

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beromun 1 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de tasonermine *, correspondant à 3,0 à 6,0 x 10⁷ UI (unités internationales).

* Facteur de nécrose tumorale alfa-1a (TNF α -1a) produit par la technique de l'ADN recombinant dans *E. coli*.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 20,12 mg (0,87 mmol) de sodium. Après reconstitution dans une solution physiologique de chlorure de sodium à 0,9 %, la quantité de sodium est de 37,82 mg (1,64 mmol). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion).

La poudre est blanche à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beromun est indiqué chez les adultes, en perfusion du membre isolé sous légère hyperthermie et en association avec le melphalan pour le traitement des sarcomes des tissus mous des membres :

- avant résection chirurgicale de la tumeur, afin d'éviter ou de retarder l'amputation,
- à titre palliatif, pour les sarcomes inopérables.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce traitement doit être instauré dans des centres spécialisés, par des équipes chirurgicales expérimentées dans le traitement des sarcomes des membres et connaissant bien la technique d'ILP. Ces hôpitaux doivent disposer d'une unité de soins intensifs et de tout l'équipement nécessaire pour surveiller et détecter de manière continue un passage du médicament dans la circulation systémique.

Posologie

Beromun :

Membre supérieur : dose totale de 3 mg, par ILP

Membre inférieur : dose totale de 4 mg par ILP

Melphalan :

La dose de melphalan doit être calculée selon la méthode 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.), sans dépasser 150 mg.

13 mg/unité de volume (en litre) du membre supérieur perfusé

10 mg/ unité de volume (en litre) du membre inférieur perfusé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Beromun chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Il est recommandé de porter des gants lors de la préparation et de l'utilisation des solutions de Beromun. En cas de contact de la poudre ou de la solution reconstituée de Beromun avec la peau ou les muqueuses, laver abondamment à l'eau.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Beromun doit être administré par ILP sous légère hyperthermie. Le circuit de perfusion (pompe, oxygénateur à réservoir intégré, échangeur de chaleur, tubulures) doit être préparé avant l'opération et amorcé avec 700 à 800 ml de perfusât, pour une hémocrite comprise entre 0,25 et 0,30.

Le site de la perfusion doit être choisi afin de circonscrire le mieux possible les zones atteintes (les voies iliaque externe, fémorale commune, fémoro-poplitée, poplitée, axillaire et brachiale peuvent être utilisées) et le cathéter doit être mis en place. La perte externe de chaleur du membre doit être prévenue par l'application de couvertures chauffantes, la température du membre doit être contrôlée continuellement grâce à des sondes de température insérées dans les tissus sous-cutané et musculaire. S'ils ne sont pas atteints, la main et le pied doivent être protégés par une bande d'Esmarch, un garrot doit être placé au niveau proximal du membre.

Une fois le membre connecté au circuit de perfusion, le débit de perfusion doit être ajusté entre 35 et 40 ml/unité de volume du membre (litre)/minute. Le circuit de perfusion doit être contrôlé à l'aide de marqueurs radioactifs de façon à détecter toute fuite du membre vers la circulation systémique (voir paragraphe 4.4.). Un ajustement du débit de perfusion et du garrot peut être nécessaire afin d'assurer une stabilisation du taux de fuite dans la circulation systémique à une valeur inférieure à 10% (le niveau de la radioactivité systémique doit atteindre un plateau). La solution de Beromun ne doit être administrée que si le passage systémique est inférieur à 10%.

Une fois que la température du tissu sous-cutané distal a atteint une température $> 38^{\circ}\text{C}$ (sans excéder 39°C), et lorsque le pH du perfusât est compris entre 7,2 et 7,35, la solution de Beromun doit être injectée en bolus dans la partie artérielle du circuit. Après 30 minutes de perfusion de la solution de Beromun seule, le melphalan doit être administré en bolus dans le réservoir du circuit, ou lentement dans la partie artérielle du circuit. La température doit alors être augmentée pour atteindre 39°C (sans dépasser 40°C), en deux sites différents de mesure de la température au niveau de la tumeur. La durée de la perfusion des deux produits associés doit être de 60 minutes. La durée totale de la perfusion doit être de 90 minutes.

A la fin de la perfusion, le perfusât doit être collecté dans le réservoir, tandis qu'un liquide de rinçage est ajouté dans le circuit en maintenant le même débit de 35 à 40 ml/litre de volume du membre par minute. Cette phase de rinçage doit être poursuivie jusqu'à obtention d'un perfusât limpide rosé et transparent (voir rubrique 4.4).

La résection chirurgicale de la tumeur résiduelle après ILP doit être effectuée dès que possible. Si nécessaire, une seconde ILP peut être éventuellement pratiquée 6 à 8 semaines après la première (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Les contre-indications à l'administration de Beromun par ILP classées en fonction des étapes de la procédure, sont :

Contre-indications à l'utilisation de Beromun

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Maladies cardio-vasculaires graves telles qu'insuffisance cardiaque congestive (classes II, III ou IV de la classification de la New York Heart Association), angor sévère, arythmies, antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 3 mois précédents, thrombose veineuse, artériopathie périphérique oblitérante, antécédents récents d'embolie pulmonaire.

