

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beromun 1 mg/5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tasonermin\* entsprechend  $3,0-6,0 \times 10^7$  IE (Internationale Einheiten). Nach der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung enthält jeder ml 0,2 mg Tasonermin.

\* Tumor-Nekrose-Faktor alfa-1a (TNF $\alpha$ -1a), hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in *E. coli*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Nach der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung enthält jede Durchstechflasche 19 mg (0,8 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß bis grauweiß.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Beromun wird bei nichtresezierbaren Weichteilsarkomen der Extremitäten in Kombination mit Melphalan über eine isolierte Extremitäten-Perfusion (ILP – isolated limb perfusion) bei Erwachsenen unter milder Hyperthermie verabreicht

- zur Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors, um eine Amputation zu vermeiden bzw. zu verzögern,
- oder zur palliativen Behandlung.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diese Behandlung kann nur in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung von Extremitätensarkomen haben und mit der ILP-Technik vertraut sind, wobei die Ausrüstung zur kontinuierlichen Überwachung einer Arzneimittel-Leckage in den Körperkreislauf und eine Intensivstation vorhanden sein müssen.

Dosierung

**Beromun:**

Obere Extremität: 3 mg Gesamtdosis zur ILP  
Untere Extremität: 4 mg Gesamtdosis zur ILP

**Melphalan:**

Die Melphalan-Dosis wird nach der Literatur-Volumen-Methode von 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.) berechnet. Die Maximaldosis beträgt 150 mg.

13 mg/l perfundiertes Volumen der oberen Extremität

10 mg/l perfundiertes Volumen der unteren Extremität

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Beromun bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

#### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Bei der Rekonstitution und Handhabung von Beromun wird das Tragen von Handschuhen empfohlen. Gelangen Beromun-Trockenpulver oder rekonstituierte Lösung auf die Haut oder die Schleimhäute, müssen diese gründlich mit Wasser gespült werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Beromun wird über eine ILP unter milder Hyperthermie angewendet. Der Perfusionskreislauf (Rollpumpe, Oxygenator mit integriertem Reservoir, Wärmeaustauscher, Verbindungsschläuche) sollte vor dem operativen Eingriff vorbereitet und mit 700 bis 800 ml Perfusat bei einem Hämatokrit von 0,25 bis 0,30 eingestellt werden.

Die Katheter werden eingeführt, dabei ist das Perfusionsniveau so zu wählen, dass das betroffene Gewebe ausreichend durchströmt wird (mögliche Zugänge sind A. iliaca ext., A. femoralis, A. poplitea, A. axillaris und A. brachialis). Ein Wärmeverlust der Extremität nach außen kann durch Verwendung von Thermodecken verhindert werden. Die Temperatur der Extremität muss fortlaufend überwacht werden. Dies ist mit Thermistor-Sonden möglich, die in das Subkutangewebe und die Muskulatur eingeführt werden. Hände und Füße, sofern nicht betroffen, sollten durch Esmarch- (Expulsions-) Binden geschützt werden. Am proximalen Ende der Extremität wird ein Tourniquet angelegt.

Nach der Herstellung der Verbindung zwischen Extremität und isoliertem Kreislauf wird die Flussrate auf 35 bis 40 ml/Liter Extremitätensvolumen/Minute eingestellt und mit einem radioaktiv markierten Tracer die Leckage in den Körperkreislauf überwacht (siehe Abschnitt 4.4). Um sicherzustellen, dass die Leckage aus dem Perfusionskreislauf in den Körperkreislauf konstant bleibt (Radioaktivität im systemischen Kreislauf hat ein Plateau erreicht) und nicht auf über 10 % ansteigt, ist unter Umständen eine Korrektur der Flussrate und des Tourniquets erforderlich. Beromun darf nur angewendet werden, wenn die Leckage unter 10 % liegt.

