

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beromun 1 mg polvo para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de tasonermina\*, equivalente a  $3,0-6,0 \times 10^7$  UI (Unidades Internacionales).

\*factor de necrosis tumoral alfa 1-a (TNF $\alpha$ -1a) producido por tecnología del ADN recombinante en *E. coli*.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 20,12 mg (0,87 mmol) de sodio. Tras la reconstitución en solución fisiológica de cloruro de sodio al 0,9%, la cantidad es de 37,82 mg (1,64 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión (polvo para perfusión).

El polvo es de blanco a casi blanco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Beromun está indicado en adultos, como coadyuvante en la cirugía para la extirpación posterior del tumor, con el fin de evitar o retrasar la amputación o como medida paliativa, en caso de sarcoma de tejidos blandos de las extremidades inextirpable, utilizado en asociación con melfalán por perfusión de extremidad aislada (PEA) con hipertermia leve.

### 4.2 Posología y forma de administración

Este tratamiento debe realizarse en centros especializados por equipos quirúrgicos expertos en el tratamiento de sarcomas de las extremidades y en la técnica PEA, con una unidad de cuidados intensivos fácilmente accesible y con instalaciones para la monitorización continua de la fuga del medicamento a la circulación sistémica.

#### Posología

##### *Beromun:*

Extremidad superior: dosis total 3 mg mediante PEA

Extremidad inferior: dosis total 4 mg mediante PEA

##### *Melfalán:*

La dosis de melfalán debe calcularse según el método litro-volumen de Wieberdink (Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthius GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessments of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 905-910.), hasta una dosis máxima de 150 mg.

13 mg/litro volumen perfundido en extremidad superior

10 mg/litro volumen perfundido en extremidad inferior

### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Beromun en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

#### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Se recomienda el uso de guantes para la preparación y manipulación de soluciones de Beromun. En caso de que Beromun polvo o solución reconstituida entren en contacto con la piel o membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con agua.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Beromun debe administrarse por PEA con hipertermia leve. El circuito de perfusión (bomba rotatoria, oxigenador con depósito integrado, intercambiador de calor, tubo de conexión) debe prepararse antes de la intervención quirúrgica y cebarse con 700 a 800 ml de perfundido, con hematocrito de 0,25 a 0,30.

El nivel de perfusión debe elegirse para poder abarcar suficientemente el tejido afectado (son aceptables las vías ilíaca externa, femoral primitiva, femoro-poplítea, poplítea, axilar y braquial) e introducir los catéteres. Debe evitarse la pérdida de calor externa de la extremidad, mediante la aplicación de mantas térmicas y monitorizarse de forma continua la temperatura de la extremidad, mediante sondas "thermistor" insertadas en el tejido subcutáneo y en el músculo. La mano y el pie, si no están afectados, deben protegerse con vendajes (de expulsión) Esmarch. En la extremidad proximal debe aplicarse un torniquete.

Una vez conectada la extremidad al circuito aislado, debe ajustarse la velocidad de flujo a 35-40 ml/litro de volumen de la extremidad/minuto y controlarse la fuga de la extremidad a la circulación sistémica, empleando una técnica con marcador radioactivo (ver sección 4.4). Puede precisarse un ajuste del flujo y del torniquete para asegurar que la fuga del circuito de perfusión a la circulación sistémica es estable (el nivel de radioactividad sistémica ha alcanzado una meseta) y no rebasa el 10%. Beromun debe administrarse solamente si la fuga es inferior al 10%.

Una vez que la temperatura en el tejido subcutáneo distal de la extremidad ha alcanzado  $> 38^{\circ}\text{C}$  (pero sin rebasar los  $39^{\circ}\text{C}$ ) y el pH del perfundido está entre 7,2 y 7,35, debe inyectarse Beromun en forma de bolo en la vía arterial del circuito. Al cabo de 30 minutos de perfusión con Beromun sólo, debe añadirse melfalán en forma de bolo en el depósito del circuito o lentamente en la vía arterial del circuito. La temperatura debe aumentarse a  $> 39^{\circ}\text{C}$  (pero sin rebasar los  $40^{\circ}\text{C}$ ) en dos puntos diferentes de medición en el área del tumor. La duración de la perfusión con melfalán debe ser de 60 minutos. Por consiguiente, la duración total de la perfusión debe ser de 90 minutos.

Al final de la perfusión, el perfundido debe recogerse en el depósito, mientras simultáneamente se añade al circuito líquido de lavado, que debe circular a la misma velocidad de flujo de 35 a 40 ml/litro de volumen de la extremidad/minuto. El lavado debe continuarse hasta que el color del perfundido sea rosa claro, transparente (ver sección 4.4).