Maladie pulmonaire grave.

Ulcère gastrique évolutif ou antécédents récents d'ulcère gastrique.

Ascite sévère.

Altération hématologique sévère, par exemple nombre de leucocytes $< 2,5 \times 10^9/l$, taux d'hémoglobine $< 9 \text{ g/dl}$, nombre de plaquettes $< 60 \times 10^9/l$, diathèse hémorragique ou maladie hémorragique en cours.

Altération sévère de la fonction rénale, par exemple syndrome néphrotique, taux sérique de créatinine $> 150 \mu\text{mol/l}$ ou clairance de la créatine $< 50 \text{ ml/min}$.

Altération sévère de la fonction hépatique, par exemple taux d'aspartate-amino-transférase, d'alanine-amino-transférase ou de phosphatases alcalines supérieurs à 2 fois la normale ou taux de bilirubine supérieur à 1,25 fois la normale.

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

Patients chez qui l'utilisation des vasopresseurs est contre-indiquée.

Patients chez qui l'utilisation des anticoagulants est contre-indiquée.

Traitement en cours par des substances cardiotoxiques (par exemple anthracyclines).

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6.).

Contre-indications à l'utilisation du Melphalan

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du Melphalan.

Contre-indications à la technique d'ILP

Ascite sévère.

Lymphoedème sévère du membre.

Présence de contre-indications à l'usage des vasopresseurs.

Patients chez qui l'utilisation des anticoagulants est contre-indiquée.

Patients présentant une contre-indication à l'utilisation de marqueurs radioactifs.

Présence de contre-indications à l'hyperthermie du membre.

Patients dont on suppose que l'irrigation du membre en aval de la tumeur dépend très étroitement des vaisseaux tumoraux. Une artériographie peut alors être nécessaire.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La technique d'ILP doit être mise en œuvre dans des centres spécialisés, par des équipes expérimentées dans le traitement des sarcomes des membres et de la technique d'ILP. Ces hôpitaux doivent disposer d'un service de soins intensifs et de tout l'équipement nécessaire pour surveiller et détecter de manière continue un passage du médicament dans la circulation systémique. Beromun ne doit pas être administré par voie systémique.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du melphalan avant de mettre en œuvre la technique d'ILP.

Les méthodes habituelles d'anesthésie générale et de ventilation mécanique doivent être mises en œuvre au cours de l'opération. Il est important de maintenir un état d'anesthésie constant afin de prévenir les fluctuations importantes de pression artérielle qui peuvent influencer les fuites entre le circuit de perfusion et la circulation générale.

Il est vivement recommandé de contrôler la pression veineuse centrale et la pression artérielle pendant l'ILP. Il faut en outre surveiller systématiquement la pression artérielle, la diurèse et l'électrocardiogramme pendant les 24 à 48 heures suivant l'ILP ou plus longtemps si nécessaire. On peut envisager de mettre en place un cathéter de Swan-Ganz pour surveiller la pression artérielle pulmonaire et la pression capillaire pulmonaire pendant l'ILP et en période postopératoire.

Pour prévenir et traiter la fièvre, les frissons et autres symptômes pseudo-grippaux induits par l'administration de Beromun, on peut administrer du paracétamol (par voie orale ou rectale) ou un autre analgésique/antipyrétique avant l'ILP.

Pour éviter la survenue d'un choc, il faut hydrater correctement le patient avant, pendant et après la technique de perfusion. Ceci garantit des conditions hémodynamiques optimales et une diurèse importante, en particulier après la perfusion, permettant une élimination rapide des résidus de tasonermin. Des flacons de solution de remplissage vasculaire (solution de type gélatine fluide) doivent être tenus à disposition pour une administration en cas de chute significative de la pression artérielle. Il est préférable d'utiliser des solutions de type gélatines fluides, qui sont moins susceptibles de s'infiltrer hors du système vasculaire. Si la situation clinique l'exige, on peut en outre envisager l'administration d'un vasopresseur (par exemple dopamine) pendant l'ILP et en période postopératoire. S'il apparaît un choc grave avant la fin de l'ILP, il faut arrêter celle-ci et entreprendre le traitement adéquat.

Afin de diminuer le risque de passage du perfusât dans la circulation systémique, il ne faut pas dépasser un débit de 40 ml/unité de volume du membre (litres)/minute. Pour déceler un éventuel passage systémique, il faut injecter de l'albumine ou des érythrocytes radiomarqués dans le circuit de perfusion et pratiquer des mesures appropriées afin de détecter en permanence la radioactivité dans la circulation systémique. Un ajustement du flux de perfusion et du garrot peut être nécessaire afin d'assurer une stabilisation du taux de fuite dans la circulation générale à une valeur inférieure à 10% (le niveau de la radioactivité systémique doit atteindre un plateau). La perfusion doit être stoppée si les quantités cumulées dans la circulation systémique représentent plus de 10 % de la dose administrée. Dans un tel cas, un rinçage standard doit être effectué, en perfusant au moins 2 litres de dextran 70 ou de liquide similaire.