Wenn die distal vom Tumor subkutan gemessene Temperatur des Gewebes der perfundierten Extremität  $> 38^\circ\text{C}$  (jedoch nicht über  $39^\circ\text{C}$ ) erreicht hat und der pH-Wert des Perfusats zwischen 7,2 und 7,35 liegt, wird Beromun als Bolus in den arteriellen Zugang des Kreislaufs injiziert. Nach 30-minütiger Perfusion mit Beromun allein wird Melphalan als Bolus in das Reservoir des Kreislaufs oder langsam in den arteriellen Zugang injiziert. Die Temperatur sollte anschließend an zwei verschiedenen Messstellen im Tumorbereich auf  $> 39^\circ\text{C}$  (jedoch nicht über  $40^\circ\text{C}$ ) erhöht werden. Die gemeinsame Verabreichung von Beromun und Melphalan sollte über 60 Minuten erfolgen.

Die Gesamtdauer der Perfusion beläuft sich somit auf 90 Minuten.

Am Ende der Perfusion wird das Perfusat im Reservoir gesammelt, während dem Extremitätenkreislauf gleichzeitig Volumenersatzmittel zugeführt wird. Die Flussrate bleibt weiterhin bei 35 bis 40 ml/Liter Extremitätensvolumen/Minute. Die Auswaschphase wird erst beendet, wenn das Perfusat von der Farbe her klar pink, transparent ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eine operative Resektion des verbleibenden Resttumors sollte, wann immer möglich, durchgeführt werden. Bei Bedarf kann eine zweite ILP 6–8 Wochen nach der ersten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.3 Gegenanzeigen

Kontraindikationen für eine ILP mit Beromun, geordnet nach den einzelnen Bestandteilen des Verfahrens:

#### Kontraindikationen für Beromun:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Herz-Kreislauffrankungen, wie Herzinsuffizienz (New York Heart Association Classification II, III oder IV), schwere Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten vor der Behandlung, Venenthrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, kürzlich überstandene Lungenembolie.

Schwere Lungenfunktionsstörungen.

Magengeschwür entweder aktiv oder in der jüngeren Anamnese.

Schwerer Aszites.

Schwerwiegende Veränderungen im Blutbild, wie Leukozytenzahl  $< 2,5 \times 10^9/l$ , Hämoglobin  $< 9 \text{ g/dl}$ , Thrombozytenzahl  $< 60 \times 10^9/l$ , erhöhte Blutungsneigung oder akute Gerinnungsstörungen.

Schwere Nierenfunktionsstörungen mit Serumkreatinin  $> 150 \mu\text{mol/l}$  oder Creatinin-Clearance  $< 50 \text{ ml/Minute}$ , wie z. B. Nephrotisches Syndrom.

Schwere Leberfunktionsstörungen, wie  $> 2 \times$  oberer Grenzwert für Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase oder alkalische Phosphatase; oder Bilirubin Spiegel  $> 1,25 \times$  oberer Normalgrenzwert.

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

Patienten mit Kontraindikationen für Vasopressoren.

Patienten mit Kontraindikationen für Antikoagulantien.

Gleichzeitige Behandlung mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline).

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

#### Kontraindikationen für Melphalan:

Siehe Fachinformation für Melphalan.

#### Kontraindikationen für das ILP-Verfahren:

Schwerer Aszites.

Hochgradige Lymphödeme in der zu behandelnden Extremität.

Patienten mit Kontraindikationen für Vasopressoren.

Patienten mit Kontraindikationen für Antikoagulantien.

Patienten mit Kontraindikationen für eine quantitative Leckkontrolle mit Radionukliden.

Patienten mit Kontraindikationen für die Extremitätenhyperthermie.

Patienten, bei denen der Verdacht besteht, dass die Blutzufuhr zum distal vom Tumor gelegenen Teil der Extremität stark von Blutgefäßen abhängt, die mit dem Tumor in Verbindung stehen. Ein entsprechender Verdacht ist durch ein Angiogramm abzuklären.

Schwangerschaft und Stillzeit.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die ILP sollte in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung von Extremitätensarkomen haben und mit der ILP-Technik vertraut sind, wobei die Ausstattung zur kontinuierlichen Überwachung der Arzneimittel-Leckage in den Körperkreislauf und eine Intensivstation vorhanden sein müssen. Beromun darf nicht systemisch verabreicht werden.