Debe llevarse a cabo una resección quirúrgica del tumor residual siempre que sea posible. En caso necesario puede considerarse una segunda PEA, 6-8 semanas después de la primera (ver sección 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

Las contraindicaciones de la PEA con Beromun, subdivididas en función del componente del procedimiento, son:

### Contraindicaciones de Beromun:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedad cardiovascular significativa, por ejemplo insuficiencia cardíaca congestiva (New York Heart Association Clase II, III o IV), angina de pecho grave, arritmias cardíacas, infarto de miocardio durante los tres meses anteriores al tratamiento, trombosis venosa, enfermedad arterial periférica oclusiva, embolia pulmonar reciente.

Disfunción pulmonar grave.

Úlcera péptica activa o historia reciente de úlcera.

Ascitis grave.

Disfunción hematológica significativa, por ejemplo leucocitos  $< 2,5 \times 10^9/l$ , hemoglobina  $< 9 \text{ g/dl}$ , plaquetas  $< 60 \times 10^9/l$ , diátesis hemorrágica o trastorno hemorrágico activo.

Disfunción renal significativa, por ejemplo síndrome nefrótico, creatinina sérica  $> 150 \mu\text{mol/l}$  o aclaramiento de creatinina  $< 50 \text{ ml/minuto}$ .

Disfunción hepática significativa, por ejemplo  $> 2$  x límites superiores de los niveles normales de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa o fosfatasa alcalina o niveles de bilirrubina  $> 1,25$  x límites superiores de la cifra normal.

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

Pacientes en los cuales está contraindicado el uso de sustancias vasopresoras.

Pacientes en los cuales está contraindicado el uso de anticoagulantes.

Tratamiento simultáneo con sustancias cardiotóxicas (por ejemplo, antraciclinas).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

### Contraindicaciones de melfalán:

Ver la Ficha Técnica de melfalán.

### Contraindicaciones del procedimiento PEA:

Ascitis grave.

Linfoedema grave de la extremidad.

Pacientes en los cuales está contraindicado el uso de agentes vasopresores.

Pacientes en los cuales está contraindicado el uso de anticoagulantes.

Pacientes en los cuales está contraindicada la monitorización con marcador radioactivo.

Pacientes en los cuales está contraindicada la hipertermia en las extremidades.

Pacientes en los cuales se sospecha que el aporte de sangre a la extremidad distal al tumor, depende en gran manera de los vasos sanguíneos asociados al mismo. Ello puede aclararse con un arteriograma.

Embarazo y lactancia.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La PEA debe realizarse en centros especializados por equipos quirúrgicos expertos en el tratamiento de sarcomas de las extremidades y en la técnica PEA, con una unidad de cuidados intensivos fácilmente accesible y con instalaciones para la monitorización continua de la fuga del medicamento a la circulación sistémica. Beromun no debe ser administrado sistémicamente.

Antes de iniciar un procedimiento PEA, consultar la Ficha Técnica de melfalán.

La inducción de anestesia general y la consiguiente ventilación mecánica deben aplicarse según los métodos estándar. Es importante mantener un nivel constante de anestesia, con el fin de prevenir grandes fluctuaciones de la presión arterial sistémica, que pueden influir en la fuga entre la circulación sistémica y el circuito de perfusión.

Durante la PEA, se recomienda encarecidamente la monitorización de la presión arterial y venosa central. Además, debe monitorizarse de forma rutinaria la presión arterial, diuresis y electrocardiograma durante las primeras 24 - 48 horas post-PEA o durante más tiempo si está indicado. Puede considerarse la implantación de un catéter Swan-Ganz para la monitorización de la presión arterial pulmonar y de la presión de enclavamiento, durante la PEA y durante el período post-operatorio.

La profilaxis y tratamiento de la fiebre, escalofríos y otros síntomas de tipo gripal, asociados con la administración de Beromun, pueden darse con la administración pre-PEA de paracetamol (por vía oral o rectal) o un analgésico/antipirético alternativo.

Para la profilaxis del shock, los pacientes siempre deben recibir una hidratación máxima antes, durante y después del proceso de perfusión. De este modo se aseguran unas condiciones hemodinámicas óptimas y una diuresis elevada, especialmente después de la perfusión, que permiten un rápido aclaramiento de cualquier residuo de tasonermina. Debe disponerse de líquidos de resucitación adicionales (soluciones de cristaloides y coloides) para expandir el volumen en caso de un descenso significativo de la presión arterial. Los líquidos de elección son los coloides y el hidroxietil almidón, ya que son menos probables las fugas del sistema vascular. Además, según lo aconseje la situación clínica, puede considerarse la administración de un vasopresor, por ejemplo dopamina, durante el procedimiento PEA así como durante el período post-operatorio. En caso de shock grave antes de finalizar la PEA, deberá interrumpirse la perfusión de la extremidad y administrar el tratamiento adecuado.