Après l'ILP, il faut toujours réaliser un rinçage standard à l'aide de dextran 70 ou d'un liquide similaire. Trois à six litres sont nécessaires après une perfusion du membre inférieur, et un à deux litres après une perfusion du membre supérieur. En cas de perfusion poplitée ou brachiale, un litre de solution peut être suffisant. Cette phase de rinçage doit être poursuivie jusqu'à l'obtention d'un efflux veineux limpide (rose et transparent).

Les périodes pendant lesquelles l'oxygénation du membre est interrompue doivent être aussi brèves que possible (20 minutes au maximum).

La résection chirurgicale de la tumeur résiduelle après ILP doit être effectuée dès que possible. Si nécessaire, une seconde ILP peut être éventuellement pratiquée 6 à 8 semaines après la première.

En cas de nécessité d'une seconde ILP, les médecins doivent tenir compte du taux de passage systémique constaté au cours de la première perfusion.

La dose maximale tolérée (DMT) de tasonermine en ILP est de 4 mg, ce qui représente 10 fois la DMT systémique. On doit donc s'attendre à des effets indésirables graves en cas de passage important de tasonermine dans la circulation systémique. D'autres préparations de TNF α ont été utilisées à des doses allant jusqu'à 6 mg dans le cadre d'ILP, mais cette dose a révélé une toxicité loco-régionale trop importante.

L'association avec des substances cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines) doit être évitée, car la cardiotoxicité pourrait être renforcée par la tasonermine, comme cela a été observé dans des études toxicologiques précliniques de 13 semaines. L'administration concomitante de substances susceptibles d'entraîner une hypotension significative n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Un certain nombre de mesures thérapeutiques sont mises en place en routine au cours de l'ILP et de la période postopératoire immédiate. Celles-ci comprennent l'utilisation d'anesthésiques standards, d'analgésiques, d'antipyrétiques, de solutés intraveineux, d'anticoagulants et de vasopresseurs. Il n'existe aucune preuve montrant que l'un quelconque de ces agents antagonise les effets pharmacodynamiques de la tasonermine. Aucune interaction significative n'a été jusqu'à présent mise en évidence, mais il convient d'être prudent (voir rubrique 4.5).

S'il apparaît des signes de toxicité systémique (par exemple fièvre, troubles du rythme cardiaque, choc/hypotension, syndrome de détresse respiratoire), il faut mettre en œuvre des mesures systématiques et transférer immédiatement le patient dans une unité de soins intensifs, pour une prise en charge étroite. Il est recommandé de pratiquer un remplissage vasculaire et d'administrer des vasopresseurs. S'il apparaît un syndrome de détresse respiratoire, une assistance respiratoire peut être nécessaire. Il faut soigneusement surveiller la fonction rénale et hépatique et s'attendre à des anomalies hématologiques, en particulier leucopénie, thrombopénie et anomalies de la coagulation.

Des cas de syndromes de compression des loges musculaires caractérisés par une douleur, un œdème, des symptômes neurologiques et des atteintes musculaires du membre traité, ont été observés chez quelques patients traités par Beromun. En conséquence, les patients doivent rester sous surveillance pendant les trois premiers jours suivant la perfusion. En cas de diagnostic clinique de syndrome de compression des loges musculaires, le traitement suivant doit être envisagé :

- aponévrotomie de tous les compartiments musculaires du membre affecté
- diurèse forcée et alcalinisation des urines si l'atteinte musculaire s'accompagne d'une augmentation des taux plasmatique et urinaire de myoglobine.

Le médicament reconstitué contient jusqu'à 151,27 mg (6,58 mmol) de sodium par dose recommandée, ce qui doit être pris en considération chez les patients suivant un régime hyposodé.

Le conditionnement de ce médicament contient du latex pouvant entraîner des réactions allergiques sévères.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Beromun a été utilisé en association à l'interféron-gamma dans le cadre de procédures d'ILP, mais cette association n'a pas fait preuve d'un bénéfice clinique supplémentaire. L'ajout d'interféron-gamma au perfusât de tasonermine ne semble pas conduire à une augmentation significative de la production endogène de tasonermine ou d'autres cytokines liées à la réaction inflammatoire, comme cela a été observé chez les patients atteints de traumatismes sévères. Les données cliniques indiquent

toutefois que l'incidence globale des effets indésirables est augmentée chez les patients traités simultanément par la tasonermine et l'interféron-gamma.

L'association à des substances cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines) doit être évitée car la tasonermine est susceptible d'augmenter leur cardiotoxicité, comme cela a été observé au cours d'études précliniques de toxicologie sur 13 semaines (voir rubrique 4.4).

