

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BCG-medac, jauhe ja liuotin suspensiota varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää:

BCG (Bacillus Calmette-Guerin) bakteeria, 1173-P2-kannasta johdettu RIVM-kanta
..... 2×10^8 - 3×10^9 elävää
bakteeria

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin suspensiota varten, virtsarakkoon

Valkoinen kuiva-aine ja väritön, kirkas liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Virtsarakon ei-invasiivisen uroteelisyövän hoito:

- Syövän *in situ* kuratiivinen hoito
- Uusiutumisen estohoito kun:
 - uroteelisyöpä rajoittuu limakalvoon:
 - Ta (G1-G2) jos kasvain on multifokaalinen ja/tai uusiutunut
 - Ta (G3)
 - uroteelisyöpä rakon tyvikalvossa mutta ei lihaksessa (T1)
 - syöpä *in situ*

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yhteen rakonsisäiseen instillaatioon tarvitaan yksi injektiopullollinen lääkettä.

Kesto

Syöpä in situ

Hoito-ohjelma käsittää yleensä viikottaisen rakonsisäisen annoksen BCG-medac-valmistetta 6 viikon ajan induktiohoitona. BCG-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin 2–3 viikkoa on kulunut transuretraaliresektiosta (TUR). Neljän viikon hoitovapaan jakson kuluttua rakonsisäistä annostusta tulee jatkaa ylläpitohoitona vähintään yhden vuoden ajan. Ylläpitohoito-ohjelmat on esitetty edempänä.

Induktiohoito (uusimisen estohoito)

BCG-hoito aloitetaan 2–3 viikkoa transuretraaliresektion tai rakkobiopsian jälkeen, ellei katetrointi ole aiheuttanut kudonvauriota, ja jatketaan viikon välein 6 viikon ajan. Kohtalaisen ja korkean riskin kasvainten kohdalla hoitoa jatketaan ylläpitohoitona.

Ylläpitohoito

Hoito-ohjelma käsittää kuukausittaisen annostelun 12 kuukauden ajan. Toinen ylläpitohoito-ohjelma käsittää 3 annosta viikon välein kuukausina 3, 6, 12, 18, 24, 30 ja 36 vähintään yhden vuoden ja enintään kolmen vuoden ajan annettuna. Tässä ohjelmassa lääkettä annostellaan enintään 27 kertaa 3 vuoden aikana.

Tässä esitettyjä hoito-ohjelmia on testattu eri BCG-kannoilla suurilla potilasmäärillä suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Tällä hetkellä on mahdotonta sanoa kumpi näistä hoito-ohjelmista on parempi.

Ylläpitohoito vähentää uusiutumista ja saattaa hidastaa etenemistä, mutta hoitoon liittyvät haittavaikutukset ja epämiellyttävät oireet saattavat olla joillakin potilailla suurempia kuin hoidon hyödyt. Tämän vuoksi hyöty-riskiarviointi ja potilaan mieltymysten huomioiminen on tärkeää ennen ylläpito-hoidon aloittamista tai jatkamista.

Antotapa

BCG-medac-valmistetta tulee annostella rakkotähystyksen edellyttämässä olosuhteissa. Potilas ei saa nauttia nesteitä neljään tuntiin ennen instillaatiota eikä kahteen tuntiin sen jälkeen. Rakko tulee tyhjentää ennen BCG-instillaatiota. BCG-medac instilloidaan rakkoon katetrin avulla alhaisella paineella. BCG-medac-suspension on oltava rakossa kaksi tuntia mikäli mahdollista. Tänä aikana on huolehdittava siitä, että suspensio on kosketuksessa rakon koko limakalvoon. Siksi potilaan on oltava liikkeellä mahdollisimman paljon. Kahden tunnin kuluttua potilaan tulee tyhjentää rakkonsa mieluiten istuma-asennossa.

Ellei mitään erityistä lääketieteellistä vasta-aihetta ole, potilaan runsasta nesteytystä suositellaan 48 tunnin ajan rakonsisäisen instillaation jälkeen.

BCG-medac-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tämän vuoksi BCG-medac-valmistetta ei pidä käyttää tämän potilasryhmän hoitoon.