Vor einer ILP beachten Sie bitte auch die Fachinformation für Melphalan.

Die Einleitung einer Vollnarkose und die weitere mechanische Beatmung erfolgen nach den üblichen Verfahren. Die Aufrechterhaltung der statischen Narkosephase ist unbedingt notwendig, um größere Schwankungen des systemischen Blutdrucks zu verhindern, da dies einen Einfluss auf die Leckage zwischen Körperkreislauf und Perfusionskreislauf haben kann.

Während der ILP sind sowohl der zentral venöse als auch der arterielle Druck zu überwachen. Ferner müssen Blutdruck, Urinproduktion und EKG in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der ILP – falls erforderlich auch länger – routinemäßig überwacht werden. Zur Kontrolle des Pulmonalarteriendrucks und des pulmonalen Verschlussdrucks während der ILP und in der Nachbeobachtungszeit ist ein Swan-Ganz-Katheter einzusetzen.

Zur Prophylaxe und Behandlung von Fieber, Schüttelfrost und anderen grippeähnlichen Begleitsymptomen der Beromun-Behandlung können vor der ILP Paracetamol (oral oder als Zäpfchen) oder ein anderes Analgetikum/Antipyretikum verabreicht werden.

Zur Schockprophylaxe sollten die Patienten unmittelbar vor sowie während und nach der Perfusion maximal hydriert sein, sodass optimale hämodynamische Bedingungen herrschen und eine hohe Urinausscheidung, besonders nach der Perfusion, sichergestellt ist, um eine rasche Clearance des noch vorhandenen Beromun zu ermöglichen. Für den Fall eines signifikanten Blutdruckabfalls sollten weitere Plasmaexpander (kristalloide oder kolloidale Lösungen) bereitstehen. Kolloidale Lösungen und Hydroxyethylstärke sind bevorzugt zu verwenden, da ein Austreten aus dem Gefäßsystem bei diesen Lösungen wenig wahrscheinlich ist. Bei Be-

darf kann zusätzlich ein Kreislaufmittel wie Dopamin während der ILP und in der postoperativen Phase verabreicht werden. Tritt vor Ende der ILP ein schwerer Schock auf, ist die Extremitäten-Perfusion abzubrechen und entsprechende therapeutische Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Um das Risiko eines Perfusat-Übertritts in den Körperkreislauf auf ein Minimum zu beschränken, sollte die Perfusionsflussrate nicht mehr als 40 ml/l Extremitätenvolumen/Minute betragen. Die Leckage wird mit Hilfe von radioaktiv markiertem Albumin oder radioaktiv markierten Erythrozyten gemessen, die in das Perfusionssystem injiziert werden. Der Radioaktivitätsübertritt in den Körperkreislauf wird mit geeigneten Mitteln kontinuierlich überwacht. Um sicherzustellen, dass die Leckage aus dem Perfusionskreislauf in den systemischen Kreislauf stabil ist (Radioaktivität im systemischen Kreislauf hat ein Plateau erreicht) und nicht auf über 10 % ansteigt, ist unter Umständen eine Korrektur der Flussrate und des Tourniquets erforderlich. Die Perfusion muss abgebrochen werden, wenn die kumulative Leckage in den Körperkreislauf > 10 % erreicht. In diesen Fällen sollte ein Standard-Auswaschverfahren mit mindestens 2 Litern einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 oder entsprechenden Volumenersatzmitteln erfolgen.

Im Anschluss an die ILP muss immer ein Standard-Auswaschverfahren unter Verwendung von einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 oder entsprechenden Volumenersatzmitteln durchgeführt werden. Nach einer Perfusion der unteren Extremität ist mit 3 bis 6 Litern, nach einer Perfusion der oberen Extremität mit 1 bis 2 Litern zu spülen. Bei Perfusionszugang im Bereich der Fossa poplitea oder der A. brachialis kann bereits 1 Liter Volumenersatzmittel ausreichend sein. Die Auswaschung ist solange fortzusetzen, bis venös klare Flüssigkeit (pink, transparent) austritt.