Il est d'usage de mettre en œuvre diverses mesures thérapeutiques pendant les ILP et en période postopératoire immédiate. Il s'agit notamment de l'administration d'anesthésiques standards, analgésiques, antipyrétiques, fluides intraveineux, anticoagulants et vasopresseurs. Aucune donnée ne permet de penser que ces agents puissent neutraliser l'effet pharmacodynamique de la tasonermine. A ce jour, aucune interaction notable n'a été observée, mais la prudence s'impose en pareil cas (voir rubrique 4.4).

Il est toutefois déconseillé d'administrer en même temps des médicaments susceptibles de provoquer une importante hypotension (voir rubrique 4.4).

Pour les interactions médicamenteuses avec le melphalan, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de tasonermine chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire et le développement post-natal (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Beromun est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ignore si la tasonermine est excrétée dans le lait maternel. Les risques encourus par le nourrisson étant inconnus, l'allaitement est contre-indiqué dans les 7 jours suivant l'ILP (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet possible de ce médicament sur la fertilité mâle et femelle n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables peuvent être liés à l'administration du Beromun, du melphalan, aux mesures mises en œuvre au cours de la technique d'ILP ou à une combinaison de ces facteurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été de la fièvre, des nausées, des vomissements, de la fatigue, de l'arythmie, des frissons, de la douleur, des infections de plaie et des réactions cutanées. Les effets indésirables sont soit locaux, affectant le membre traité par ILP, soit systémiques. Les effets indésirables systémiques incluent des réactions constitutionnelles légères et des effets toxiques sur les différents systèmes d'organes.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence, en utilisant la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$).

Infections et infestations

Fréquent : Infection, Infection de la plaie
Peu fréquent : Syndrome septique

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquent : Réaction d'hypersensibilité

Affections du système nerveux

Fréquent : Lésions nerveuses, neurotoxicité périphérique, altération de la conscience, céphalées

Affections cardiaques

Très fréquent : Arythmies
Fréquent : Insuffisance cardiaque

Affections vasculaires

Fréquent : Thrombose veineuse, thrombose artérielle, choc, hypotension
Peu fréquent : Maladie artérielle périphérique occlusive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Syndrome de détresse respiratoire
Peu fréquent : Œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Nausées, vomissements
Fréquent : Diarrhées, constipation
Peu fréquent : Douleur abdominale haute, gastrite érosive

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Hépatotoxicité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Réaction cutanée
Fréquent : Nécrose cutanée, œdème périphérique
Peu fréquent : Onychomadèse (chute des ongles)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Syndrome compartimental, myalgies

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Protéinurie
Peu fréquent : Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Fièvre, frissons, douleur, fatigue
Fréquent : Sueurs nocturnes

Investigations

Peu fréquent : Augmentation de la créatininémie

Actes médicaux et chirurgicaux

Fréquent : Nécrose des extrémités suffisamment sévère pour nécessiter une amputation

Description de certains effets indésirables

La nécrose des extrémités et le syndrome compartimental peuvent être suffisamment sévères pour nécessiter une amputation.

Une maladie artérielle périphérique occlusive des membres inférieurs d'apparition tardive a été rapportée chez des patients plusieurs années après l'ILP, principalement chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire connus ou ayant subi un traitement d'irradiation supplémentaire du membre concerné.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Si un surdosage accidentel se produit, l'ILP doit être interrompue immédiatement et le membre doit être perfusé avec au moins 2 litres de dextran 70 ou un soluté similaire (voir également la rubrique 4.4).

S'il apparaît des signes de toxicité systémique (par exemple fièvre, troubles du rythme cardiaque, choc/hypotension, syndrome de détresse respiratoire), il faut mettre en œuvre des mesures systématiques et transférer immédiatement le patient dans un service de soins intensifs, pour une prise en charge étroite. Il est recommandé de pratiquer un remplissage vasculaire et d'administrer des vasopresseurs. S'il apparaît un syndrome de détresse respiratoire, une assistance respiratoire peut être nécessaire. Il faut soigneusement surveiller la fonction rénale et hépatique et s'attendre à des anomalies hématologiques, en particulier leucopénie, thrombopénie et anomalies de la coagulation.

Il n'existe pour l'instant aucun antidote spécifique de tasonermine. Le traitement par des anticorps anti-TNF α n'est pas recommandé.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du melphalan pour la conduite à tenir en cas de surdosage par ce produit.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants, code ATC : L03A X11

Mécanisme d'action :

L'effet antitumoral *in vivo* repose vraisemblablement sur des effets directs et indirects.

Inhibition directe de la prolifération des cellules tumorales : la tasonermine exerce un effet cytotoxique ou cytostatique *in vitro* sur diverses lignées cellulaires tumorales d'histogénèse variée.