Vanhusten suhteen ei ole mitään erityisiä ohjeita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

BCG-medac-valmistetta ei saa antaa immuunivajepotilaille tai potilaille, joilla immuunivaje on joko synnynnäinen tai hankittu, joko samanaikaisesta sairaudesta (esim. HIV-positiivisuus, leukemia, lymfooma), syöpähoidosta (esim. solusalpaajia sisältävät lääkevalmisteet, sädehoito) tai immunosuppressiivisesta hoidosta (esim. kortikosteroidit) johtuva.

BCG-medac-valmistetta ei saa antaa akuuttia tuberkuloosia sairastaville potilaille. Akuutin tuberkuloosin riski on poissuljettava asianmukaisen anamneesin avulla sekä tarvittaessa diagnostisten kokeiden avulla paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Virtsarakon aikaisempi sädehoito.

BCG-medac-hoito on vasta-aiheinen imettävillä naisilla (ks. kohta 4.6).

BCG-medac-valmistetta ei saa instilloida ennen kuin 2–3 viikkoa on kulunut transuretraaliresektiosta, rakkobiopsiasta tai kudosvaurion aiheuttaneesta katetroinnista.

Rakon puhkeaminen (ks. kohta 4.4).

Akuutti virtsatietulehdus (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

BCG-medac-valmistetta ei saa annostella ihon alle, ihon sisään, lihakseen tai laskimoon eikä rokotteenä.

Oireiden, merkkien tai oireyhtymän hoito
Ks. kohta 4.8.

BCG-instillaatioiden määrä

BCG-hoitoon liittyy yleisesti haittavaikutuksia, mutta ne ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutukset lisääntyvät yleensä BCG-instillaatiomäärien mukaan.

Vakava systeeminen BCG-infektio/reaktio

Systeemisiä BCG-infektioita/reaktioita on harvoin raportoitu. Niitä ovat yli 12 tuntia kestävä yli 39,5°C kuume, yli 48 tuntia kestävä yli 38,5°C kuume, miliaarikeuhkokuume, granulomatoottinen hepatiitti, poikkeavat maksakokeiden tulokset, elinten toimintahäiriöt (muut kuin urogenitaaliset), joissa biopsiassa todetaan granulomatoottinen tulehdus, ja Reiterin oireyhtymä.

Vaikeiden systeemisten BCG-infektioiden mahdollisuus tulee huomioida ennen hoidon aloittamista. Traumaattinen katetrointi saattaa edistää BCG-septikemiaa, johon saattaa liittyä septinen sokki ja mahdollisesti kuolema.

Virtsatieinfektio on aina poissuljettava ennen BCG-instillaatiota (virtsarakon limakalvotulehdus saattaa lisätä BCG:n veren kautta tapahtuvaa leviämiseriskää). Jos virtsatieinfektio todetaan BCG-hoidon aikana, hoito tulee keskeyttää kunnes virtsakoe on normalisoitunut ja antibioottihoito on lopetettu.

Implantaatti- ja siirännäistulehduksia on raportoitu potilailla, joilla on esim. aneurysma tai proteesi.

Persistoivat BCG-bakteerit

Yksittäisiä tapauksia on raportoitu, joissa BCG-bakteereja pysyi virtsaputkessa yli 16 kuukauden ajan.

Kuume tai makroskooppinen hematuria

Hoito tulee keskeyttää kunnes kuume ja makroskooppinen hematuria ovat parantuneet.

Pieni rakon kapasiteetti

Rakkokontraktuurariski saattaa kasvaa potilailla, joilla rakon kapasiteetti on pieni.

HLA-B27

HLA-B27-positiivisilla potilailla, reaktiivisen artriitin tai Reiterin oireyhtymän esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Käsittelyyn liittyvät varotoimet

BCG-medac-valmistetta ei saa käsitellä huoneessa, jossa solusälpäajia sisältäviä lääkevalmisteita valmistetaan annettavaksi laskimoon eikä samojen henkilöiden toimesta. Henkilö, jolla on todettu

immuunipuutos, ei saa käsitellä BCG-medac-valmistetta. Iho- ja limakalvokosketusta BCG-medac-valmisteeseen tulee välttää. Kontaminaatio voi johtaa kosketusalueen yliherkkyysoireisiin tai infektiin.