Es muss sichergestellt werden, dass die Zeitintervalle, in denen die Sauerstoffversorgung der Extremität unterbrochen wird, möglichst kurz sind (kumuliert maximal 20 Minuten).

Eine operative Resektion des verbleibenden Resttumors sollte, wann immer möglich, durchgeführt werden. Bei Bedarf kann eine zweite ILP 6–8 Wochen nach der ersten in Betracht gezogen werden.

Falls eine zweite ILP angezeigt ist, sollten die Ärzte die Übertrittsrate der ersten ILP berücksichtigen.

Die maximal tolerierte Dosis (MTD) von Tasonermin bei der ILP beträgt 4 mg, dies ist das 10fache der systemischen MTD. Daher muss nach größerer Leckage von Tasonermin in den Körperkreislauf mit schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Dosierungen von bis zu 6 mg anderer TNF $\alpha$ -Präparate wurden mittels ILP appliziert, jedoch wurde diese Dosis wegen der lokoregionalen Toxizität für nicht tolerierbar gehalten.

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline) ist zu vermeiden, da Tasonermin zu einer Ver-

stärkung der kardiotoxischen Wirkungen führen kann, wie in 13-wöchigen präklinischen toxikologischen Studien beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem starken Blutdruckabfall führen können, ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Anzahl therapeutischer Maßnahmen werden routinemäßig während und unmittelbar nach der ILP angewandt. Hierzu gehören Standard-Anästhetika, Analgetika, Antipyretika, intravenös zu verabreichende Volumenersatzmittel, Antikoagulantien und Vasopressoren. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass eine dieser Substanzen den pharmakodynamischen Wirkungen von Tasonermin entgegenwirkt. Bisher wurden keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Beromun und anderen Arzneimitteln beobachtet; dennoch sollte mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beim Auftreten systemischer Unverträglichkeitssymptome, wie Fieber, Herzrhythmusstörungen, Schock/Hypotonie, Atemnotsyndrom (ARDS), sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten und der Patient muss unverzüglich zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden. Die Gabe von Volumenersatzmitteln und Vasopressoren wird empfohlen. Künstliche Beatmung ist bei der Entwicklung eines ARDS angezeigt. Nieren- und Leberfunktion sollten sorgfältig kontrolliert werden. Veränderungen des Blutbildes, insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen, können auftreten.

Ein Kompartiment-Syndrom, welches durch Schmerzen, Schwellungen und neurologische Symptome sowie durch Muskelschädigungen in der perfundierten Extremität charakterisiert ist, wurde nur in Einzelfällen nach Behandlung mit BEROMUN beobachtet. Daher sollten Patienten während der ersten drei Tage nach der isolierten Extremitätenperfusion (ILP) überwacht werden. Im Falle der klinischen Diagnose eines Kompartiment-Syndroms ist folgende Behandlung zu erwägen:

- Fasziotomie aller Muskelkompartimente in der betroffenen Extremität,
- Eine forcierte Diurese und eine Alkalisierung des Urins, wenn eine Muskelschädigung mit erhöhten Myoglobinswerten in Plasma und Urin auftritt.

Dieses Arzneimittel enthält in der empfohlenen Dosis bis zu 77 mg (3,3 mmol) Natrium. Dies ist bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Das Behältnis des Arzneimittels enthält Kautschuk. Dies kann schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Beromun wurde zusammen mit Interferon-gamma im ILP-Verfahren angewandt. Es konnte jedoch keine therapeutische Überlegenheit dieser Kombination nachgewiesen werden. Der Zusatz von Interferon-gamma zum Tasonermin-Perfusat scheint nicht zu