Effets directs sur la vascularisation tumorale : La tasonermine affecte la morphologie et réduit la prolifération des cellules endothéliales, elle modifie également l'expression de protéines spécifiques

de la surface cellulaire et de protéines sécrétrices (notamment des molécules d'adhésion et des protéines modulant la coagulation, interleukines et facteurs de croissance hématopoïétiques). Ces effets conduisent à une activité procoagulante entraînant des thromboses microvasculaires. Par ailleurs, l'adhérence et l'extravasation des leucocytes sont augmentées, conduisant à une infiltration de la tumeur par les lymphocytes, les monocytes et les polynucléaires. On ignore pour l'instant pourquoi la vascularisation tumorale est plus sensible à la tasonermine que la vascularisation normale.

Effet immunomodulateur direct et indirect : La tasonermine exerce des effets importants sur les composantes cellulaires du système immunitaire. Elle stimule la prolifération des lymphocytes B et T activés, le développement des cellules T cytotoxiques et des cellules qui sécrètent des immunoglobulines ; elle stimule l'activité cytotoxique des monocytes/macrophages sur les cellules tumorales, l'activité phagocytaire des polynucléaires, la respiration cellulaire, la dégranulation et l'adhésion à l'endothélium. D'autre part, en plus de ses effets directs, la tasonermine module les réponses immunitaires en induisant la synthèse de cytokines et de médiateurs de faible poids moléculaire (prostaglandines, facteur d'activation plaquettaire). Divers arguments suggèrent que ces effets immunomodulateurs jouent un rôle important dans l'effet antitumoral ; ainsi par exemple, l'activité antitumorale de la tasonermine est nettement moindre chez l'animal immunodéficient. De plus, chez les animaux qui rejettent les tumeurs expérimentales après un traitement par la tasonermine, il peut apparaître une immunité spécifiquement dirigée contre ce type de cellules tumorales.

Effets pharmacodynamiques :

Dans le test classique du facteur de nécrose tumorale, la tasonermine a fait preuve de son activité : injectée par voie locale ou générale, elle induit une nécrose hémorragique des nodules tumoraux dans des systèmes tumoraux murins syngéniques et humains xénogéniques. L'utilisation de la tasonermine par voie générale est limitée par ses effets toxiques : la dose efficace prévue sur la base des études précliniques est nettement supérieure à la dose maximale tolérée chez l'homme.

Efficacité clinique

L'administration loco-régionale de Beromun, en association avec du melphalan, s'est avérée très efficace sur l'évolution locale des sarcomes non résécables des tissus mous des membres. Toutefois, ce traitement reste spécifiquement loco-régional, on ne doit pas s'attendre à une influence sur la survie des patients. Une analyse cas-témoins n'a pas mis en évidence de différence en terme de survie ($p=0,5$) entre les patients traités par Beromun et melphalan en ILP et les témoins.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Données de pharmacocinétique systémiques :

Les données concernant la pharmacocinétique systémique de la tasonermine sont limitées. Une relation dose-dépendante a été mise en évidence, comme l'indiquent la diminution de la clairance et l'augmentation de la demi-vie pour des doses croissantes. La demi-vie terminale pour la dose maximale tolérée ($150 \mu\text{g}/\text{m}^2$) est de 15 à 30 minutes.

Pharmacocinétique lors d'une ILP :

L'ILP permet d'administrer des concentrations de tasonermine élevées et constantes dans le membre. Les données observées chez 51 patients traités par ILP indiquent que les concentrations maximales en tasonermine dans le circuit de perfusion sont atteintes 30 minutes après le début de la procédure d'ILP, et sont comprises entre 3000 et 4000 ng/ml. Quand le passage systémique est inférieur à 2% de la dose administrée (valeur observée pour 38 des 51 patients), les concentrations maximales de tasonermine dans la circulation systémique sont atteintes 5 minutes après le début de l'opération, et sont environ 200 fois inférieures à celles mesurées dans le circuit de perfusion. En cas de passage systémique supérieur à 2 % (observé pour 13 des 51 patients), les concentrations maximales systémiques de tasonermine restent au moins 10 fois inférieures à celles du circuit de perfusion.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité de la tasonermine a fait l'objet d'études précliniques menées chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe. Après des administrations répétées de tasonermine, les principaux effets indésirables observés ont été des modifications hématologiques et vasculaires, une asthénie, une prise de poids et des altérations des fonctions hépatique et rénale. Les effets hématologiques peuvent se manifester par une anémie, une augmentation de l'hématocrite, une augmentation ou une diminution des taux des leucocytes et des plaquettes en fonction des espèces étudiées et de la durée du traitement. Les modifications vasculaires se manifestent par une diminution de la pression artérielle, et dans certaines études, une augmentation du rythme cardiaque et une baisse de la contractilité. On a observé une diminution générale de la capacité de synthèse hépatique, confirmée par une augmentation des enzymes hépatiques. L'altération de la fonction rénale s'est traduite par une augmentation de l'élimination hydro-sodée et une augmentation des taux d'urée et de créatinine. Les études précliniques n'ont pas permis d'établir une dose dénuée d'effet toxique, sauf dans un cas (étude menée pendant 7 jours chez le singe, avec une dose de 0,1 µg/kg). Les modifications observées avec la dose faible dans les études sur 13 semaines peuvent être considérées comme minimales et parfaitement réversibles.