Immuunipuutospotilaat

Immuunipuutospotilaiden tulee välttää kontakteja BCG-hoitoa saavien potilaiden kanssa, vaikka tartuntoja ihmisten välillä ei ole vielä raportoitu.

Tuberkuliini-ihotesti

Rakonsisäinen BCG-medac-hoito saattaa herkistää tuberkuliinille ja vaikeuttaa mykobakteeridiagnoosia varten tehtävän tuberkuliini-ihotestin tulkitsemista. Siitä syystä on aiheellista tehdä tuberkuliini-ihotesti ennen BCG-medac-annostelua.

Raskaus

BCG-medac-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Sukupuoliteitse tapahtuva tartunta

BCG:n ei toistaiseksi ole raportoitu tarttuvan sukupuoliteitse, mutta yhdynnässä on suositeltavaa käyttää kondomia viikon ajan BCG-hoidon jälkeen.

Yleinen hygienia

Käsien ja genitaalialueen peseminen on suositeltavaa virtsaamisen jälkeen. Tämä koskee etenkin ensimmäisiä virtsaamiskertoja BCG-instillaation jälkeen. Jos virtsaa joutuu rikkoontuneelle iholle, sopivan desinfiointiaineen käyttö on suositeltavaa.

BCG-medac-valmisteen läikkyminen

Läikkynyt BCG-medac-suspensio tulee puhdistaa desinfiointiaineella, joka tehoaa todistetusti mykobakteereihin. Iholle joutunut lääke tulee puhdistaa sopivalla desinfiointiaineella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

BCG-bakteerit ovat herkkiä tuberkuloosin hoidossa käytettäville lääkevalmisteille (esim. etambutoli, streptomysiini, para-aminosalisylihappo (PAS), isoniatsidi (INH) ja rifampisiini), antibiooteille ja antiseptisille aineille. Resistenssiä pyratsinamidille ja sykloseriinille on raportoitu.

Rakonsisäisen BCG-hoidon aikana tuberkuloosilääkkeiden ja antibioottien kuten fluorokinolonien, doksisykliinin ja gentamysiinin käyttöä tulee välttää koska BCG on herkkä näille lääkevalmisteille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja BCG:n käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymistutkimuksia ei ole suoritettu eläimillä. BCG-medac-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoja BCG:n/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. BCG-medac on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Rakonsisäisen BCG-hoidon on todettu vaikuttavan haitallisesti spermatogeneesiin ja voivan mahdollisesti aiheuttaa oligospermiaa tai atsoospermiaa. Eläinkokeiden perusteella nämä vaikutukset saattavat olla ohimeneviä ja palautuvia. Miesten on kuitenkin syytä keskustella lääkärin kanssa siittiöiden talteenoton mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

BCG-medac-hoidon aikana esiintyvät paikalliset tai systeemiset oireet saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokitus ja haittavaikutukset
Infektiot	<u>Hyvin yleinen ($\geq 1/10$):</u> Virtsarakon kystiitti ja tulehdusreaktiot (granulomata) <u>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</u> Virtsatietulehdus, orkiitti, vakava systeeminen BCG-reaktio/infektio, BCG-sepsis, miliaarikeuhkokuume, ihoabsessi, Reiterin oireyhtymä (konjunktiviitti, epäsymmetrinen oligoartriitti ja kystiitti) <u>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</u> Vaskuliitti (esim. tulehtunut aneurysma), munuaisabsessi <u>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$):</u> Implanttien ja ympäröivän kudoksen BCG-infektio (esim. aorttagraftin infektio, sydämen defibrillaattori, lonkan tai polven artroplastia), kohdunkaulan lymfadeniitti, paikallinen imusolmuketulehdus, osteomyeliitti, luuydintulehdus, psoasabsessi, terskatulehdus, tuberkuloosilääkkeille resistentti orkiitti tai epididymiitti
Veri ja imukudos	<u>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</u> Sytopenia, anemia <u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</u> Hemofagosyyttinen oireyhtymä
Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin yleinen ($\geq 1/10$):</u> Ohimenevä systeeminen BCG-reaktio (kuume $< 38,5\ ^\circ\text{C}$, flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien sairauden tunne, kuume, vilunväristykset, yleinen huono olo) <u>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$):</u> Yliherkkyysoireyhtymä (esim. silmäluomien edeema, yskä)
Silmät	<u>Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$):</u> Korioretiniitti, konjunktiviitti, uveitti