einer signifikanten Zunahme der endogenen Produktion von Tasonermin oder anderen entzündlichen Zytokinen zu führen, wie bei Patienten mit schwerem Trauma gezeigt werden konnte. Die klinischen Daten sprechen jedoch dafür, dass die Gesamtinzidenz an Nebenwirkungen ansteigt, wenn Patienten gleichzeitig Tasonermin und Interferon-gamma erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline) ist zu vermeiden, da Tasonermin zu einer Verstärkung der kardiotoxischen Wirkungen führen kann, wie in 13-wöchigen präklinischen toxikologischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Anzahl therapeutischer Maßnahmen werden routinemäßig während und unmittelbar nach der ILP angewandt. Hierzu gehören Standard-Anästhetika, Analgetika, Antipyretika, intravenös zu verabreichende Volumenersatzmittel, Antikoagulantien und Vasopressoren. Es gibt keine Anzeichen dafür, dass eine dieser Substanzen den pharmakodynamischen Wirkungen von Tasonermin entgegenwirkt. Bisher wurden keine Wechselwirkungen zwischen Beromun und anderen Arzneimitteln beobachtet; dennoch sollte mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einem starken Blutdruckabfall führen können, ist nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich der Wechselwirkungen von Melphalan ist die Fachinformation für Melphalan zu beachten.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tasonermin bei Schwangeren vor. Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale Entwicklung und postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Beromun darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tasonermin über die Muttermilch sezerniert wird. Wegen des unbekanntes Risikos für den Säugling darf nach der ILP mit Beromun für 7 Tage nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Fertilität

Es liegen keine Studien bezüglich eines möglichen Effekts dieses Arzneimittels auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen können durch Beromun, Melphalan oder die ILP und begleitende

Maßnahmen sowie Kombinationen aus diesen Faktoren ausgelöst werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit, Arrhythmien, Schüttelfrost, Schmerzen, Wundinfektionen und Hautreaktionen. Die Nebenwirkungen treten entweder lokal an der mit ILP behandelten Extremität oder systemisch auf. Systemische Nebenwirkungen umfassen sowohl leichte Allgemeinreaktionen als auch toxische Effekte auf verschiedene Organsysteme.

##### Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden entsprechend folgenden Häufigkeiten eingestuft:  
sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),  
häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ),  
gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ),  
selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**  
häufig: Infektionen, Wundinfektionen  
gelegentlich: Sepsis

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**  
häufig: Leukozytopenie, Thrombozytopenie

**Erkrankungen des Immunsystems**  
häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen

**Erkrankungen des Nervensystems**  
häufig: Nervenschädigungen, periphere Neurotoxizität, veränderter Bewusstseinszustand, Kopfschmerzen

**Herzkrankungen**  
sehr häufig: Herzrhythmusstörungen  
häufig: Herzinsuffizienz

**Gefäßkrankungen**  
häufig: Venenthrombosen, arterielle Thrombosen, Schock, Hypotonie  
gelegentlich: periphere arterielle Verschlusskrankheit

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**  
häufig: Atemnotsyndrom (ARDS)  
gelegentlich: Lungenödem

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen  
häufig: Durchfall, Verstopfung  
gelegentlich: Oberbauchschmerzen, erosive Gastritis

**Leber- und Gallenerkrankungen**  
sehr häufig: Hepatotoxizität

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

sehr häufig: Hautreaktionen  
häufig: Hautnekrosen, periphere Ödeme  
gelegentlich: Onychomadese (Ablösung der Nagelplatte)

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**  
häufig: Kompartiment-Syndrom, Myalgie

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**  
häufig: Proteinurie  
gelegentlich: akutes Nierenversagen

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

sehr häufig: Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Abgeschlagenheit  
häufig: nächtliches Schwitzen

##### Untersuchungen

gelegentlich: Anstieg des Serumkreatinins

**Chirurgische und medizinische Eingriffe**  
häufig: schwerwiegende, amputationspflichtige Nekrose der Extremität

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nekrosen der Extremitäten und Kompartiment-Syndrom können eine Amputation erforderlich machen.