Con el fin de minimizar el riesgo de fuga del perfundido a la circulación sistémica, el flujo de perfusión no debe rebasar los 40 ml/litro de volumen de la extremidad/minuto. Debe medirse una fuga potencial mediante inyección de albúmina o eritrocitos marcados radioactivamente en el circuito de perfusión, con mediciones adecuadas para la monitorización continua de fuga de radioactividad a la circulación sistémica. Puede ser necesario un ajuste del flujo de perfusión y del torniquete para asegurar que la fuga es estable (el nivel sistémico de radioactividad ha alcanzado una meseta) y no rebasa el 10%. La perfusión debe terminarse si la fuga acumulativa a la circulación sistémica es > 10%. En estos casos, debe procederse a un lavado estándar, utilizando como mínimo 2 litros de perfusión intravenosa de dextrano 70 o un líquido similar.

Después de la PEA, debe aplicarse siempre un procedimiento de lavado estándar, utilizando perfusión intravenosa de dextrano 70 o un líquido similar. Después de la perfusión de la extremidad inferior, deben utilizarse de 3 a 6 litros y después de la perfusión de la extremidad superior, de 1 a 2 litros. Las perfusiones poplítea y humeral pueden no requerir más de 1 litro. El lavado debe continuarse hasta obtener un flujo de salida venoso claro (rosa, transparente).

Deben tomarse medidas para asegurar que los períodos de interrupción de aporte de oxígeno a la extremidad sean lo más breves posible (20 minutos como máximo).

Debe llevarse a cabo la resección quirúrgica del tumor residual siempre que sea posible. En caso necesario puede considerarse una segunda PEA, 6-8 semanas después de la primera.

Cuando esté indicada una segunda PEA, los facultativos deberán tener en cuenta el índice de fuga de la PEA anterior.

La dosis máxima tolerada (DMT) de tasonermina para PEA es de 4 mg, que corresponde a 10 veces la DMT sistémica. Por consiguiente, son de esperar reacciones adversas graves siempre que se produzca una fuga sistémica significativa de tasonermina. Se han administrado por PEA dosis de hasta 6 mg de otros preparados de TNF $\alpha$ , pero se ha comprobado que esta dosis es inaceptable, por lo que respecta a la toxicidad loco-regional.

Deben evitarse las asociaciones con sustancias cardiotoxicas (por ejemplo, antraciclinas), ya que tasonermina podría aumentar la cardiotoxicidad, como se ha observado en estudios preclínicos toxicológicos de 13 semanas de duración. No se recomienda la administración simultánea de medicamentos que pueden producir una hipotensión significativa (ver sección 4.5).

Durante la PEA y en el periodo post-operatorio inmediato se aplican de forma rutinaria diversas medidas terapéuticas. Estas incluyen anestésicos estándar, analgésicos, antipiréticos, líquidos intravenosos, anticoagulantes y vasopresores. No se ha demostrado que ninguno de estos fármacos contrarreste los efectos farmacodinámicos de tasonermina. Por el momento no se han observado interacciones significativas, pero debe procederse con precaución (ver sección 4.5).

En caso de presentarse signos de toxicidad sistémica, por ejemplo, fiebre, arritmias cardíacas, shock/hipotensión, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), debe recurrirse a medidas de soporte generales y remitir inmediatamente al paciente a la unidad de cuidados intensivos para su monitorización. Se recomiendan expansores del plasma y vasopresores. En caso de que se presente SDRA, puede requerirse soporte respiratorio artificial. Deben monitorizarse rigurosamente las funciones renal y hepática. Pueden esperarse trastornos hematológicos, especialmente leucopenia, trombocitopenia y disfunción de la coagulación.

Se han observado en pacientes aislados tratados con Beromun, casos de síndrome compartimental caracterizados por dolor, hinchazón y síntomas neurológicos, así como deterioro muscular que afecta a la extremidad perfundida. Por lo tanto los pacientes deben ser monitorizados durante los primeros tres días después de la PEA. En caso de que se establezca el diagnóstico clínico de síndrome compartimental debe considerarse el siguiente tratamiento:

- Fasciotomía de todos los compartimentos musculares de la extremidad afectada,
- Diuresis forzada y alcalinización de la orina si el deterioro muscular se presenta con niveles de mioglobina aumentados en plasma y orina.

El medicamento reconstituido contiene hasta 151,27 mg (6,58 mmol) de sodio por dosis recomendada. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

El envase de este medicamento contiene goma de látex. Puede provocar reacciones alérgicas graves.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Beromun se ha administrado simultáneamente con interferón-gamma en el tratamiento por PEA, pero no se ha demostrado el valor añadido de esta asociación. La adición de interferón-gamma al perfundido de tasonermina no parece estar asociada a incrementos significativos en la producción endógena de tasonermina u otras citoquinas inflamatorias, como se ha comprobado en pacientes con

traumas graves. Los datos clínicos indican, sin embargo, que la incidencia global de acontecimientos adversos se incrementa en pacientes expuestos simultáneamente a tasonermina y a interferón-gamma.