La tasonermine ne traverse pas significativement la barrière hémato-encéphalique intacte chez la souris. Chez le singe rhésus, des clichés radiographiques du corps entier après administration de tasonermine radiomarquée n'ont pas mis en évidence de schéma de distribution spécifique. La tasonermine n'a pas traversé la barrière placentaire et n'a pas pénétré dans les parties nécrosées de la tumeur. Chez le singe rhésus, les études de pharmacocinétique réalisées après injection intra-veineuse de tasonermine ont mis en évidence une excrétion non spécifique et non saturable par filtration glomérulaire rénale. Un autre mécanisme d'excrétion, de type spécifique et saturable, impliquant des récepteurs à la tasonermine est probable.

Aucun effet mutagène, *in vitro* ou *in vivo*, n'a été mis en évidence. Etant donné l'utilisation clinique de Beromun (traitement des sarcomes des tissus mous par la technique d'ILP), aucune étude de toxicité sur la reproduction ou de carcinogénèse n'a été effectuée.

Pour reproduire les conditions d'utilisation clinique de Beromun, on a réalisé des ILP dans la patte postérieure de rats sains, en utilisant diverses doses, à la même concentration de tasonermine que celle employée en clinique. En dehors d'une discrète aggravation des effets ischémiques aux doses fortes, les examens histologiques standards de la peau, des muscles, des os, des nerfs et des vaisseaux n'ont pas montré de différences entre les animaux traités par la tasonermine et les animaux témoins. Aucun effet délétère retardé de la tasonermine n'a été observé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dodécahydraté
Solution d'albumine humaine

6.2 Incompatibilités

Dans le cadre de l'ILP, aucune incompatibilité avec les autres constituants du perfusât, avec l'hyperthermie ou avec l'oxygénéateur à membrane et les tubulures de silicone n'est connue. L'analyse d'échantillons de perfusât prélevés pendant plusieurs ILP a montré des taux stables de tasonermine (mesurés par méthode ELISA) jusqu'à 100 minutes après le début de la perfusion, sans diminution imputable à une dégradation.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du melphalan pour les incompatibilités concernant ce produit.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique a été démontrée jusqu'à 48 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les délais et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent en principe pas dépasser 24 heures à une température entre +2 et +8°C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre

Flacon de verre de type I muni d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle et scellé par un bouchon « flip-off » en aluminium.

Chaque boîte contient 4 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution

Le contenu d'un flacon de Beromun poudre doit être reconstitué avec 5,3 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0.9%. Agiter doucement le flacon afin d'obtenir une solution homogène.

Avant administration, la solution reconstituée doit être examinée pour s'assurer qu'elle ne contient pas de particules. La solution doit avoir un aspect transparent à jaune clair.

La formulation ne contient pas de conservateur et est réservée à un usage unique. Le contenu du flacon doit en principe être utilisé immédiatement après la reconstitution (voir rubrique 6.3). Pour les instructions sur l'administration, voir rubrique 4.2.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Grand Duché de Luxembourg

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/097/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 1999

Date du dernier renouvellement : 13 avril 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics
Vandtaarnsvej 83B
DK-2860 Soeborg
Copenhague
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eumédica NV
Chemin de Nauwelette 1
B-7170 Manage
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Sans objet

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beromun 1 mg poudre pour solution pour perfusion
Tasonermine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mg de tasonermine correspondant à 3,0 à 6,0 x 10⁷ UI.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté, solution d'albumine humaine.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion

4 flacons de poudre pour solution pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Réservé pour une administration par ILP
Voie intra-artérielle

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Réservé à un usage unique. La solution doit être utilisée immédiatement après sa reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Grand Duché de Luxembourg

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/097/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro} [code produit]

SN : {numéro} [numéro de série]

NN : {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

LIBELLÉ DE L'ÉTIQUETTE DES FLACONS DE BEROMUN

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Beromun 1 mg poudre pour solution pour perfusion
Tasonermine
Voie intra-artérielle.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Beromun 1 mg poudre pour solution injectable

Tasonermine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Beromun et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Beromun
3. Comment utiliser Beromun
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Beromun
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Beromun et dans quel cas est-il utilisé

Beromun contient une substance active, la tasonermine (facteur de nécrose tumorale alfa-1a) produite par la technique de l'ADN recombinant (génie génétique). Ce médicament appartient à la classe des médicaments appelés immunostimulants, qui aident le système immunitaire de votre organisme à combattre les cellules cancéreuses.

Beromun est utilisé en association avec un médicament contenant du melphalan pour le traitement des sarcomes des tissus mous des bras et des jambes. En réduisant la taille de la tumeur, le traitement vise à faciliter l'exérèse ultérieure de la tumeur par chirurgie ou à prévenir les lésions sévères susceptibles d'affecter les tissus sains environnants, et par conséquent à retarder ou éviter la nécessité de pratiquer une amputation du bras ou de la jambe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Beromun

Ne prenez jamais Beromun

- si vous êtes allergique à la tasonermine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous souffrez de problèmes cardiaques significatifs ;
- si vous avez des troubles pulmonaires sévères ;
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert récemment d'un ulcère de l'estomac ;
- si vous présentez une numération faible de cellules sanguines ou des problèmes de saignement.
- si vous êtes atteint d'une maladie modérée à sévère du foie ou des reins ;
- si vous ne pouvez pas prendre de médicaments vasopresseurs (médicaments utilisés pour faire augmenter la pression artérielle quand elle est abaissée), d'anticoagulants (médicaments utilisés pour prévenir la coagulation du sang) ou de marqueurs radioactifs ;
- si vous prenez des médicaments toxiques pour le cœur ;
- si votre taux de calcium dans le sang est trop élevé ;
- si vous souffrez de certaines infections qui ne répondent pas aux antibiotiques ;
- si vous présentez une tuméfaction importante du bras ou de la jambe atteints par suite d'une accumulation locale de liquide (œdème), ou une accumulation importante de liquide dans l'abdomen ;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse ;
- si vous allaitez, vous devez interrompre l'allaitement pendant au moins 7 jours après le traitement par Beromun.

Avertissements et précautions

Beromun sera administré par un médecin possédant l'expérience et la compétence de la technique de la perfusion du membre isolé (ILP). Cette technique garantit que Beromun restera dans votre membre atteint. Il est important que Beromun n'atteigne pas le reste du corps, dans la mesure où ce qu'il est convenu d'appeler ce « *passage systémique* » pourrait provoquer des effets indésirables graves sur les principaux organes du corps.

Au cours de l'ILP et de la période d'hospitalisation de 7 à 10 jours qui s'ensuivra, votre médecin surveillera étroitement votre pression artérielle, votre circulation et la survenue de tout effet indésirable. Il pourra être nécessaire de vous hospitaliser dans une unité de soins intensifs pendant une brève période après la réalisation de l'ILP.

Une pathologie, dénommée « syndrome de compression des loges musculaires », peut se développer au cours des 3 premiers jours suivant l'administration de Beromun. Les symptômes des lésions musculaires survenant au niveau du membre perfusé sont les suivants : douleur, gonflements et symptômes neurologiques (notamment, paresthésie, paralysie). Ils doivent être immédiatement signalés au médecin traitant.

Autres médicaments et Beromun

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En particulier, vous devez informer votre médecin si vous utilisez des médicaments destinés à baisser la pression artérielle (c'est-à-dire traiter l'hypertension).

Pour l'ILP, vous recevrez également d'autres médicaments destinés à lutter contre la douleur, la fièvre, à corriger la pression artérielle et la coagulation sanguine, ainsi qu'une anesthésie générale.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Beromun si vous êtes enceinte.

Vous ne devez pas allaiter pendant une période d'au moins 7 jours après le traitement par Beromun.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet

Beromun contient du sodium

Le médicament reconstitué contient jusqu'à 151,27 mg (6,58 mmol) de sodium par dose recommandée. Cela doit être pris en considération chez les patients suivant un régime hyposodé.

Le conditionnement contient du latex

Le conditionnement de ce médicament contient du latex pouvant entraîner de sévères réactions allergiques.

3. Comment utiliser Beromun

Beromun sera administré par la technique de la perfusion du membre isolé (ILP), simultanément à un autre agent antitumoral, le melphalan. Pendant ce traitement, vous serez inconscient, sous anesthésie générale.

Le débit sanguin en direction et à partir du membre affecté sera interrompu à l'aide d'un garrot. Le sang enrichi en oxygène par une machine cœur poumon, sera pompé dans le membre affecté par l'intermédiaire d'un cathéter introduit dans l'artère principale, puis il sera évacué à partir de la veine principale. Beromun, puis le melphalan, seront injectés dans le circuit, le membre affecté sera ainsi exposé à Beromun pendant une période totale de 90 minutes.

La dose de Beromun recommandée dépendra du membre affecté, elle sera de 3 mg pour le bras et de 4 mg pour la jambe. La poudre de Beromun doit d'abord être dissoute avant utilisation. La solution

résultante sera administrée dans une artère du bras affecté ou de la jambe affectée par ILP pendant une période initiale de 30 minutes.

Ensuite, le melphalan sera ajouté et l'ILP sera poursuivie pendant 60 minutes supplémentaires.

Enfin, le membre sera rincé afin d'éliminer la quantité résiduelle de Beromun et de melphalan.

L'ILP permet d'exposer les cellules tumorales de votre membre à une dose très élevée de Beromun et de melphalan, augmentant ainsi leur effet antitumoral, mais sans qu'ils atteignent le reste du corps, sur lequel ils risqueraient de provoquer de graves effets indésirables.

En règle générale, l'ILP de Beromun n'est pratiquée qu'une seule fois. Si l'intervention est renouvelée, il faut attendre au moins 6 semaines après la première ILP.

Si vous avez utilisé plus de Beromun que vous n'auriez dû

Beromun étant toujours administré par des médecins hospitaliers expérimentés et qualifiés, un surdosage accidentel est très peu probable. Cependant, si cela devait néanmoins se produire, votre médecin injecterait immédiatement une solution appropriée dans votre membre atteint, de façon à éliminer le Beromun et il arrêterait l'ILP. En cas de risques d'effets indésirables graves, votre médecin vous ferait immédiatement transférer dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital pour que l'on puisse vous placer sous surveillance étroite et mettre en œuvre le traitement adéquat.

En cas de passage systémique significatif de Beromun

Si plus de 10 % de votre dose de Beromun atteint le reste de votre organisme, votre médecin prendra des mesures similaires à celles devant être mises en œuvre pour un surdosage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables peuvent être provoqués par Beromun, le melphalan, la technique d'ILP ou de l'association de ces facteurs. Certains des effets indésirables peuvent être graves, en particulier si Beromun atteint le reste de votre organisme (passage systémique). Dans approximativement 2 % des cas, Beromun peut provoquer des lésions tissulaires du bras affecté ou de la jambe affectée suffisamment sévères pour nécessiter une amputation. S'il existe un risque d'effets indésirables graves, votre médecin vous transférera immédiatement dans une unité de soins intensifs afin de vous placer sous surveillance étroite et de débiter un traitement adapté.

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant un traitement par ce médicament (ils sont groupés selon la fréquence à laquelle ils sont susceptibles de se produire)

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10)

- perturbations des battements du cœur (arythmie) ;
- nausées, vomissements ;
- lésions hépatiques ;
- apparition de cloques sur la peau ;
- fièvre (généralement légère à modérée), frissons ;
- douleur du bras ou de la jambe affectée ;
- affaiblissement (fatigue).

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections ;
- infections de plaies locales ;
- réduction des taux de certains globules blancs ou des plaquettes ;

- réactions d'hypersensibilité (allergiques) ;
- lésions nerveuses ;
- diminution de la conscience ;
- maux de tête ;
- problèmes cardiaques pouvant causer un essoufflement ou un gonflement des chevilles ;
- formation d'un caillot de sang dans l'artère ou la veine du bras ou de la jambe affectée (thrombose) ;
- diminution de la pression artérielle, choc ;
- troubles respiratoires sévères ;
- constipation, diarrhée ;
- nécrose cutanée (mort des cellules de la peau) du bras ou de la jambe affectée ;
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts causé par une accumulation de liquide dans le bras ou la jambe affectée ;
- « syndrome compartimental », caractérisé par une douleur, un gonflement et des symptômes neurologiques, ainsi que par des lésions musculaires au niveau du bras ou de la jambe affectée ;
- douleurs musculaires ;
- présence de protéines dans les urines ;
- sueurs nocturnes ;
- nécrose tissulaire (mort des cellules tissulaires) du bras ou de la jambe affectée, suffisamment sévère pour nécessiter une amputation.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- empoisonnement du sang (septicémie) ;
- présence de liquide dans les poumons ;
- maux d'estomac ;
- inflammation de la muqueuse gastrique (gastrite) ;
- perte temporaire des ongles des doigts ou des orteils au niveau du bras ou de la jambe affectée ;
- insuffisance rénale ;
- analyses sanguines indiquant des modifications dans le fonctionnement des reins ;
- Rétrécissement ou obturation des vaisseaux du membre transportant le sang venant du cœur.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Beromun

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Une fois reconstitué le produit doit être utilisé immédiatement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Beromun

- La substance active est la tasonermine. Chaque flacon contient 1 mg de tasonermine. Le contenu d'un flacon de Beromun poudre doit être reconstitué avec 5,3 ml de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9%.

- Les autres composants (excipients) sont : dihydrogénophosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dodécahydraté et solution d'albumine humaine.

Comment se présente Beromun et contenu de l'emballage extérieur

Beromun est une poudre blanc à blanchâtre pour solution injectable (poudre pour perfusion) présentée en flacon de verre muni d'un bouchon de caoutchouc et scellé par un bouchon « flip-off » en aluminium.

Chaque boîte contient 4 flacons de poudre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BELPHARMA s.a.

2, Rue Albert 1er

L-1117 Luxembourg

Grand Duché de Luxembourg

Fabricant

Eumédica NV

Chemin de Nauwelette 1

B-7170 Manage

Belgique

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

BELPHARMA s.a.
2, Rue Albert 1er
L-1117 Luxembourg
Grand Duché de Luxembourg
Tel : +352 27403070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.