Eine spät auftretende periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Gliedmaßen wurde von Patienten mehrere Jahre nach der ILP berichtet. Dies betraf vorwiegend Patienten mit bekannten kardiologischen Risikofaktoren oder Patienten, die eine zusätzliche Strahlentherapie der betroffenen Gliedmaßen erhalten haben.

#### 4.9 Überdosierung

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung, muss die ILP sofort abgebrochen und die Extremität mit mindestens 2 Litern einer intravenösen Infusion mit Dextran 70 bzw. entsprechendem Volumenersatzmittel (siehe auch Abschnitt 4.4) durchspült werden.

Beim Auftreten systemischer Unverträglichkeitssymptome, wie Fieber, Herzrhythmusstörungen, Schock/Hypotonie, Atemnotsyndrom (ARDS), sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten und der Patient muss unverzüglich zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden. Die Gabe von Volumenersatzmitteln und Vasopressoren wird empfohlen. Künstliche Beatmung ist bei der Entwicklung eines ARDS angezeigt. Nieren- und Leberfunktion sollten sorgfältig kontrolliert werden. Veränderungen des Blutbildes, insbesondere Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen können auftreten.

Ein spezifisches Gegenmittel zu Tasonermin ist derzeit nicht verfügbar. Eine Behandlung mit Anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern ist nicht zu empfehlen.

Einzelheiten hinsichtlich einer Melphalan-Überdosierung finden sich in der Fachinformation für Melphalan.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX11

##### Wirkmechanismus

Die *in vivo* Anti-Tumorwirksamkeit beruht wahrscheinlich auf direkten und indirekten Mechanismen:

**Direkte Hemmung der Tumorzellproliferation:** Tasonermin wirkt *in vitro* gegenüber einer Reihe von Tumorzelllinien unterschiedlicher Histogenese zytotoxisch bzw. zytostatisch.

**Direkte Wirkung auf das Tumorgefäßsystem:** Tasonermin wirkt auf zelluläre Strukturen und verringert die Proliferation endothelialer Zellen. Es verändert die Ausbildung spezifischer Zelloberflächen- und Sekretionsproteine (einschließlich der Adhäsionsmoleküle und der Proteine, die die Koagulation, Interleukine und hämatopoetische

Wachstumsfaktoren beeinflussen). Diese Veränderungen wiederum leiten einen prokoagulanten Zustand ein, der zu mikrovaskulären Thrombosen führt. Außerdem wird die Adhäsion von Leukozyten an das vasale Endothel und die Migration von Leukozyten aus den Blutgefäßen begünstigt. Dies führt zu einer Infiltration des Tumors mit Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten. Die Ursache für die unterschiedliche Beeinflussbarkeit des Tumorgefäßsystems (hohe) und des normalen Gefäßsystems (niedrige) ist bisher nicht bekannt.

**Indirekte und direkte Immunmodulation:** Tasonermin hat auf zelluläre Komponenten des Immunsystems eine ausgeprägte Wirkung. Die Proliferation aktivierter B- und T-Lymphozyten, die Entwicklung zytotoxischer T-Zellen und Immunoglobulin-sezierender B-Zellen wird begünstigt, Monozyten/Makrophagen werden zur Elimination von Tumorzellen aktiviert, Granulozyten werden zur verstärkten Phagozytose, zur Bildung von Sauerstoffradikalen und zur Degranulation sowie zur Adhäsion an das Endothel angeregt. Zusätzlich zu diesen direkten Effekten beeinflusst Tasonermin die Immunantwort durch die Induktion einer verstärkten Produktion von Zytokinen und niedermolekularen Mediatoren (Prostaglandine, Plättchen-aktivierender Faktor). Es gibt Hinweise darauf, dass diese immunmodulatorischen Aktivitäten für die Anti-Tumorwirksamkeit von Bedeutung sind; so ist die Anti-Tumorwirksamkeit von Tasonermin in immundefekten Tieren wesentlich geringer als in immunkompetenten Tieren. Ferner kann es bei Tieren, die inokulierte Tumoren nach Tasonermin-Behandlung abstoßen, zur Ausbildung einer spezifischen Immunität gegenüber diesen Tumorzelltypen kommen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Tasonermin hat sich im klassischen Tumor-Nekrose-Faktor-Test als aktiv erwiesen. Es führte nach lokaler bzw. systemischer Injektion zur hämorrhagischen Nekrose von Tumorknötchen in syngenetischen und xenogenetischen (humanen) Tumortestsystemen in der Maus. Die systemische Anwendung von Tasonermin ist durch seine toxische Wirkung begrenzt. Die in präklinischen Studien ermittelte wirksame Anti-Tumor-Dosis ist wesentlich höher als die am Menschen beobachtete maximal tolerierte Dosis.