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokitus ja haittavaikutukset
Verisuonisto	<u>Hyvin harvinainen (< 1/10 000):</u> Verisuonifisteli
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Keuhkogramulooma
Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen (≥ 1/10):</u> Pahoinvointi <u>Hyvin harvinainen (< 1/10 000):</u> Oksentelu, suolifisteli, peritoniitti
Maksa ja sappi	<u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	<u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Artriitti, artralgia
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Hyvin yleinen (≥ 1/10):</u> Tihentynyt virtsaamistarve ja kipu virtsatessa <u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Makroskooppinen hematuria, rakkoretentio, virtsaputken ahtauma, kutistusrakko <u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</u> <u>Munuaisten vajaatoiminta, pyelonefriitti, nefriitti (ml. tubulointerstiaalinen nefriitti, interstitiaalnefriitti ja glomerulonefriitti)</u>
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Hyvin yleinen (≥ 1/10):</u> Oireeton granulomatoottinen prostatiitti <u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Epidydimiitti, oireellinen granulomatoottinen prostatiitti <u>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</u> Sukupuolielinten häiriöt (esim. emätinkipu, dyspareunia), oligospermia, atsoospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Yleinen (≥ 1/100, < 1/10):</u> Kuume ≥ 38,5 °C <u>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100):</u> Hypotensio

BCG-hoidon aikana haittavaikutuksia esiintyy yleisesti, mutta ne ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutukset yleensä lisääntyvät BCG-instillaatiokertojen mukaan.

Artriittia/artralgiaa ja ihottumaa saattaa esiintyä harvoin. Useimmissa artriitti-, artralgia- ja ihottumatapauksissa ne voidaan katsoa johtuvan potilaan yliherkkyydestä BCG:lle. Joissakin tapauksissa saattaa olla aiheellista keskeyttää BCG-medac-hoito.

Paikalliset haittavaikutukset

Kipua virtsatessa ja tihentynyttä virtsaamistarvetta esiintyy jopa 90 %:lla potilaista. Kystiitti ja tulehdusreaktio (granulomata) saattavat olla oleellisia BCG:n antituumorivaikutuksen kannalta. Muita epätavallisia, paikallisia haittavaikutuksia ovat: makroskooppinen hematuria, virtsatieinfektio, rakkoretraktio, virtsatien ahtauma, rakkokontraktuura, oireellinen granulomatoottinen prostatiitti, orkiitti ja epididymiitti. Munuaisabsesseja esiintyy harvoin. Sukupuolielinten häiriöitä (esim. emätinkipu, dyspareunia) voi esiintyä, joskaan niiden yleisyyttä ei tunneta.

Ohimenevä systeeminen BCG-reaktio

Lievää kuumetta, flunssan kaltaisia oireita ja yleistä huonon olon tunnetta saattaa esiintyä. Nämä oireet häviävät yleensä 24 – 48 tunnin kuluessa ja ne tulee hoitaa oireenmukaisesti normaalimenetelmiä käyttäen. Nämä reaktiot viittaavat alkavaan immuunireaktioon. Kaikkia valmistetta saavia potilaita tulee seurata huolellisesti ja kehottaa heitä ilmoittamaan mahdollisesta kuumeilusta ja virtsateihin liittymättömistä tapahtumista.

Vakavat systeemiset haittavaikutukset/infektiot

Systeemisiä haittavaikutuksia/infektioita ovat: yli 12 tuntia kestävä yli 39,5 °C:een kuume, yli 48 tuntia kestävä yli 38,5 °C kuume, BCG:n aiheuttama miliaarikeuhkuume, granulomatoottinen hepatiitti, poikkeavat maksakokeiden tulokset, elinten toimintahäiriöt (muut kuin urogenitaaliset), joissa biopsiassa todetaan granulomatoottinen tulehdus, ja Reiterin oireyhtymä. Vakava systeeminen BCG-reaktio/infektio voi johtaa BCG-sepsikseen, joka on hengenvaarallinen tila.

