono essere necessari aggiustamenti della velocità del flusso e un tourniquet per garantire che la perdita di liquidi dal circuito di perfusione alla circolazione sistemica sia stabile (il livello sistemico di radioattività ha raggiunto il plateau) e non sia superiore al 10%. Beromun deve essere somministrato solo se la perdita è inferiore al 10%.

Una volta che la temperatura nel tessuto distale sottocutaneo dell'arto ha raggiunto un valore $>38^{\circ}\text{C}$ (ma non deve superare i 39°C) e il pH del perfusato è compreso tra 7,2 e 7,35, Beromun deve essere somministrato come bolo nella linea arteriosa del circuito. Dopo 30 minuti di perfusione del solo Beromun, si deve aggiungere melfalan come bolo nel serbatoio del circuito, o aggiungerlo lentamente nella linea arteriosa del circuito. La temperatura deve quindi essere aumentata a $>39^{\circ}\text{C}$ (ma non deve superare i 40°C) in due diversi punti di misura nell'area tumorale. La durata della perfusione per la somministrazione di melfalan deve essere di 60 minuti. In questo modo, la durata totale della perfusione sarà di 90 minuti.

Al termine della perfusione, il perfusato deve essere raccolto nel serbatoio mentre il fluido di lavaggio è aggiunto contemporaneamente al circuito e deve circolare alla stessa velocità di flusso di 35-40 mL/L di volume dell'arto/minuto. Il lavaggio deve continuare fino a quando il colore del perfusato è rosa chiaro, trasparente (vedere paragrafo 4.4).

Ogni qualvolta possibile si deve procedere alla rimozione chirurgica del tumore residuo. Se necessario, può essere effettuata una seconda perfusione locoregionale dell'arto 6-8 settimane dopo il primo trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Le controindicazioni all'impiego di Beromun per ILP, suddivise per componenti della procedura, sono:

Controindicazioni a Beromun:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravi malattie cardiovascolari come scompenso cardiaco congestizio (New York Heart Association, Classe II, III o IV), angina pectoris grave, aritmie cardiache, infarto miocardico nei 3 mesi precedenti il trattamento, trombosi venosa, arteriopatie periferiche occlusive, embolia polmonare recente.

Forme gravi di patologia polmonare.

Storia recente di ulcera peptica o ulcera peptica in fase attiva.

Forme gravi di ascite.

Alterazioni ematologiche clinicamente significative, es. leucociti $<2,5 \times 10^9/L$, emoglobina $<9 \text{ g/dL}$, piastrine $<60 \times 10^9/L$, diatesi emorragica o sanguinamenti.

Alterazioni della funzionalità renale clinicamente significative, es. sindrome nefrosica, creatinina sierica $> 150 \mu\text{mol/L}$ o clearance della creatinina $< 50 \text{ mL/minuto}$.

Alterazioni della funzionalità epatica clinicamente significative, es. livelli di aspartato aminotransferasi, di alanina aminotransferasi o di fosfatasi alcalina superiori di 2 volte al limite superiore di normalità; o livelli di bilirubina superiori di 1,25 volte al limite superiore di normalità.

Ipercalcemia $>12 \text{ mg/dL}$ ($2,99 \text{ mmol/L}$).

Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di farmaci vasopressori.

Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di anticoagulanti.

Trattamento contemporaneo con sostanze cardiotossiche (es. antracicline).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Controindicazioni a melfalan:

Prendere come riferimento il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di melfalan.

Controindicazioni alla procedura ILP:

Gravi forme di ascite.

Grave forma di linfoedema dell'arto.

Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di agenti vasopressori.

Pazienti per i quali sia controindicato l'uso di anticoagulanti.

Pazienti per i quali sia controindicato il monitoraggio con tracciante radioattivo.

Pazienti per i quali sia controindicata l'ipertermia dell'arto.

Pazienti in cui si sospetti che l'irrorazione di distretti distali dell'arto rispetto al tumore sia altamente dipendente dai vasi sanguigni che irrorano il tumore. Questa possibilità può essere verificata con un arteriogramma.

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La ILP deve essere effettuata in centri specialistici, ad opera di gruppi di chirurghi specializzati nelle tecniche di trattamento dei sarcomi dell'arto e della perfusione locoregionale, con un'unità di terapia intensiva sempre a disposizione ed inoltre devono essere disponibili attrezzature ed organizzazioni tali che permettano di monitorare in modo continuo la perdita del medicinale nella circolazione sistemica. Beromun non deve essere somministrato per via sistemica.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di melfalan prima di iniziare la procedura di perfusione locoregionale.

È necessario indurre l'anestesia generale e conseguentemente instaurare una ventilazione meccanica in accordo ai metodi standard. È importante mantenere un livello costante di anestesia in modo da prevenire grandi fluttuazioni nella pressione sanguigna sistemica, che possono influenzare la perdita tra la circolazione sistemica e il circuito di perfusione.

Durante la procedura ILP, si devono monitorare la pressione venosa e arteriosa centrale. Inoltre, è opportuno monitorare costantemente nelle prime 24-48 ore, ed anche più a lungo se necessario, la pressione sanguigna, la diuresi giornaliera e la funzionalità cardiaca attraverso l'elettrocardiogramma. Per il monitoraggio della pressione arteriosa polmonare e per la pressione occludente, durante la procedura ILP e nel periodo post-operatorio, può essere usato un catetere di Swan-Ganz.

Per la prevenzione ed il trattamento di febbre, brividi ed altri sintomi di tipo influenzale associati alla somministrazione di Beromun, si può utilizzare del paracetamolo (per via orale o rettale) o un altro farmaco analgesico/antipiretico, da somministrare prima della procedura di perfusione locoregionale dell'arto.

Per la profilassi dello shock, i pazienti devono sempre ricevere una adeguata idratazione immediatamente prima, durante e dopo la procedura di perfusione. In tal modo sono assicurate condizioni emodinamiche ottimali ed una elevata diuresi giornaliera, specialmente dopo la perfusione, per permettere una eliminazione rapida da qualsiasi residuo di tasonermina. Ulteriori liquidi di rianimazione (cristalloidi e soluzioni di colloidi) devono essere disponibili per determinare un'espansione di volume in caso di grave caduta della pressione sanguigna. Fluidi a base di colloidi e etilidrossiamido sono preferibili, poiché è meno probabile che possano infiltrarsi nel sistema vascolare. Inoltre, se ritenuto clinicamente necessario, sia durante la procedura di perfusione locoregionale dell'arto sia nel periodo post-operatorio, si può somministrare un agente vasopressore, ad esempio dopamina. Nel caso in cui si verifichi uno shock grave prima che sia terminato il trattamento, si deve interrompere la perfusione locoregionale dell'arto e si deve ricorrere ad una appropriata terapia.

Per ridurre al minimo il rischio di un passaggio del perfusato nella circolazione sistemica, la velocità del flusso di perfusione non deve superare i 40 mL/L di volume dell'arto/minuto. Il potenziale passaggio deve essere misurato con albumina o eritrociti marcati iniettati nel circuito di perfusione, con appropriate misure per il monitoraggio continuo del passaggio del marcato nella circolazione sistemica. Possono essere necessari aggiustamenti della velocità di flusso e un tourniquet per assicurare che la perdita di liquidi dal circuito di perfusione alla circolazione sistemica sia stabile (il livello sistemico di radioattività ha raggiunto il plateau) e non sia superiore al 10%. La perfusione deve essere interrotta se la perdita cumulativa del circolo è superiore al 10%. In questo caso, deve

essere eseguita una procedura standard di lavaggio, usando almeno 2 litri di dextran 70 infusione endovenosa o di un fluido simile.

Dopo la procedura ILP, deve essere sempre eseguita una procedura standard di lavaggio, usando dextran 70 infusione endovenosa o un fluido simile. Dopo una perfusione dell'arto inferiore, devono essere usati 3-6 litri e dopo una perfusione dell'arto superiore 1-2 litri. In casi di perfusione poplitea o brachiale, può essere necessario non più di un litro. Il lavaggio deve continuare fino ad ottenere un flusso venoso pulito (rosa, trasparente).

È necessario controllare che i periodi di mancanza di ossigenazione all'arto siano i più brevi possibili (20 minuti al massimo).

Quando possibile si deve procedere alla rimozione chirurgica del tumore residuo. Se necessario, può essere effettuata una seconda perfusione locoregionale dell'arto 6-8 settimane dopo il primo trattamento.

Se è necessaria una seconda procedura ILP, il medico deve tenere in considerazione il tasso di leakage della precedente procedura di perfusione.

La dose massima tollerata (MTD) di tasonermina per ILP è 4 mg, che è 10 volte la dose massima sistemica tollerata. Quindi, ogni volta che c'è una perdita sistemica significativa di tasonermina, ci si deve attendere degli eventi indesiderati gravi. Dosi fino a 6 mg di altre preparazioni di TNF α sono state somministrate con procedura di perfusione, ma questa dose è risultata inaccettabile in termini di tossicità locoregionale.

Le associazioni con sostanze cardi tossiche (es. antracicline) devono essere evitate perché è possibile che la tasonermina possa aumentarne la cardi tossicità, come osservato in uno studio preclinico tossicologico di 13 settimane. Non è raccomandata la somministrazione di agenti che possano indurre una significativa ipotensione (vedere paragrafo 4.5).

Durante la procedura ILP e nell'immediato periodo postoperatorio sono comunemente usate diverse misure terapeutiche. Queste includono agenti anestetici standard, analgesici, antipiretici, fluidi per somministrazione endovenosa, anticoagulanti e vasopressori. Non c'è evidenza che alcuno di questi medicinali antagonizzi gli effetti farmacodinamici della tasonermina. Sebbene sino ad oggi non siano state osservate interazioni significative, si raccomanda comunque la massima cautela (vedere paragrafo 4.5).

Se appaiono segni di tossicità sistemica, per esempio febbre, aritmie cardiache, shock/ipotensione, sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS), si devono utilizzare misure di supporto generali e si deve trasferire immediatamente il paziente in un'unità di terapia intensiva per il controllo. Si consigliano espansori di volume e vasopressori. Nel caso si sviluppi sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) può essere richiesto il supporto di respirazione artificiale. Si devono controllare attentamente la funzione epatica e renale. Si potrebbero verificare alterazioni ematologiche, in particolare leucopenia, trombocitopenia e disfunzioni della coagulazione.

Casi di sindrome compartimentale caratterizzata da dolore, edema e sintomi neurologici, come pure danno muscolare che colpisce l'arto perfuso sono stati osservati come evento isolato nei pazienti trattati con Beromun. Pertanto i pazienti devono essere monitorati durante i primi tre giorni dopo ILP. Nel caso sia diagnosticata la sindrome compartimentale si devono considerare i seguenti trattamenti:

- Fasciotomia di tutti i componenti muscolari dell'arto coinvolto,
- Diuresi forzata e alcalinizzazione dell'urina, nel caso si verifichi un danno muscolare con aumentati livelli di mioglobina nel plasma e nell'urina.

Il medicinale ricostituito contiene fino a 151,27 mg (6,58 mmoli) di sodio per dose raccomandata. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma latex. Può causare gravi reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Beromun è stato somministrato con interferone gamma nella procedura di perfusione locoregionale dell'arto, ma non è stato dimostrato valore aggiunto. L'aggiunta di interferone gamma al perfusato di tasonermina sembra non essere associata ad un significativo aumento nella produzione endogena di tasonermina o di altre citochine infiammatorie, come dimostrato in pazienti con trauma grave. Comunque dati clinici indicano che l'incidenza degli eventi avversi aumenta globalmente se i pazienti sono esposti contemporaneamente a tasonermina e interferone gamma.

Le associazioni con sostanze cardi tossiche (es. antracicline) devono essere evitate perché è possibile che la tasonermina possa aumentarne la cardi tossicità, come osservato in uno studio preclinico tossicologico di 13 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Durante la procedura di perfusione locoregionale dell'arto e nell'immediato periodo postoperatorio sono comunemente usate diverse misure terapeutiche. Queste includono farmaci anestetici standard, analgesici, antipiretici, fluidi per somministrazione endovenosa, agenti anticoagulanti e vasopressori. Nessuno di questi farmaci antagonizza gli effetti farmacodinamici della tasonermina. Sebbene sino ad oggi non siano state osservate interazioni significative, si raccomanda comunque la massima cautela (vedere paragrafo 4.4).

Non è raccomandata la somministrazione di farmaci che possano indurre una significativa ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

Si rimanda alla consultazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di melfalan per conoscere le interazioni di melfalan con altri farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tasonermina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale e sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Beromun è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la tasonermina sia escreta nel latte materno. Non avendo dati sui potenziali rischi per il neonato, l'allattamento è controindicato nei 7 giorni successivi al trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sui possibili effetti di questo medicinale sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati possono essere collegati a Beromun, a melfalan o alla procedura ILP e alle misure ad essa associate od ad una combinazione di questi fattori.

Le reazioni avverse più frequenti riportate negli studi clinici sono state febbre, nausea, vomito, stanchezza, aritmia, brividi, dolore, infezione della ferita e reazione cutanea. Le reazioni avverse sono state sia locali, a livello dell'arto trattato con ILP, che sistemiche. Le reazioni avverse sistemiche comprendevano reazioni costituzionali moderate ed effetti tossici su differenti organi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Infezioni ed infestazioni

Comune: Infezione, infezione della ferita
Non comune: Sepsi

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Leucocitopenia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Comune: Reazioni di ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso

Comune: Lesioni neurologiche, neurotossicità periferica, stato alterato di coscienza, cefalea

Patologie cardiache

Molto comune: Aritmia
Comune: Insufficienza cardiaca

Patologie vascolari

Comune: Trombosi venosa, trombosi arteriosa, shock, ipotensione
Non comune: Arteriopatia occlusiva periferica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Sindrome da distress respiratorio nell'adulto
Non comune: Edema polmonare

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea, vomito
Comune: Diarrea, stipsi
Non comune: Dolore addominale del tratto superiore, gastrite erosiva

Patologie epatobiliari

Molto comune: Epatotossicità

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Reazioni cutanee
Comune: Necrosi cutanea, edema periferico
Non comune: Onicomadesi (perdita delle unghie)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: Sindrome compartimentale, mialgia

Patologie renali e urinarie

Comune: Proteinuria
Non comune: Insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Febbre, brividi, dolore, stanchezza

Comune: Sudorazione notturna

Esami diagnostici

Non comune: Aumento della creatinina ematica

Procedure mediche e chirurgiche

Comune: Necrosi delle estremità abbastanza grave da comportare l'amputazione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La necrosi delle estremità e la sindrome compartimentale possono essere abbastanza gravi da comportare l'amputazione.

L'insorgenza tardiva dell'arteriopatia oclusiva periferica (peripheral arterial occlusive disease, PAOD) degli arti inferiori è stata riportata nei pazienti alcuni anni dopo la perfusione locoregionale dell'arto, prevalentemente in pazienti che si presentavano con fattori di rischio cardiovascolare consolidati o che erano stati sottoposti ad una radioterapia aggiuntiva dell'arto interessato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Se una dose eccessiva di farmaco venisse somministrata accidentalmente, si deve immediatamente sospendere la perfusione e si deve lavare l'arto usando almeno 2 litri di dextran 70 infusione endovenosa o di soluzioni equivalenti (vedere paragrafo 4.4).

In caso di evidenti segni di tossicità sistemica, quali comparsa di febbre, aritmie cardiache, shock/ipotensione, sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS) è necessario instaurare le consuete misure generali di supporto e trattamenti di supporto trasferendo il paziente immediatamente in una unità di terapia intensiva per il monitoraggio. Si consiglia l'uso di espansori del volume plasmatico e la somministrazione di farmaci vasopressori. Nel caso si manifesti la sindrome da distress respiratorio dell'adulto, può essere necessario ricorrere ad un respiratore artificiale. Le funzionalità renale ed epatica devono essere monitorate strettamente. Si possono verificare alterazioni ematologiche come leucopenia, trombocitopenia e alterazioni della coagulazione.

Attualmente non è disponibile un antidoto specifico per tasonermina. Si sconsiglia il trattamento con anticorpi anti-TNF α .

Prendere come riferimento il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di melfalan per informazioni circa il sovradosaggio con melfalan.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri immunostimolanti, codice ATC: L03AX11

Meccanismo d'azione

In vivo l'attività antitumorale è basata probabilmente sia su effetti diretti che indiretti:

Inibizione diretta della proliferazione delle cellule tumorali: La tasonermina si è dimostrata citotossica o citostatica *in vitro* nei confronti di varie linee cellulari tumorali di varia istogenesi.

Effetti diretti sul sistema vascolare del tumore: la tasonermina agisce sulla morfologia e riduce la proliferazione delle cellule endoteliali e modifica l'espressione di proteine specifiche della superficie cellulare nonché l'espressione di proteine di tipo secretorio (compresi le molecole responsabili dei processi di adesione, le proteine che modulano la coagulazione, le interleuchine e i fattori di crescita ematopoietici). A loro volta tali modificazioni portano ad uno stato procoagulativo che comporta delle trombosi microvascolari. Inoltre, vengono aumentate le capacità di adesione e di fuoriuscita dai vasi dei leucociti, favorendo l'infiltrazione della massa tumorale da parte di linfociti, monociti e granulociti. Per ora non è nota la causa della maggiore sensibilità alla tasonermina del sistema vascolare del tumore, che ha una alta sensibilità, rispetto al normale sistema vascolare, caratterizzato invece da una bassa sensibilità.

Modulazione immunologica diretta ed indiretta: La tasonermina ha effetti di notevole entità sui componenti cellulari del sistema immunitario. Vengono aumentate la proliferazione dei linfociti attivati di tipo B e T, lo sviluppo delle cellule citotossiche di tipo T, lo sviluppo delle cellule che producono immunoglobuline. I monociti e i macrofagi vengono attivati per sopprimere le cellule tumorali, i granulociti vengono attivati per esercitare una maggiore attività fagocitaria, un aumento del burst respiratorio e della degranulazione, e una maggiore capacità di adesione all'endotelio. Inoltre, in aggiunta agli effetti diretti, la tasonermina modula le risposte immunitarie inducendo sia la produzione di citochine che di mediatori a basso peso molecolare (prostaglandine, fattori di attivazione delle piastrine). Molte evidenze sperimentali suggeriscono che queste attività immunomodulatrici sono rilevanti per gli effetti antitumorali; ad esempio, le attività antitumorali della tasonermina sono molto meno pronunciate in animali immunodeficienti. Inoltre, gli animali che, a seguito di un trattamento con tasonermina, rigettano i tumori sperimentali possono sviluppare una immunità specifica contro questo tipo di cellule tumorali.

Effetti farmacodinamici

La tasonermina è risultata attiva nel classico saggio del fattore di necrosi del tumore, producendo, a seguito di somministrazione sistemica o locale, una necrosi emorragica dei noduli tumorali nei tumori singenici del topo e in quelli xenogenici dell'uomo. La somministrazione sistemica di tasonermina è limitata a causa dei suoi effetti tossici, poiché la dose efficace individuata negli studi preclinici è sostanzialmente più alta della dose massima tollerata dall'uomo.

Efficacia clinica

Il trattamento locoregionale con Beromun insieme a melfalan, si è dimostrato altamente efficace per il controllo locale dei sarcomi inoperabili del tessuto molle degli arti. Comunque, il trattamento è specificamente un trattamento locoregionale e non è dimostrato che influisca sulla sopravvivenza. Con un'analisi statistica per dati appaiati sulla sopravvivenza di pazienti trattati con Beromun e melfalan mediante ILP rispetto a dati storici di confronto non è stato possibile dimostrare nessuna differenza sulla sopravvivenza ($p=0,5$).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica sistemica

Le informazioni sulla farmacocinetica sistemica della tasonermina sono scarse. È stato osservato un effetto dose-dipendente, come evidenziato dalla diminuzione della clearance e dall'aumento dell'emivita con l'aumentare delle dosi. L'emivita terminale alla massima dose tollerata per via endovenosa ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) è di 15-30 minuti.

Farmacocinetica nell'ILP

La ILP permette di somministrare localmente concentrazioni di tasonermina alte e piuttosto stabili. I dati ottenuti da 51 pazienti sottoposti a ILP hanno dimostrato che le concentrazioni massime di tasonermina nel circuito di perfusione vengono raggiunte 30 minuti dopo inizio della procedura ILP e sono comprese tra 3000 e 4000 ng/mL. In condizioni di perdita sistemica inferiore al 2% (osservate in 38 pazienti su 51), le concentrazioni massime di tasonermina nella circolazione sistemica sono raggiunte 5 minuti dopo l'inizio della procedura ILP e sono approssimativamente 200 volte inferiori rispetto al circuito di perfusione. In condizioni di perdita sistemica superiore al 2% (osservate in 13 pazienti su 51) le concentrazioni massime di tasonermina nella circolazione sistemica sono ancora almeno 10 volte più basse rispetto al circuito di perfusione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo tossicologico della tasonermina è stato valutato in studi preclinici usando topi, ratti, conigli, cani e scimmie. Variazioni ematologiche e circolatorie, diminuzione del benessere e aumento di peso così come modifiche delle funzionalità epatica e renale sono i principali effetti avversi osservati per somministrazioni ripetute di tasonermina. Le alterazioni ematologiche comprendono anemia, aumento dell'ematocrito e aumento o diminuzione di leucociti e piastrine a seconda delle specie e della durata del trattamento. Le modifiche del circolo comprendono diminuzione della pressione sanguigna e, in alcuni studi, aumento della frequenza cardiaca e diminuzione della contrattilità. Le capacità di sintesi del fegato sono diminuite come dimostrato dall'aumento degli enzimi epatici. Le alterazioni della funzionalità renale comprendono aumento dell'escrezione di acqua e di sodio e aumento di urea e creatinina. Negli studi preclinici, con l'eccezione di uno studio durato 7 giorni nelle scimmie cui erano stati somministrati 0,1 µg/kg di tasonermina, non è stato possibile stabilire il livello esente da effetti tossici (No Observed Toxic Effect Level, NOTEL). Le alterazioni, osservate alla dose più bassa negli studi di 13 settimane, possono essere classificate come minime e completamente reversibili.

La tasonermina non attraversa in quantità significativa la barriera ematoencefalica intatta nel topo. Nelle scimmie Rhesus, la radiografia dell'intero corpo effettuata dopo la somministrazione di tasonermina marcata non ha indicato una modalità particolare di distribuzione. La tasonermina non attraversa la placenta nè passa in zone necrotiche del tumore. Nelle scimmie Rhesus, gli studi di farmacocinetica a seguito di iniezione e.v. di tasonermina hanno indicato una escrezione non-specifica e non-saturabile attraverso la filtrazione glomerulare renale. Sembra probabile poi un secondo meccanismo di escrezione, specifico e saturabile, che coinvolge i recettori della tasonermina.

In vivo e *in vitro* non è stato segnalato alcun effetto mutageno. Non sono stati condotti studi di tossicità sulla riproduzione o di cancerogenesi, poiché tali studi sono stati ritenuti inappropriati visto che l'uso clinico di Beromun è quello della perfusione locoregionale dell'arto per il trattamento di sarcomi dei tessuti molli.

Allo scopo di ottenere dati significativi per il previsto uso clinico di Beromun, sono state condotte sperimentazioni di perfusione locoregionale negli arti posteriori di ratti sani usando varie dosi nella stessa concentrazione di tasonermina della situazione clinica. Ad eccezione di lievi aggravamenti degli effetti ischemici alle dosi più alte, gli esami istologici standard della pelle, del muscolo, delle ossa, dei nervi e dei vasi non hanno rivelato alcuna differenza tra i risultati ottenuti sugli animali trattati con tasonermina e i risultati ottenuti sui controlli. Non si sono osservati effetti dannosi a distanza del trattamento con tasonermina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Disodio fosfato dodecaidrato
Albumina di siero umano.

6.2 Incompatibilità

La tecnica ILP non ha messo in luce particolari incompatibilità di BEROMUN con gli altri componenti del perfusato, con la situazione di ipertermia, con la membrana dell'ossigenatore o con le cannule e i tubi in silicone. L'analisi di molteplici campioni di perfusato, prelevati durante diversi trattamenti di perfusione locoregionale dell'arto, ha dimostrato che i livelli di plateau di tasonermina (misurati con metodo ELISA) si mantengono per un periodo fino a 100 minuti dall'inizio della perfusione, senza che si verifichi un abbassamento della concentrazione attribuibile alla degradazione di tasonermina.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di melfalan per le informazioni relative alle incompatibilità con melfalan.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in corso d'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazione prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e dovrebbero normalmente essere non più lunghi di 24 ore a temperatura di 2°C-8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di polvere

Flaconcino di vetro di tipo I, dotato di tappo di gomma clorobutilica e chiuso ermeticamente con una capsula di alluminio flip-off.

Ogni confezione contiene 4 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione

Il contenuto di un flaconcino di Beromun polvere deve essere ricostituito con 5,3 mL di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 0,9%. Agitando leggermente si otterrà una soluzione omogenea. La soluzione del medicinale ricostituito deve essere sottoposta ad ispezione visiva per accertarsi che non sia presente particolato in sospensione prima della somministrazione. La soluzione può essere incolore o tendere a un giallo pallido.

La formulazione non contiene conservanti ed è solamente per uso singolo. Una volta aperto il flaconcino, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente (vedere paragrafo 6.3). Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere il paragrafo 4.2.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Lussemburgo
Gran Ducato del Lussemburgo

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/097/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 aprile 1999
Data del rinnovo più recente: 13 aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Copenaghen
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eumedita NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.