#### Klinische Wirksamkeit

Eine lokoregionale Anwendung von Beromun zusammen mit Melphalan als ILP zeigte sich äußerst wirksam für die lokale Kontrolle inoperabler Weichteilsarkome der Extremitäten. Die Anwendung ist jedoch eine spezifisch lokoregionale Anwendung und es ist nicht zu erwarten, dass sie die Überlebensrate beeinflusst. Eine matched-pair Analyse der Überlebensrate von Patienten, die mit Beromun und Melphalan ILP behandelt wurden, zeigte im Vergleich zu einer historischen Kontrolle keinen Unterschied ( $p = 0,5$ ).

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Systemische Pharmakokinetik

Zur Pharmakokinetik von Tasonermin im Körperkreislauf liegen nur wenige Daten vor. Hinweise auf eine Dosisabhängigkeit wie eine Abnahme der Clearance und eine Zunahme der Halbwertszeit bei steigenden

Dosen wurden beobachtet. Die terminale Halbwertszeit der maximal tolerierten intravenösen Dosis ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ) beträgt 15–30 Minuten.

#### Pharmakokinetik bei ILP

Die ILP ermöglicht die Anwendung von hohen und gleich bleibenden Tasonermin-Konzentrationen in der Extremität. Aus den bei 51 ILP-Patienten gewonnenen Daten geht hervor, dass die maximalen Tasonermin-Konzentrationen im Perfusionskreislauf 30 Minuten nach Beginn der ILP erreicht werden und zwischen 3000 und 4000 ng/ml liegen. Bei einer Leckage von maximal 2 % (38 von 51 Patienten) wurden die Tasonermin-Spitzenkonzentrationen im Körperkreislauf 5 Minuten nach Beginn der ILP erreicht. Sie lagen um ungefähr das 200fache unter den im Perfusionskreislauf gemessenen Konzentrationen. Bei einer Leckage von mehr als 2 % Tasonermin (13 von 51 Patienten) waren die Spitzenkonzentrationen von Tasonermin im Körperkreislauf immer noch mindestens 10mal niedriger als im Perfusionskreislauf.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil von Tasonermin wurde in präklinischen Prüfungen an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen untersucht. Die wichtigsten Nebenwirkungen bei wiederholter Tasonermin-Gabe waren hämatologische Veränderungen und Kreislaufreaktionen, Unwohlsein und Gewichtszunahme sowie Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Die hämatologischen Veränderungen äußerten sich als Anämie, Hämatokritanstieg und je nach Tierart und Behandlungsdauer als Anstieg oder Abfall der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen. An Kreislaufreaktionen wurden Blutdruckabfall und in einigen Studien ein Anstieg der Herzfrequenz sowie eine Abnahme der Kontraktilität beobachtet. Die Synthesekapazität der Leber war erniedrigt, was sich durch einen Anstieg der Leberenzyme äußerte. Nierenfunktionsstörungen umfassten eine vermehrte Wasser- und Natriumausscheidung sowie einen Harnstoff- und Kreatininanstieg. Eine Dosis, bei der keine toxische Wirkung beobachtet wurde, konnte in den präklinischen Prüfungen nicht ermittelt werden, außer bei einer siebenfachen Applikation von  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  am Affen. Die bei der niedrigsten Dosis in der 13-Wochen-Studie beobachteten Veränderungen lassen sich als minimal und voll reversibel einstufen.