Hoitosuositukset, ks. alla oleva taulukko.

Oireiden, merkkien ja oireyhtymien hoito	
Oireet, merkit tai oireyhtymä	Hoito
1) Alle 48 tuntia kestävä rakkoärsytysoireet	Oireenmukainen hoito
2) 48 tuntia tai sitä pidempään kestävä rakkoärsytysoire	Keskeytä BCG-medac-hoito ja aloita kinolonihoido. Mikäli oireet eivät ole hävinneet kokonaan kymmenessä päivässä, annostele isoniatsidia (INH)* kolmen kuukauden ajan. Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.
3) Samanaikainen virtsateiden bakteeriperäinen infektio	Keskeytä BCG-medac-hoito kunnes virtsakoe on normalisoitunut ja antibioottihoito on loppunut.
4) Muut urogenitaaliset haittavaikutukset: oireileva granulomatoottinen prostatiitti, epididymiitti ja orkiitti, virtsatien ahtauma ja munuaisabsessi	Keskeytä BCG-medac-hoito. Annostele isoniatsidia (INH)* ja rifampisiinia* 3–6 kuukauden ajan vaikeusasteesta riippuen. Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.
5) Alle 48 tuntia kestävä alle 38,5 °C kuume	Oireenmukainen hoito parasetamolilla.
6) Iho-oireet, artralgia tai artriitti tai Reiterin oireyhtymä	Keskeytä BCG-medac-hoito. Annostele antihistamiineja tai tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Mikäli vastetta ei saada, annostele isoniatsidia* 3 kuukauden ajan. Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.

Oireiden, merkkien ja oireyhtymien hoito	
Oireet, merkit tai oireyhtymä	Hoito
7) Systeminen BCG-reaktio/infektio** ilman septisen sokin merkkejä ** Ks. systeemisen BCG-reaktion/infektion määritelmä	BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava. Harkitse infektiolääkärin konsultointia. Anna kolmoistuberkuloosilääkitys* 6 kuukauden ajan.
8) Systeminen BCG-reaktio/infektio, johon liittyy septisen sokin merkkejä	BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava. Anna välittömästi kolmoistuberkuloosilääkitys* yhdistettynä suureen annokseen nopeavaikutteista kortikosteroidia. Kysy infektiolääkärin mielipidettä.

* *Varoitus:* BCG-bakteerit ovat herkkiä kaikille nykykäytössä oleville tuberkuloosin hoidossa käytettäville lääkevalmisteille lukuunottamatta pyratsinamia. Jos kolmoistuberkuloosilääkitys on välttämätön, yleensä suositellaan isoniatsidin (INH), rifampisiinin ja etambutolin yhdistelmää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennäköinen koska yksi injektioipullo BCG-medac-valmistetta vastaa yhtä annosta.

Ei ole tietoa siitä aiheuttaako yliannostus edellä kuvattujen haittavaikutusten lisäksi muita oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantti, ATC-koodi: L03AX03

BCG-medac on *Mycobacterium bovis*in RIVM-kannasta johdetuista elävistä alhaisen taudinaiheutuskyvyn omaavista *Bacillus Calmette-Guerin*-bakteereista valmistettu kylmäkuivattu suspensio.

BCG-medac stimuloi immuunijärjestelmää ja sillä on antituumorivaikutus.

Tutkimukset osoittavat, että yhden mekanismin sijasta BCG vaikuttaa immuunijärjestelmään ei-spesifisesti vaikuttamalla monin tavoin immuunijärjestelmän soluihin. BCG vaikuttaa stimuloivasti pernaan, lisää makrofagien toimintaa pernaassa ja aktivoi luonnollisia tappajasoluja. BCG-instillaatio

stimuloi granulosityttien, monosyyttien/makrofaagien ja T-lymfosyyttien lisääntymistä, mikä on osoitus immuunijärjestelmän paikallisesta aktivoitumisesta. Myös sytokiinit IL1, IL2, IL6 ja TNF- α lisääntyvät.

5.2 Farmakokinetiikka

Suurin osa basilleista erittyy virtsaan ensimmäisten tuntien aikana rakkoinstillaation jälkeen. Toistaiseksi ei tiedetä pystyvätkö mykobakteerit läpäisemään terveeseen uroteeliseinämään. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu, joissa BCG-bakteereja pysyi virtsaputkessa yli 16 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

BCG:n RIVM-kannan toksisuutta, immunostimuloivia ominaisuuksia ja antituumorivaikutusta on testattu lukuisilla eläimillä. Suuret BCG-annokset aiheuttivat painon kehityksen hidastumista hiirillä ja maksahäiriöitäkin on todettu. Suonensisäinen injektio näytti aiheuttavan kuumetta kaneilla. Toistuvat rakonsisäiset instillaatiot marsuilla aiheuttivat tulehdusreaktioita rakon seinämään. Haitallisina vaikutuksina granulomatoottisia leesioita esiintyi suurilla annoksilla maksassa ja keuhkoissa. Koirilla rakonsisäinen annostus aiheutti minimaalisia mekaanisia leesioita uroteelissä, mutta mitään merkkejä akuutista tulehduksesta ei ole todettu suburoteeliströössä.

Mutageenisuus-, karsinogeenisyys- ja lisääntymistutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe: polygeeliini, vedetön glukoosi ja polysorbaatti 80.

Liuosin: natriumkloridi ja injektioihin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

BCG-medac on yhteensopimaton hypotonisten ja hypertonisten liuosten kanssa.

6.3 Kesto aika

2 tai 3 vuotta kun elävien bakteerien määrä vapauttamishetkellä on suurempi kuin 5×10^8 cfu/injektio-pullo. Missään tapauksessa ei kuitenkaan yli 4 vuotta bakteerien keräämisestä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen tuote tulee käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Jauhe on kumitulpalla suljetussa injektio-pullossa (I-tyypin lasi) + 50 ml liuotinta pussissa (PVC), jossa on liitoskappale ja katetriadapteri (kartiomainen tai Luer-Lock-adapteri).

Pakkaus koot (kartiomainen adapteri): 1, 3, 5 tai 6 kera tai ilman katetria.

Pakkauskokoja (Luer-Lock-adapteri): 1 tai 3 kera tai ilman katetria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

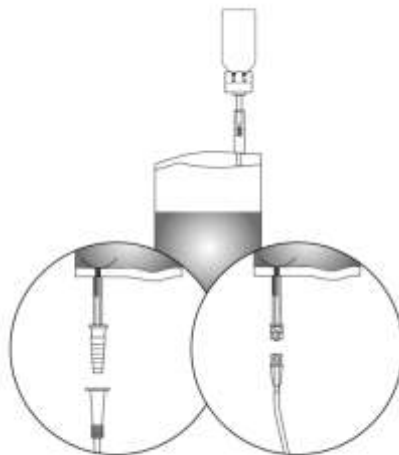
Käyttö- ja käsittelyohjeet

Katetri täytyy asettaa huolellisesti jotta välttyään epiteelivaurioilta, jotka saattavat johtaa vakavaan systeemiseen BCG-reaktioon/-infektioon. **Liukastusaineen käyttöä tulee harkita katetroinnin aiheuttamien vaurioiden riskin minimoimiseksi.** Naiset saattavat tarvita vähemmän liukastusainetta kuin miehet. Virtсарakon tyhjennys katetroinnin jälkeen vähentää jäljelle jäävän liukastusaineen määrää ennen BCG:n antamista.

Ennen käyttöä valmiste sekoitetaan aseptisissä olosuhteissa steriiliin 0,9 % fysiologiseen keittosuolaliuokseen (ks. alla). Sekoita suspensio uudelleen ennen käyttöä pyörittämällä kevyesti. Vältä ihokosketusta BCG-medac-valmisteeseen. On suositeltavaa käyttää käsineitä.

Näkyvät makroskooppiset partikkelit eivät vaikuta valmisteen tehoon ja turvallisuuteen.

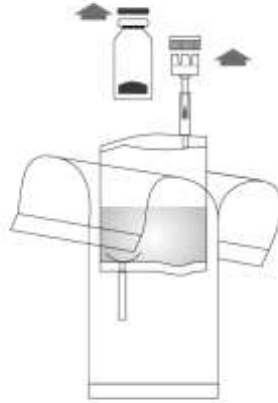
Seuraavat käsittelyohjeet koskevat järjestelmää, jossa on kartiomainen tai Luer-Lock-adapteri.



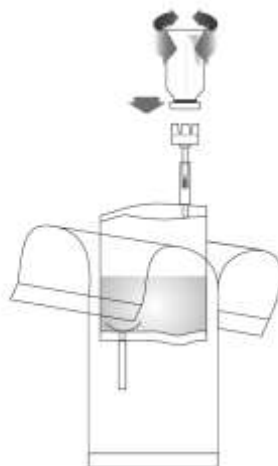
1. Avaa suojapussi repäisemällä, mutta älä poista sitä kokonaan! Se suojaa instillaatiolaitteen kärkeä saastumiselta loppuun asti.



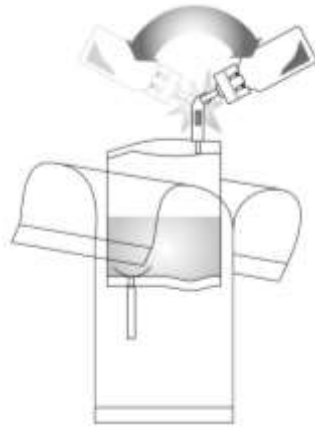
2. Poista injektiopullon ja instillaatiolaitteen suojakorkit. Ota esille jättepusi.



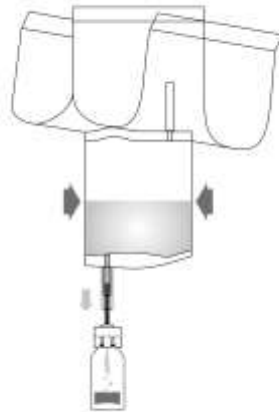
3. Paina BCG-medac-injektiopullo pystysuorassa tiukasti instillaatiolaitteen adapteriin. Käännä injektiopulloa 3–4 kertaa molempiin suuntiin.



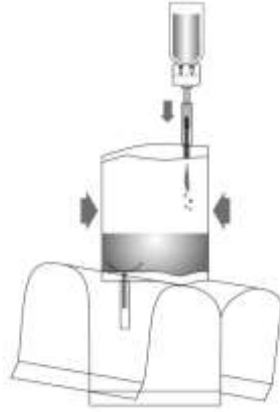
4. Murra adapterin letkun sulkumekanismi vääntämällä toistuvasti puolelta toiselle. Tämä avaa yhteyden. Pidä kiinni letkusta – älä injektiopullosta – tämän toimenpiteen aikana!



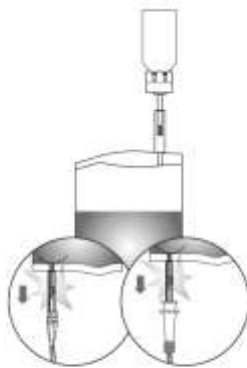
5. Pumpkaa neste injektiopulloon. Varo täyttämästä injektiopulloa kokonaan!



6. Käännä yhdistelmä ylösalaisin ja pumpppaa ilmaa injektiopullon ollessa yläpuolella. Vedä valmis BCG instillaatiolaitteeseen. Älä poista injektiopulloa.



7. Pidä instillaatiolaite pystyasennossa. Poista suojaussi kokonaan. Yhdistä katetrin adapteri katetriin. Murra letkun sulkumekanismi vääntämällä puolelta toiselle ja annostele lääkevalmiste. Instilloimisen päätyttyä vapauta katetri puristamalla ilmaa sen läpi. Pidä liuotinpussi puristettuna ja laita se katetrin kanssa jätepussiin.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16706

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29 huhtikuu 2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17 heinäkuu 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.09.2015

11. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.