Deben evitarse las asociaciones con sustancias cardiotoxicas (por ejemplo, antraciclinas), ya que tasonermina podría aumentar la cardiotoxicidad, como se ha podido observar en estudios toxicológicos preclínicos de 13 semanas de duración (ver sección 4.4).

Durante la PEA y en el período post-operatorio inmediato se aplican de forma rutinaria diversas medidas terapéuticas. Estas incluyen anestésicos estándares, analgésicos, antipiréticos, líquidos intravenosos, anticoagulantes y vasopresores. No se ha demostrado que ninguno de estos fármacos contrarreste los efectos farmacodinámicos de tasonermina. Por el momento no se han observado interacciones significativas, pero debe procederse con precaución (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de medicamentos que pueden producir una hipotensión significativa (ver sección 4.4).

Por lo que respecta a las interacciones de melfalán, debe consultarse la Ficha de melfalán.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de tasonermina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo, en el desarrollo embrionario y en el desarrollo posnatal (véase 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Beromun está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

##### Lactancia

Se desconoce si tasonermina se excreta en la leche materna. Como se desconoce el riesgo para el lactante, la lactancia materna está contraindicada durante los 7 días que siguen a la PEA (ver sección 4.3).

##### Fertilidad

No se dispone de datos sobre los posibles efectos de este medicamento en la fertilidad de machos y hembras.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con Beromun, con melfalán, con el procedimiento de PEA y medidas asociadas o con una combinación de estos factores.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en ensayos clínicos fueron fiebre, náuseas, vómitos, fatiga, arritmia, escalofríos, dolor, infección de heridas y reacción cutánea. Las reacciones adversas son locales, afectando a las extremidades tratadas con PEA, o sistémicas. Las reacciones adversas sistémicas incluyen reacciones generales inespecíficas leves y efectos tóxicos en diferentes sistemas de órganos.

##### *Resumen tabulado de reacciones adversas*

Las reacciones adversas se han distribuido según frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

#### Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección, infección de heridas  
Poco frecuentes: Sepsis

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia

#### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Lesión del nervio, neurotoxicidad periférica, estado de consciencia alterado, cefalea

#### Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: Arritmia  
Frecuentes: Fallo cardíaco

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: Trombosis venosa, trombosis arterial, shock, hipotensión  
Poco frecuentes: Enfermedad arterial periférica oclusiva

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Síndrome de distrés respiratorio del adulto  
Poco frecuentes: Edema pulmonar

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos  
Frecuentes: Diarrea, estreñimiento  
Poco frecuentes: Dolor en la porción superior del abdomen, gastritis erosiva

#### Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Hepatotoxicidad

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Reacción cutánea  
Frecuentes: Necrosis cutánea, edema periférico  
Poco frecuentes: Onicomadesis (pérdida de las uñas)

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Síndrome compartimental, mialgia

#### Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Proteinuria  
Poco frecuentes: Fallo renal agudo

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre, escalofríos, dolor, fatiga  
Frecuentes: Sudoración nocturna

#### Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Creatinina en sangre aumentada

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Frecuentes:

Necrosis de la extremidad severa, suficiente para justificar la amputación

#### *Descripción de algunas reacciones adversas*

La necrosis de la extremidad y el síndrome compartimental pueden ser suficientemente graves como para justificar una amputación.

Se ha notificado una aparición tardía de enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) de las extremidades inferiores en pacientes varios años después de PEA, mayoritariamente en pacientes que presentan factores de riesgo cardiovasculares establecidos o que se han sometido a tratamientos de irradiación adicionales de la extremidad afectada.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis accidental, debe interrumpirse inmediatamente la PEA y procederse al lavado de la extremidad utilizando como mínimo 2 litros de perfusión intravenosa de dextrano 70 o de un líquido similar (ver también la sección 4.4).

En caso de presentarse signos de toxicidad sistémica por ejemplo, fiebre, arritmias cardíacas, shock/hipotensión, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), debe recurrirse a medidas de soporte generales y remitir inmediatamente al paciente a una unidad de cuidados intensivos para su monitorización. Es recomendable el uso de expansores del plasma y vasopresores. En caso de que se presente SDRA, puede requerirse soporte respiratorio artificial. Deben monitorizarse rigurosamente las funciones renal y hepática. Pueden esperarse trastornos hematológicos, especialmente leucopenia, trombocitopenia y disfunción de la coagulación.

No se dispone en la actualidad de un antídoto específico para tasonermina. No es recomendable el tratamiento con anticuerpos anti-TNF $\alpha$ .

Consulte la Ficha Técnica de melfalán para obtener información sobre la sobredosis de melfalán.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunoestimulantes, código ATC: LO3AX11

#### Mecanismo de acción

La actividad antitumoral *in vivo* se basa probablemente en efectos directos e indirectos:

*Inhibición directa de la proliferación de las células tumorales:* *In vitro*, tasonermina es citotóxico o citostático para diversas líneas celulares tumorales de distinta histogénesis.

*Efectos directos sobre los vasos del tumor:* Tasonermina afecta a la morfología y reduce la proliferación de células endoteliales y modifica la expresión de proteínas secretoras y específicas de la superficie celular (incluyendo moléculas de adhesión y proteínas moduladoras de la coagulación, interleuquinas y factores de crecimiento hematopoyético). Estos cambios dan lugar a su vez a una

estado procoagulante que conduce a una trombosis microvascular. Además, aumenta la adherencia y la extravasación de leucocitos, lo que ocasiona una infiltración del tumor por linfocitos, monocitos y granulocitos. Se desconoce por el momento, el motivo de la sensibilidad diferencial de los vasos del tumor (elevada) frente a los vasos normales (baja).

*Inmunomodulación directa e indirecta:* Tasonermina tiene efectos muy acusados sobre los componentes celulares del sistema inmunitario. Se incrementa la proliferación de linfocitos B y T activados, el desarrollo de células T citotóxicas y de células secretoras de inmunoglobulina, se produce una activación de los monocitos/macrófagos para la destrucción de las células tumorales, los granulocitos se activan a fin de manifestar una mayor actividad fagocítica, activación respiratoria y degranulación y adherencia al endotelio. Por otra parte, además de sus efectos directos, tasonermina modula las respuestas inmunitarias induciendo la producción de citoquinas así como de mediadores de bajo peso molecular (prostaglandinas, factor de activación plaquetario). Diversas manifestaciones sugieren que estas actividades inmunomoduladoras revisten importancia para los efectos antitumorales; por ejemplo, las actividades antitumorales de tasonermina, son mucho menos acusadas en animales inmunodeficientes. Además, los animales que rechazan tumores experimentales después de tratamiento con tasonermina, pueden desarrollar una inmunidad específica para este tipo celular tumoral.

#### Efectos farmacodinámicos

Tasonermina ha demostrado su actividad en el ensayo clásico para el factor de necrosis tumoral, produciendo necrosis hemorrágicas de los nódulos tumorales en sistemas tumorales singeneicos murinos y xenogeneicos humanos, después de la inyección local o sistémica. La aplicación sistémica de tasonermina se ve limitada por sus efectos tóxicos, siendo la dosis efectiva prevista según los resultados de los estudios preclínicos, sustancialmente superior a la dosis máxima tolerada humana observada.

#### Eficacia clínica

La aplicación loco-regional de Beromun, junto con melfalán, ha demostrado ser sumamente eficaz para el control local de sarcomas de tejidos blandos de las extremidades inextirpables. Sin embargo, el tratamiento es específicamente loco-regional y no se espera que influya en la supervivencia. Un análisis de supervivencia comparativo por parejas, entre los pacientes tratados con Beromun y melfalán por PEA y un control histórico, no demostró ninguna diferencia en la supervivencia ( $p=0,5$ ).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Farmacocinética sistémica

La información sobre la farmacocinética sistémica de tasonermina es escasa. Se ha observado una dependencia de la dosis, según indica la disminución del aclaramiento y el aumento de la vida media a dosis crecientes. La vida media terminal a la dosis intravenosa máxima tolerada ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) fue de 15-30 minutos.

#### Farmacocinética en PEA

La PEA permite la administración de concentraciones elevadas y relativamente estables de tasonermina a la extremidad. Los datos obtenidos de 51 pacientes sometidos a PEA muestran que las concentraciones máximas de tasonermina en el circuito de perfusión se alcanzan a los 30 minutos del inicio de la PEA y oscilan entre 3.000 y 4.000 ng/ml. Cuando la fuga sistémica fue inferior al 2% (observada en 38 de 51 pacientes), se alcanzaron concentraciones máximas de tasonermina en la circulación sistémica a los 5 minutos del comienzo de la PEA, siendo alrededor de 200 veces menores que en el circuito de perfusión. Cuando la fuga sistémica fue superior al 2% (observada en 13 de 51 pacientes), las concentraciones sistémicas máximas de tasonermina fueron aún, por lo menos, diez veces inferiores que en el circuito de perfusión.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil toxicológico de tasonermina ha sido investigado en estudios preclínicos utilizando ratones, ratas, conejos, perros y monos. Alteraciones hematológicas y circulatorias, disminución del bienestar y del aumento de peso, así como alteraciones funcionales hepáticas y renales, constituyeron los principales efectos adversos observados con la administración repetida de tasonermina. Las alteraciones hematológicas consistieron en anemia, aumento del hematocrito y aumento o disminución de leucocitos y plaquetas, en función de las especies y la duración del tratamiento. Las alteraciones circulatorias consistieron en disminución de la presión arterial y, en algunos estudios, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la contractilidad. La capacidad de síntesis del hígado disminuyó, según lo indica el incremento de enzimas hepáticas. La alteración de la función renal consistió en un aumento de la excreción de agua y de sodio, así como en un incremento de urea y creatinina. No se pudo establecer un valor NOTEL (Nivel Sin Efecto Tóxico Observado) en los estudios preclínicos, con excepción de un período de administración de 7 días de 0,1 µg/kg en monos. Las alteraciones observadas a la dosis baja, en los estudios de 13 semanas, pueden considerarse mínimas y totalmente reversibles.

Tasonermina no atraviesa de manera significativa la barrera hemato-encefálica intacta en ratones. En el mono Rhesus la radiografía holocorporal, después de la administración de tasonermina marcada radiativamente, indicó un modelo de distribución inespecífico. Tasonermina no atravesó la placenta ni penetró en el tumor necrótico. En el mono Rhesus, los estudios farmacocinéticos realizados después de la inyección intravenosa de tasonermina, indicaron una excreción inespecífica, no saturable, por filtración glomerular en el riñón. Parece probable un segundo mecanismo de eliminación específico y saturable, en el que estarían implicados los receptores tasonermina.

No se ha demostrado ningún efecto mutagénico, ni *in vivo* ni *in vitro*. No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción ni de cancerogénesis, por estimarse no procedentes, ya que Beromun está previsto para el uso clínico en PEA para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos.

Con el fin de cubrir el uso clínico previsto de Beromun, se realizaron ensayos con PEA en patas traseras de ratas sanas, utilizando distintas dosis con la misma concentración de tasonermina que en la situación clínica en el ser humano. A excepción de un ligero agravamiento de los efectos isquémicos con las dosis más elevadas, los exámenes histológicos estándares de la piel, músculo, hueso, nervios y vasos no revelaron diferencias en los resultados, entre los animales control y los animales tratados con tasonermina. No se observaron efectos perjudiciales tardíos de tasonermina.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato  
Fosfato de disodio dodecahidrato  
Albúmina sérica humana.

### 6.2 Incompatibilidades

Por lo que respecta a la PEA, no se conocen incompatibilidades con otros componentes de la perfusión, con hipertermia o con el oxigenador de membrana y los tubos de silicona. Muestras del líquido de perfusión de varias PEAs demostraron niveles estables de tasonermina (medidos por ELISA), hasta 100 minutos después del inicio de la perfusión, sin descensos atribuibles a degradación.

Consulte la Ficha Técnica de melfalán para obtener información sobre las incompatibilidades con melfalán.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

#### *Solución reconstituida*

Se ha demostrado una estabilidad química y física durante el uso de hasta 48 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. De no ser así, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y no deben ser normalmente superiores a 24 horas a 2 - 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones de asepsia controlada y validada.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### *Vial de polvo*

Viales de vidrio Tipo I con tapones de goma de clorobutilo y precintados con cápsulas de aluminio flip-off.

Cada envase contiene 4 viales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Instrucciones para la reconstitución

El contenido de un vial de Beromun polvo debe reconstituirse con 5,3 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio al 0,9%. Se obtendrá una solución homogénea agitando suavemente. Antes de administrar la solución del producto reconstituido, se debe realizar una inspección visual de la presencia de partículas en la solución. La solución presenta un color claro ligeramente amarillo. La formulación no contiene conservante y es sólo para administración única. Una vez abierto, el contenido de un vial debe utilizarse normalmente de forma inmediata (ver sección 6.3). Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 4.2.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburgo  
Gran Ducado de Luxemburgo

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/097/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 de abril de 1999

Fecha de la última renovación: 13 de abril de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

AGC Biologics  
Vandtaarnsvej 83B  
DK-2860 Soeborg  
Copenhague  
Dinamarca

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Eumedica NV  
Chemin de Nauwelette 1  
B-7170 Manage  
Bélgica

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107, apartado 7, de la Directiva 2001/83/EC y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Beromun 1 mg polvo para solución para perfusión  
Tasonermina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 1 mg de tasonermina equivalente a  $3,0-6,0 \times 10^7$  UI.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato de disodio dodecahidrato, albúmina sérica humana

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución para perfusión.

4 viales de polvo para solución para perfusión

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para administración por PEA  
Vía intraarterial

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Para un solo uso. Debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BELPHARMA s.a.  
2, Rue Albert 1er  
L-1117 Luxemburgo  
Gran Ducado de Luxemburgo

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/097/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número} [código del producto]  
SN: {número} [número de serie]  
NN: {número} [número nacional de reembolso u otro número nacional de identificación del medicamento]

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL PARA BEROMUN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Beromun 1 mg polvo para perfusión  
Tasonermina Vía intraarterial

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 mg

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Beromun 1 mg polvo para solución para perfusión**

Tasonermina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Beromun y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Beromun
3. Cómo usar Beromun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Beromun
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Beromun y para qué se utiliza**

Beromun contiene el principio activo tasonermina (factor de necrosis tumoral alfa-1a), producido por tecnología de ADN recombinante. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inmunoestimuladores, que ayudan al sistema inmune a combatir las células cancerígenas.

Beromun se utiliza, junto con medicamentos que contienen melfalán, para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos de brazos y piernas. El tratamiento pretende, mediante la reducción del tamaño del tumor, facilitar la extracción del tumor mediante cirugía o prevenir lesiones graves del tejido sano cercano y por lo tanto, retrasar o prevenir la necesidad de amputar el brazo o la pierna.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Beromun**

##### **No use Beromun**

- si es alérgico a tasonermina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas importantes de corazón
- si tiene un trastorno pulmonar grave
- si tiene o ha tenido recientemente una úlcera en el estómago
- si tiene un recuento de células de la sangre demasiado bajo o problemas de sangrado
- si tiene una enfermedad hepática o renal moderada o grave
- si no puede utilizar vasopresores (utilizados para aumentar la tensión arterial baja), anticoagulantes (utilizados para evitar la coagulación de la sangre) o marcadores radioactivos
- si también está utilizando medicamentos tóxicos para el corazón
- si tiene niveles elevados de calcio en su sangre
- si tiene determinadas infecciones que no responden a los antibióticos
- si tiene una hinchazón grave del brazo o pierna afectado, debido a la formación de líquido local, o presenta una importante acumulación de líquido en el abdomen
- si está embarazada o prevé quedarse embarazada
- si está en periodo de lactancia, debe interrumpirla durante siete días como mínimo después de la administración de Beromun

### **Advertencias y precauciones**

Beromun le será administrado por un médico experto y especializado en la técnica de perfusión de extremidad aislada (PEA). Esta técnica asegura que Beromun queda limitado al brazo o pierna afectado. Es importante que no llegue a otras partes de su cuerpo, porque la llamada *fuga sistémica* puede causar efectos adversos graves en los principales órganos del cuerpo.

Durante la técnica PEA y el periodo de siete a diez días después en que deberá estar en el hospital, su médico vigilará cuidadosamente su tensión arterial, circulación y cualquier efecto adverso. Es posible que necesite permanecer en una unidad de cuidados intensivos (UCI) durante un breve periodo de tiempo inmediatamente después de la PEA.

Durante los primeros tres días después de la administración de Beromun puede desarrollarse una enfermedad llamada “síndrome compartimental“. Los síntomas de deterioro muscular en la extremidad perfundida incluyen dolor, hinchazón y síntomas neurológicos (p. ej. parestesia, parálisis), y deben notificarse inmediatamente al médico que le trata.

### **Otros medicamentos y Beromun**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. En particular, debe informar a su médico si está utilizando medicamentos para disminuir la tensión arterial (para el tratamiento de la hipertensión).

Durante la PEA se le administrarán otros medicamentos para controlar el dolor, la fiebre, la tensión arterial y la coagulación de la sangre, así como anestesia general.

### **Embarazo y lactancia**

No debe utilizar Beromun si está embarazada.

No debe amamantar a su hijo durante siete días como mínimo después de recibir el tratamiento con Beromun.

### **Conducción y uso de máquinas**

No procede.

### **Beromun contiene sodio**

El medicamento reconstituido contiene hasta 151,27 mg (6,58 mmol) de sodio por dosis recomendada. Se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

### **El envase contiene goma de látex**

El envase de este medicamento contiene goma de látex. Puede provocar reacciones alérgicas graves.

## **3. Cómo usar Beromun**

Beromun será administrado mediante la técnica de perfusión de extremidad aislada (PEA), junto con el medicamento antitumoral melfalán. Esto sucederá mientras usted está inconsciente, bajo la influencia de un anestésico general.

El caudal de sangre que entra y sale de su extremidad afectada se interrumpirá utilizando un torniquete. La sangre, abastecida de oxígeno mediante una máquina cardio-pulmonar, se bombea a la extremidad afectada mediante un catéter introducido en la arteria principal mientras se drena (se bombea hacia fuera) de la vena principal. Beromun y después melfalán se inyectan en este circuito y de esta forma la extremidad afectada quedará expuesta a Beromun durante un total de 90 minutos.

La dosis recomendada de Beromun depende de la extremidad afectada y habitualmente es de 3 mg para el brazo y de 4 mg para la pierna. El polvo de Beromun debe disolverse antes de ser utilizado. La solución resultante se administrará en una arteria de su brazo o pierna afectado, mediante la técnica de la perfusión de extremidad aislada (PEA) durante un periodo inicial de 30 minutos.

Después se añadirá melfalán y la técnica PEA continuará durante otros 60 minutos. Finalmente se lavará su extremidad para eliminar los restos de Beromun y melfalán.

La técnica PEA permite que las células tumorales de su extremidad puedan quedar expuestas a una dosis muy elevada de Beromun y melfalán, potenciando su efecto antitumoral pero sin alcanzar el resto de su cuerpo, donde podría causar efectos adversos graves.

Por lo general no recibirá una segunda PEA con Beromun. Si sucede, no tendría lugar hasta un mínimo de seis semanas después de la primera PEA.

#### **Si usa más Beromun del que debe**

Debido a que Beromun siempre es administrado por médicos de hospital expertos y cualificados, una sobredosis accidental es extremadamente improbable. No obstante, en caso de que sucediera, su médico lavará inmediatamente la extremidad afectada para eliminar Beromun e interrumpirá la técnica PEA. En caso de riesgo de efectos adversos graves, su médico le trasladará inmediatamente a una unidad de cuidados intensivos (UCI) para controlarle cuidadosamente e iniciar el tratamiento adecuado.

#### **En caso de fuga sistémica grave de Beromun**

Si más del 10% de su dosis de Beromun alcanza la parte principal de su cuerpo, su médico adoptará medidas similares a las que se han descrito para el tratamiento de una sobredosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ser producidos por Beromun, melfalán, la técnica PEA o una combinación de estos factores. Algunos efectos adversos pueden ser graves, especialmente si Beromun alcanza otras partes de su cuerpo (fuga sistémica). En aproximadamente el 2% de los casos, Beromun puede causar lesiones en los tejidos del brazo o pierna afectado, lo cual es lo suficientemente grave como para requerir amputación. Si existe algún riesgo de efectos adversos graves, su médico le transferirá inmediatamente a una unidad de cuidados intensivos para controlarle más estrechamente e iniciar el tratamiento adecuado.

Durante el tratamiento con este medicamento se observaron los siguientes efectos adversos (agrupados en función de la probabilidad de que se produzcan).

#### Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- trastornos del latido del corazón (arritmia)
- sensación de mareo, vómitos
- lesión del hígado
- ampollas en la piel
- fiebre (generalmente de leve a moderada), escalofríos
- dolor en el brazo y pierna afectado
- cansancio (fatiga)

#### Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infecciones
- infecciones locales de heridas
- disminución del número de determinadas células blancas de la sangre y plaquetas
- reacciones de hipersensibilidad (alergia)
- lesión del nervio
- consciencia disminuida

- dolor de cabeza
- problemas del corazón que pueden causar falta de aliento o hinchazón de los tobillos
- formación de coágulos de sangre en las arterias o venas del brazo o pierna afectado (trombosis)
- tensión arterial baja, shock
- problemas respiratorios graves
- estreñimiento, diarrea
- necrosis de la piel (muerte de las células de la piel) del brazo o pierna afectado
- hinchazón de los tobillos, pies o dedos causada por acumulación de líquido en el brazo o pierna afectado
- “síndrome compartimental”, una enfermedad caracterizada por dolor, hinchazón y síntomas neurológicos, así como daño en los músculos del brazo y pierna afectado
- dolor muscular
- proteína en la orina
- sudores nocturnos
- necrosis de los tejidos (muerte de las células de los tejidos) del brazo o pierna afectado, que puede ser lo suficientemente grave como para requerir la amputación

#### Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- infección en la sangre (sepsis)
- líquido en los pulmones
- dolor de estómago
- inflamación de la mucosa gástrica (gastritis)
- pérdida temporal de las uñas de las manos o los pies del brazo o pierna afectado
- fallo de los riñones
- análisis de sangre que muestran cambios en el modo en el que trabajan los riñones
- estrechamiento o cierre de los vasos de las extremidades que transportan la sangre desde el corazón

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Beromun**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Una vez reconstituido el producto debe usarse inmediatamente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Beromun**

- El principio activo es tasonermina. Cada vial contiene 1 mg de tasonermina. El contenido de un vial de Beromun polvo debe reconstituirse con 5,3 ml de solución inyectable estéril de cloruro de sodio al 0,9%.
- Los demás componentes (excipientes) son dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato de disodio dodecahidrato y albúmina sérica humana.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Beromun es un polvo de color blanco a casi blanco para solución para perfusión (polvo para perfusión), proporcionado en un vial de vidrio con tapón de goma y precintado con una cápsula de aluminio flip-off.

Cada envase contiene 4 viales de polvo.

**Titular de la autorización de comercialización**

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luxemburgo

Gran Ducado de Luxemburgo

**Responsable de la fabricación**

Eumedica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Bélgica

Para más información sobre este medicamento, contacte con el titular de la autorización de comercialización:

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.