Bei Mäusen kommt es bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht zu einem Übertritt wesentlicher Mengen an Tasonermin in das Gehirn. Bei Rhesus-Affen ergab eine Ganzkörperszintigraphie nach der Verabreichung von radiomarkiertem Tasonermin kein spezifisches Verteilungsmuster. Tasonermin kann die Plazentaschranke nicht passieren und tritt auch nicht in nekrotische Tumoren über. Beim Rhesus-Affen wurde in pharmakokinetischen Studien nach intravenöser Injektion von Tasonermin eine unspezifische, nicht sättigbare Ausscheidung durch glomeruläre Filtration in der Niere nachgewiesen. Die Existenz eines zweiten, spezifischen und sättigbaren Ausscheidungsmechanismus über Tasonermin-Rezeptoren ist anzunehmen.

Hinweise auf eine mutagene Wirkung gab es weder *in vivo* noch *in vitro*. Fortpflanzungs- oder Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt, da Beromun im klinischen Gebrauch als ILP zur Behandlung des Weichteilsarkoms vorgesehen ist und solche Untersuchungen somit nicht angezeigt sind.

Zur Absicherung der vorgesehenen klinischen Anwendung von Beromun wurden ILP-Versuche an Hinterbeinen von gesunden Ratten mit verschiedenen Dosen der gleichen Tasonermin-Konzentration durchgeführt, wie sie der klinischen Situation beim Menschen entsprechen. Abgesehen von einer leichten Erhöhung des ischämischen Effekts bei höheren Dosen, zeigten die histologischen Standarduntersuchungen von Haut, Muskel, Knochen, Nerven und Blutgefäßen keine unterschiedlichen Befunde bei Tasonermin-behandelten Tieren gegenüber der Kontrollgruppe. Es wurden keine Spätfolgen nach ILP-Behandlung von Tieren mit Tasonermin beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Pulver

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat  
Humanes Serumalbumin

#### Lösungsmittel

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bei der ILP sind keine Inkompatibilitäten mit anderen Bestandteilen des Perfusats, mit den Bedingungen der Hyperthermie oder mit dem Membranoxygenator und den Silikonschläuchen bekannt geworden. Perfusatsproben mehrerer isolierter Extremitäten-Perfusionen zeigten Plateauspiegel von Tasonermin (gemäß ELISA-Messungen) bis zu 100 Minuten nach Perfusionsbeginn ohne Anzeichen eines Abklingens der Tasonermin-Konzentration, die auf einen Abbau von Tasonermin zurückzuführen wären.

Beachten Sie die Angaben zu Inkompatibilitäten von Melphalan in der Fachinformation für Melphalan.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde bei  $25^\circ\text{C}$  für maximal 48 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das rekonstituierte Arzneimittel sofort angewendet werden. Ist dies nicht der Fall, so liegen Aufbewahrungsdauer und Lagerbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Die gebrauchsfertige Lösung darf bei 2 bis  $8^\circ\text{C}$  und nicht länger als 24 Stunden gelagert werden, es sei denn, sie wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C)

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses***Durchstechflasche mit Pulver*

Durchstechflaschen aus Typ I Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und mit Flip-off-Kappen aus Aluminium.

*Ampulle mit Lösungsmittel*

Eine Glasampulle mit Lösungsmittel enthält 5 ml 0,9%ige Natriumchloridlösung.

Jede Packung enthält 4 Durchstechflaschen und 4 Glasampullen.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Hinweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

Beromun muss durch Zugabe von 5 ml des mitgelieferten Lösungsmittels zur parenteralen Anwendung (0,9%ige Natriumchloridlösung zur Injektion) rekonstituiert werden. Eine homogene Lösung wird durch leichtes Schwenken erreicht. Die gebrauchsfertige Lösung muss vor ihrer Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Die Lösung ist klar bis hellgelb. Die Formulierung enthält kein Konservierungsmittel und ist ausschließlich zur einmaligen Verwendung bestimmt (siehe Abschnitt 6.3). Hinweise für die Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/99/097/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
13. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
13. April 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

11. Dezember 2012

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin