

1. LEGEMIDLETS NAVN

BCG-medac, pulver og væske til intravesikalsuspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstitusjon inneholder ett hetteglass:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) bakterier avledet fra Mycobacterium bovis-stamme RIVM fra stamme 1173-P22 x 10⁸ til 3 x 10⁹ levende enheter.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til intravesikalsuspensjon

Pulver:

Hvitt eller nesten hvitt pulver eller porøs pulverkake med nyanser av gult og grått

Væske:

Klar, fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av ikke-invasiv urotelial blærekreft (karsinom):

- kurativ behandling av karsinom in situ
- profylaktisk behandling av rekurrens av:
 - urotelial karsinom begrenset til mucosa:
 - Ta G1-G2 hvis multifokal og/eller rekurrent tumor
 - Ta G3
 - urotelial karsinom i lamina propria, men ikke i blærens muskulatur (T1)
 - karsinom in situ

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

BCG-medac skal administreres av lege som har erfaring med denne behandlingen.

BCG-medac er beregnet til intravesikal bruk etter rekonstitusjon.

For instruksjoner om rekonstituering av BCG-medac-suspensjonen før administrering, se pkt. 6.6.

Dosering

Voksne og eldre

Innholdet av ett hetteglass, som er rekonstituert og fortynnet som angitt, er nødvendig til én instillasjon i urinblæren.

Induksjonsbehandling

BCG-behandling skal starte ca. 2 – 3 uker etter transuretral reseksjon (TUR) eller blærebiopsi, og uten katetertraumatisering, og gjentas med en ukes mellomrom i 6 uker. Dette bør oppfølges med

vedlikeholdsterapi, i det minste for tumorer med middels og høy risiko. Planer for vedlikeholdsterapi blir beskrevet nedenfor.

Vedlikeholdsterapi

På grunnlag av kliniske studier anbefales vedlikeholdsterapi sterkt etter induksjon. Anbefalt vedlikeholdsprogram består av 3 instillasjoner med en ukes mellomrom gitt i minimalt 1 år til maksimalt 3 år i 3., 6., 12., 18., 24., 30., og 36. måned. I dette behandlingsprogrammet administreres opptil 27 instillasjoner i løpet av en 3-års periode.

Selv om vedlikeholdsbehandling reduserer tilbakefall og kan redusere sykdomsutvikling, kan bivirkninger og ubehag av behandlingen veie tyngre enn fordelene hos noen pasienter. Derfor er det viktig med vurdering av forholdet mellom nytte og risiko og pasientens preferanser før vedlikeholdsbehandling startes eller fortsettes. Behovet for vedlikeholdsterapi hver 6. måned utover første års behandling bør vurderes ytterligere på grunnlag av tumorklassifikasjon og klinisk respons.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av BCG-medac hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Pasienten skal ikke innta væske i løpet av en periode på 4 timer før instillasjon, eller 2 timer etter instillasjon.

Et ureterkateter stikkes inn i blæren under sterile forhold. Bruk en tilstrekkelig mengde smøremiddel for å redusere risikoen for å forårsake traume på slimhinnene i urinveiene og dermed risiko for alvorlige komplikasjoner samt for å redusere ubehaget forbundet med inngrepet for pasienten. Blæren må tømmes før BCG-instillering. Full tømming av blæren etter kateterisering reduserer restmengden av smøremidler som eventuelt har nådd blæren, før BCG-medac instilleres.

BCG-medac føres inn i blæren ved hjelp av et kateter, og ved lavt trykk. Den instillerte BCG-medac suspensjonen bør forbli i blæren i en periode på 2 timer, så langt det er mulig. I løpet av dette tidsrommet bør suspensjonen få tilstrekkelig kontakt med hele overflaten av blærens slimhinne. Pasienten bør derfor mobiliseres så mye som mulig. Pasienter som er sengeliggende, må vendes fra rygg til mage og omvendt hvert 15. minutt. Etter 2 timer skal pasienten tømme den instillerte suspensjonen ved urinering i sittende stilling.

Med mindre det finnes spesifikke medisinske kontraindikasjoner, anbefales det at pasientene inntar store mengder med væske i 48 timer etter hver instillasjon. Pasienter som behandles med BCG-medac bør få pakningsvedlegget og pasientvarslingskortet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

BCG-medac skal ikke brukes av pasienter med immunsuppresjon, eller av personer med kongenitale eller akvirerte immundefekter, enten forårsaket av sykdom (f. eks. positiv HIV serologi, leukemi, lymfom), kreftbehandling (f. eks. cytostatiske legemidler, strålebehandling) eller immunterapi (f. eks. kortikosteroider).

BCG-medac skal ikke administreres til personer med aktiv tuberkulose. Risiko for aktiv tuberkulose må utelukkes ved grundig anamnese og, hvis indisert ved diagnostiske tester, i samsvar med lokale retningslinjer.

Tidligere strålebehandling av blæren.

Behandling med BCG-medac er kontraindisert for ammende kvinner (se pkt. 4.6).

BCG-medac skal ikke instilleres før 2 til 3 uker etter TUR, blærebiopsi eller katetertraumatisering.

Blæreperforasjon som kan resultere i en økt risiko for alvorlige infeksjoner i hele kroppen (se pkt. 4.4).

Akutt urinveisinfeksjon (se pkt. 4.4). Asymptomatisk isolert leukocyturi og asymptomatisk bakteriuri er ikke kontraindikasjoner for intravesikal behandling med BCG-medac, og antibiotikaproylakse er ikke nødvendig.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

BCG-medac skal ikke brukes til subkutan, intradermal, intramuskulær eller intravenøs administrasjon eller vaksinasjon.

Behandling av symptomer, tegn eller syndrom

Se pkt. 4.8.

Forsiktighetsregler ved håndtering

BCG-medac skal ikke håndteres verken i samme rom eller av samme personale som tilbereder cytotoksiske legemidler til intravenøs administrasjon. BCG-medac skal ikke håndteres av personer med kjent immundefekt. Kontakt mellom BCG-medac og hud eller slimhinner bør unngås. Kontaminering kan medføre overfølsomhetsreaksjon eller infeksjon i det berørte området.

Søl av BCG-medac

Søl av BCG-medac-suspensjon skal behandles med et desinfiserende middel med bekreftet aktivitet overfor mykobakterier. Søl på huden skal behandles med et egnet desinfiserende middel.

Generell hygiene for pasienten

Det anbefales å vaske hender og genitalområdet etter vannlating. Det gjelder spesielt ved de første vannlatingene etter BCG-instillasjon. Hvis hudlesjoner kontamineres, er bruk av et egnet desinfiserende middel anbefalt.

Tuberkulinprøve

Kutane prøver

Intravesikal behandling med BCG-medac kan forårsake følsomhet overfor tuberkulin, og derved gjøre senere tolking av kutane tuberkulinprøver til diagnose av mykobakteriell infeksjon mer komplisert. Reaktivitet overfor tuberkulin bør derfor testes før administrasjon av BCG-medac.

Påvisning av Bacillus Calmette Guérin

Leger bør være klar over at negative resultater ved dyrkning av biopsiprøve og negative prøveresultater ikke utelukker en systemisk BCG-infeksjon. I flere tilfeller var ikke det ikke mulig å påvise bakterier selv om pasienten opplevde en systemisk BCG-infeksjon. De tilgjengelige metodene (mikroskopi, PCR og/eller dyrkning og/eller påvisning av tuberkulose-kompatibel histologi) er ikke pålitelige.

Alvorlige systemiske BCG-infeksjoner/-reaksjoner

Traumatisk instillasjon kan forårsake BCG septikemi-hendelser med mulig septisk sjokk og mulighet for dødsfall.

Infeksjon i urinveiene skal utelukkes før hver instillasjon av BCG i blæren (inflammasjon i blærens slimhinne kan øke risikoen for hematologisk disseminasjon av BCG). Hvis en inflammasjon i

urinrøret blir oppdaget under BCG-behandling, skal behandlingen avsluttes inntil en igjen får negativ bakteriekultur fra urin, og behandling med antibiotika er avsluttet.

Muligheten for alvorlig systemisk BCG-infeksjon med behov for anti-tuberkulosebehandling må tas i betraktning før BCG-behandlingen starter, særlig hos eldre pasienter (se Eldre pasienter) og pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Alvorlige systemiske BCG-infeksjoner/reaksjoner har blitt rapportert hos mindre enn 5 %. For tegn og symptomer, se avsnitt 4.8.

I tilfelle mistanke om systemisk infeksjon bør en rådføre seg med en lege som er spesialist på smittsomme sykdommer. BCG-infeksjon kan potensielt være dødelig. Se avsnitt 4.8 for ytterligere informasjon.

I motsetning til systemiske infeksjoner viser Reiters syndrom seg hovedsakelig som en immunmediert reaksjon, som ikke nødvendigvis er forårsaket av utbredelse av BCG, men som også kan trigges av BCG som kun er lokalisert i urinveiene.

Feber eller makroskopisk hematuri

Behandling bør utsettes til samtidig feber eller makroskopisk hematuri er over.

Lav blærekapasitet

Risikoen for blærekontraktur kan øke hos pasienter med lav blærekapasitet.

HLA-B27

Pasienter med positiv HLA-B27 kan få en økning i tilfeller av reaktiv artritt eller Reiters syndrom.

Oppflamming av latent BCG-infeksjon (inkludert utsatt diagnostisering)

Det har forekommet rapporter om enkelttilfeller der BCG-bakterier vedvarte i kroppen i flere år. Disse latente BCG-infeksjonene kan flamme opp flere år etter første infeksjon og oppstår spesielt som granulomatøs pneumonitt, abscesser, betente aneurismer, infeksjon i et implantat, transplantat eller omgivende vev.

Pasienten må gjøres klar over muligheten for sen oppflamming av latente BCG-infeksjoner og få opplæring om riktige tiltak hvis det oppstår symptomer på systemisk infeksjon, slik som feber og vekttap av ukjent opprinnelse.

I tilfelle mistanke om oppflamming av latent BCG-infeksjon bør en konsultere en lege som er spesialist på infeksjonssykdommer.

Eldre pasienter

BCG-administrasjon hos eldre pasienter er ikke kontraindisert. Risikoen for en systemisk BCG-infeksjon/-reaksjon bør imidlertid vurderes før første administrasjon. Eldre pasienter kan ha nedsatt nyre- eller leverfunksjon, noe som kan påvirke behandlingen med antituberkulosemidler i tilfelle alvorlig systemisk BCG-infeksjon/reaksjon. En bør også utvise spesiell forsiktighet hos eldre pasienter med nedsatt allmenntilstand.

Graviditet

BCG-medac skal ikke brukes under graviditet (se pkt. 4.6).

Pasienter som har kontakt med personer med immundefekt

Pasienter som behandles med BCG-medac bør følge egnede hygienetiltak hvis de skal være i kontakt med personer med immundefekt. *M. bovis* er mindre patogen enn *M. tuberculosis* og det er ennå ikke rapportert om overføring fra menneske til menneske, men det kan ikke utelukkes, særlig ikke hos pasienter med immundefekt.

Seksuell overføring

Det er hittil ikke rapportert seksuell overføring av BCG, men bruk av kondom under samleie anbefales i en uke etter behandling med BCG.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

BCG-bakterier er følsomme overfor antituberkuløse legemidler (som f. eks. etambutol, streptomycin, p-aminosalicylsyre [PAS], isoniazid [INH] og rifampicin), antibiotika og antiseptiske midler. Resistens mot pyrazinamid og cycloserin er beskrevet.

Samtidig administrasjon av antituberkuløse terapeutika og antibiotika, som f. eks. fluorokinoloner, doxycyclin eller gentamycin, bør unngås under intravesikal BCG-instillasjonsbehandling pga. BCGs følsomhet overfor disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av BCG hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduktive studier på dyr. BCG-medac er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av BCG/metabolitter i morsmelk hos mennesker. BCG-medac er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er påvist at intravesikal BCG-behandling har en negativ effekt på spermatogenese og kan forårsake oligospermi eller azospermi. Dyrestudier antyder at disse effektene kan være midlertidige og reversible. Menn bør allikevel rådføre seg om muligheten for bevaring av sperma før behandlingen starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lokale eller systemiske symptomer under behandling med BCG-medac kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene nedenfor er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Frekvens og bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Cystitt og betennelse (granulom) i blæren, asymptomatisk granulomatøs prostatitt <u>Mindre vanlige</u> Urinveisinfeksjon, orkitt, epididymitt, symptomatisk granulomatøs prostatitt, alvorlig systemisk BCG-reaksjon/infeksjon, BCG-sepsis, miliær pneumonitt, hudabscess, Reiters syndrom (konjunktivitt, asymmetrisk oligoartritt, og cystitt) <u>Sjeldne</u> Vaskulær infeksjon (f. eks. betent aneurisme), renal abscess <u>Svært sjeldne</u> BCG-infeksjon av implantat og omliggende vev (f. eks. infeksjon ved operasjon av aorta, kardial defibrillator, hofter eller kneartroplastikk), lokal betennelse i lymfeknuter, osteomyelitt, benmargsinfeksjon, peritonitt, psoas abscess, infeksjon i penishodet, orkitt eller epididymitt resistent overfor tuberkulostatisk behandling
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Mindre vanlige</u> Cytopeni, anemi <u>Svært sjeldne</u> Cervikal lymfadenitt <u>Ikke kjent</u> Hemofagocytisk syndrom
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Svært vanlige</u> Forbigående systemisk BCG-reaksjon (feber < 38,5 °C, influensalignende symptomer, inkludert illebefinnende, feber, frysninger, generelt ubehag, myalgi) <u>Svært sjeldne</u> Overfølsomhetsreaksjoner (f. eks. ødem i øyelokk, hoste)
Øyesykdommer	<u>Svært sjeldne</u> Koroiretinitt, konjunktivitt, uveitt
Karsykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Hypotensjon <u>Svært sjeldne</u> Vaskulær fistel <u>Ikke kjent</u> Vaskulitt (inkludert vaskulitt i sentralnervesystemet)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Mindre vanlige</u> Pulmonal granuloma
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> Kvalme <u>Vanlige</u> Diaré, abdominalsmerter <u>Svært sjeldne</u> Oppkast, intestinal fistel
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Mindre vanlige</u> Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	<u>Mindre vanlige</u> Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Vanlige</u> Myalgi <u>Mindre vanlige</u>

Organklasser	Frekvens og bivirkning
	Artritt, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Svært vanlige</u> Hyppig vannlating med ubehag og smerte <u>Vanlige</u> Urininkontinens <u>Mindre vanlige</u> Makroskopisk hematuri, blæreretensjon, urinveisobstruksjon, kontraktet blære <u>Ikke kjent</u> Nyresvikt, pyelonefritt, nefritt (inkludert tubulointerstitiell nefritt, interstitiell nefritt og glomerulonefritt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Ikke kjent</u> Lidelser i kjønnsorganer (f.eks. vaginalsmerte, dyspareuni), oligospermi, azospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> Fatigue <u>Vanlige</u> Fever > 38,5 °C <u>Svært sjeldne</u> Perifert ødem
Undersøkelser	<u>Mindre vanlige</u> Økte leverenzymmer <u>Ikke kjent</u> Økt prostataspesifikt antigen (PSA)

Bivirkninger ved BCG-behandling er hyppige, men generelt milde og forbigående. Bivirkningene øker vanligvis med antallet BCG-instillasjoner.

Det er vanlig at myalgi oppstår, og i mindre vanlige tilfeller kan artritt/artralgi og hudutslett forekomme. De fleste tilfeller av artritt, artralgi og hudutslett forårsakes av pasientens overfølsomhetsreaksjon overfor BCG. Det kan i noen tilfeller være nødvendig å stanse behandlingen med BCG-medac.

Lokale bivirkninger

Ubefag og smerte ved vannlating, og hyppig vannlating forekommer i opptil 90 % av pasienter. Cystitt og inflammasjon (granulomata) kan være en viktig del av antitumor aktivitet. Ytterligere rapporterte lokale bivirkninger som er mindre vanlige er: makroskopisk hematuri, urinveisinfeksjon, blærekontraktur, symptomatisk granulomatøs prostatitt, orkitt og epididymitt. Renal abscess er sjelden rapportert. Videre kan lidelser i kjønnsorganer (f.eks. vaginalsmerte, dyspareuni) forekomme med ukjent frekvens.

Forbigående systemisk BCG-reaksjon

Lav feber, influensalignende symptomer og generelt ubehag kan forekomme. Disse symptomene går vanligvis over i løpet av 24 – 48 timer, og kan gis standard symptomatisk behandling. Slike reaksjoner er tegn på at en immunreaksjon er i ferd med å starte. All pasienter som får legemidlet skal overvåkes nøye, og rådes til å rapportere alle forekomster av feber og andre hendelser utenfor urinveiene.

Alvorlige systemiske bivirkninger/infeksjoner

Det kan representere en utfordring å skille en BCG-infeksjon fra en BCG-immunreaksjon, da symptomene innledningsvis er svært like. I motsetning til dette er en forbigående systemisk BCG-reaksjon en svært vanlig bivirkning som må differensieres.

De kliniske tegnene og symptomene på begynnende BCG-infeksjon/-reaksjon er feber > 39,5 °C i minst 12 timer, feber > 38,5 °C i minst 48 timer og forverret allmenntilstand.

Typiske tegn på infeksjon er utvikling av miliær pneumoni, granulomatøs hepatitt, abnormiteter i leverfunksjonstest (særlig forhøyet alkalisk fosfatase), organdysfunksjon (annet enn urogenitalsystem) med granulomatøs inflammasjon ved biopsi over tid.

Ved mistanke om systemisk infeksjon må lege som er spesialist på infeksjonssykdommer konsulteres. BCGinfeksjon kan potensielt være dødelig.

Selv om symptomene på systemisk BCG-infeksjon ikke skiller seg fra tuberkulose, er det ikke nødvendig å isolere pasienten, fordi *M. bovis* er mindre patogen for mennesker enn *M. tuberculosis*.

I tilfelle av oppblussing av en latent infeksjon presenterer pasienten vanligvis med febersymptomer og vekttap av ukjent opprinnelse. Flere tilfellerapporter viser at diagnosen er utfordrende da symptomene varierer og et årsaksforhold med BCG-infeksjon ikke mistenkes av leger. En korrekt og tidlig diagnose og som en konsekvens, en riktig behandling er viktig for resultatet, særlig hos eldre og funksjonshemmede pasienter for å unngå dødelige konsekvenser. **Vær oppmerksom på at et pasientvarslingskort med fokus på emnet er tilgjengelig, som må gis til pasienten (se også avsnitt 4.4).**

Ved mistanke om oppblussing av latent BCG-infeksjon må en spesialistlege på infeksjonssykdommer konsulteres.

Ved sepsis, granulomatøse reaksjoner (f.eks. lunger eller lever) og andre immunmedierte reaksjoner, kan det anbefales bruk av kortikosteroider i tillegg.

Se tabellen nedenfor for anbefalt behandling.

Behandling av symptomer, tegn og syndrom	
Symptomer, tegn eller syndrom	Behandling
1) Symptomer på vesikal irritasjon som varer mindre enn 48 timer	<i>Symptomatisk behandling.</i>
2) Symptomer på vesikal irritasjon som varer lenger eller like lenge som 48 timer	Stans terapi med BCG-medac og start behandling med kinoloner. Hvis problemet ikke er fullstendig løst etter 10 dager, skal isoniazid (INH)* administreres i 3 måneder. Ved antituberkuløs behandling skal terapi med BCG-medac definitivt stanses.
3) Samtidig bakteriell infeksjon i urinveiene	Utsett terapi med BCG-medac til negativ bakteriekultur fra urin igjen oppnås, og behandling med antibiotika er ferdig.
4) Andre bivirkninger i urogenitalsystemet: symptomatisk granulomatøs prostatitt, epididymitt og orkitt, uretral obstruksjon og renal abscess	Stans terapi med BCG-medac. Gi isoniazid (INH)* og rifampicin*, i 3 til 6 måneder, alt etter alvorlighetsgraden. Ved antituberkuløs behandling skal terapi med BCG-medac definitivt stanses.
5) Feber lavere enn 38,5 °C i mindre enn 48 timer	Symptomatisk behandling med paracetamol.
6) Hudutslett, artralgi eller artritt eller Reiters syndrom	Stans terapi med BCG-medac. Vurder å konsultere spesialist på infeksjonssykdommer. Gi antihistamin eller ikke-steroide antiinflammatoriske medisiner. Kortisonterapi bør vurderes ved immunmediert reaksjon. Hvis dette ikke har noen virkning, gis isoniazid* i 3 måneder. Ved antituberkuløs behandling skal terapi med BCG-medac definitivt stanses.

Behandling av symptomer, tegn og syndrom	
Symptomer, tegn eller syndrom	Behandling
7) Systemisk BCG-reaksjon/infeksjon** uten tegn på septisk sjokk	Stans definitivt terapi med BCG-medac. Vurder kontakt med en spesialist på infeksjose sykdommer. Administrer trippel antituberkuløs terapi* i 6 måneder og kortokosteroidterapi i lav dose.
8) Systemisk BCG-reaksjon/infeksjon med tegn på septisk sjokk	Stans definitivt terapi med BCG-medac. Trippel antituberkuløs terapi* kombinert med høydose, hurtigvirkende kortikosteroider. Be en spesialist på infeksjose sykdommer om en vurdering.

*Advarsel: BCG-bakterier er følsomme overfor alle antituberkuløse legemidler som er i bruk nå, bortsett fra pyrazinamid. Hvis trippel antituberkuløs terapi er nødvendig, anbefales vanligvis kombinasjonen isoniazid (INH), rifampicin og etambutol.

** se definisjon ovenfor

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er usannsynlig at overdosering vil forekomme, ettersom ett hetteglass med BCG-medac tilsvarer én dose.

Det finnes ingen data som indikerer at overdosering kan føre til noen andre symptomer enn de som er beskrevet under Bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, Andre immunstimulanter, ATC-kode: L03A X03

BCG-medac er en lyofilisert suspensjon av levende *Bacillus Calmette-Guérin* bakterier med lavt infeksjøs potensiale fra *Mycobacterium bovis*, type RIVM.

Virkningsmekanisme

BCG-medac stimulerer immunsystemet og har antitumor-egenskaper.

Data fra undersøkelser antyder at BCG virker som en uspesifikk immunmodulerende substans, ikke kun ved en enkel mekanisme, men ved ulike effekter som involverer cellene i immunsystemet. BCG har en stimulerende effekt på milten, øker makrofagfunksjonen i milten, og aktiverer naturlige kreftdrepende celler. BCG-instillasjon stimulerer økningen av granulocytter, monocytter/makrofager og T-lymfocytter, som indikerer lokal aktivering av immunsystemet. Det skjer også en økning av cytokiner IL1, IL2, IL6 og TNFα.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De fleste bacilli skilles ut i urin i løpet av de første timene etter instillasjon. Det er fremdeles ukjent hvorvidt mykobakterier kan være i stand til å trenge gjennom den intakte uroteliale vegg. Det har vært

rapportert enkelttilfeller med vedvarende BCG-bakterier i urinveiene i mer enn 16 måneder (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

BCG av type RIVM er testet for toksisitet, immunstimulerende egenskaper og antitumor-aktivitet på en rekke forskjellige dyr. Høye doser av BCG forårsaket vekthemming hos mus, og det ble også observert leverforstyrrelser. Intravenøs injeksjon på kaniner lot til å være feberskapende. Gjentatte instillasjoner på marsvin forårsaket inflammatoriske reaksjoner i blæreveggen. Granulomatøse lesjoner i lever og lunger var tilstede som uønskede bivirkninger ved høye doser. Intravesikal bruk på hunder viste minimale mekaniske lesjoner i urotelium, men det ble ikke observert tegn på aktiv inflammasjon i suburotelialt stroma.

Det er ikke utført studier angående mutagenisitet, karsinogenitet og reproduksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver: polygelin, vannfri glukose og polysorbat 80.

Væske: natriumklorid og vann til injeksjon.

6.2 Uforlikeligheter

BCG-medac er uforlikelig med hypotoniske og hypertoniske oppløsninger.

6.3 Holdbarhet

2 år eller 3 år når mengden levedyktige enheter ved frigivelse av produktet er større enn 5×10^8 cfu (kolonidannende enheter)/hetteglass, ikke under noen omstendigheter lenger enn 4 år fra høstingsdato.

Produktet skal brukes øyeblikkelig etter rekonstitusjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstitusjon av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver på hetteglass (type I glass) med gummipropp + 50 ml væske i en pose (PVC) med en hetteglasskobling og en kateteradapter (konisk eller Luer-Lock adapter).

Pakningsstørrelser (konisk adapter): 1, 3, 5 eller 6 med/uten kateter/katetre, kobling/koblinger.

Pakningsstørrelser (Luer-Lock-adapter): 1 eller 3 med/uten kateter/katetre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

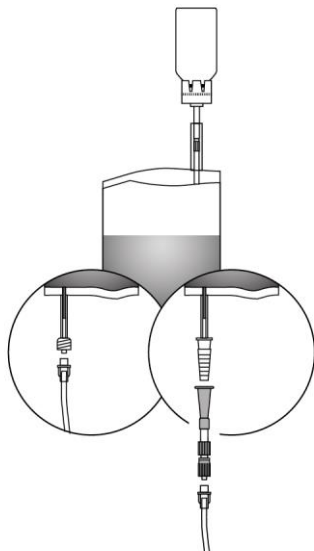
Kateteret skal administreres varsomt for å unngå skader på epitelet som kan føre til utvikling av systemisk BCG-infeksjon. Bruk av et smøremiddel anbefales for å minimere risikoen for traumatisk

kateterisering og redusere ubehaget for pasienten. Kvinner kan behøve mindre smøremiddel enn menn. Tømming av blæren etter kateterisering reduserer mengden gjenværende smøremiddel før BCG påføres.

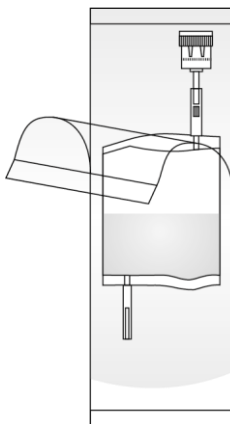
Før bruk skal produktet resuspenderes under aseptiske forhold med en steril oppløsning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (se nedenfor). Bland suspensjonen før bruk ved forsiktig vending. Unngå hudkontakt med BCG-medac. Bruk av hansker anbefales. Synlige makroskopiske partikler har ingen innvirkning på legemidlets sikkerhet og effekt.

Se tilhørende bruksanvisning for mer informasjon om kateteret.

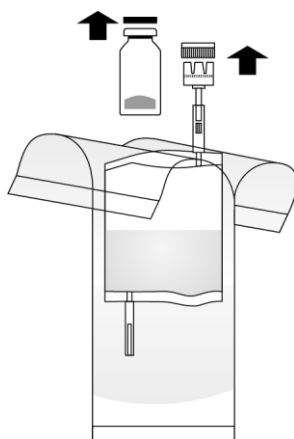
Følgende instruksjoner for håndtering gjelder systemet med konisk eller Luer-Lock adapter.



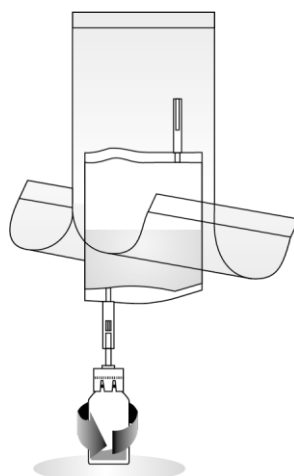
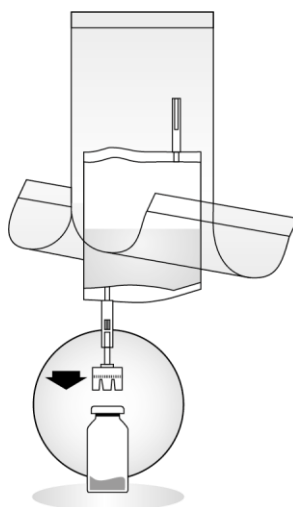
1. Riv opp den beskyttende posen, men ikke fjern den helt! Dette vil beskytte tuppen av instillasjonssystemet mot kontaminasjon helt til like før det skal brukes.



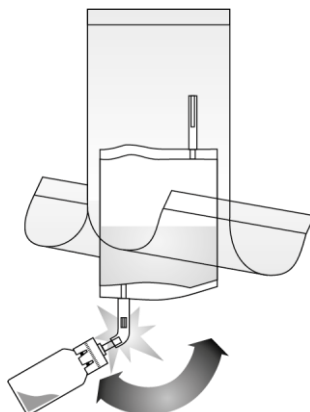
2. Ta av hettene fra hetteglasset og instillasjonssystemet. Legg frem en avfallspose.



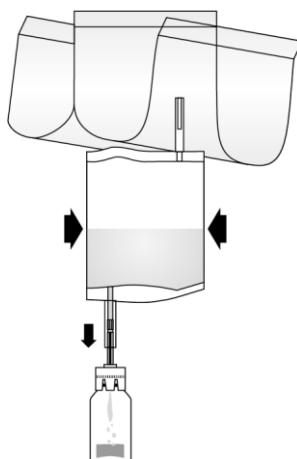
3. Sett hetteglasset med BCG-medac på et fast underlag (f.eks. et bord) og trykk hetteglasskoblingen på instillasjonssystemet fast og rett ned på hetteglasset. Snu hetteglasset helt 2 ganger i samme retning.



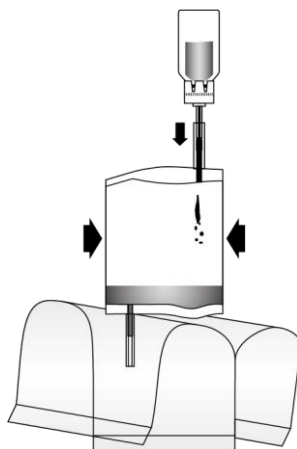
4. Brekk mekanismen i røret på hetteglasskoblingen åpen ved gjentatt bøying bakover og forover. Dette etablerer en kobling. Hold i røret – og ikke i hetteglasset – under denne prosessen!



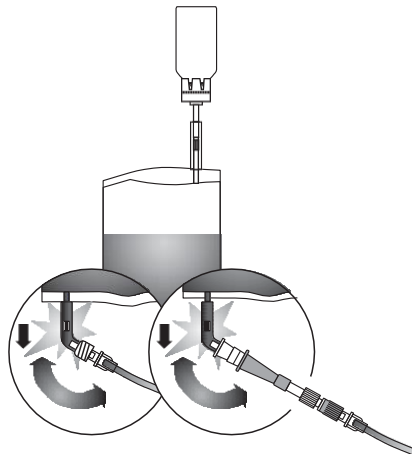
5. Pump væsken inn i hetteglasset, men ikke fyll det helt. Dersom du ikke oppnår flyt, dreier du hetteglasset igjen helt 2 ganger i samme retning for å sikre at skilleveggen er trengt ordentlig igjennom. Gjenta dette trinnet til flyt oppnås.



6. Snu hele systemet opp ned. Pump luft fra instillasjonssystemet til hetteglasset som sitter over og trekk rekonstituert BCG-medac inn i instillasjonssystemet. Hetteglasset skal ikke tas av.



7. Hold instillasjonssystemet i vertikal stilling. Ta den beskyttende posen helt av. Koble kateteret (og en kobling [konisk til Luer-Lock]) til instillasjonssystemet. Bryt forseglingsmekanismen i rørdelen ved å bøye frem og tilbake, og instiller BCG-medac-suspensjonen i pasientens blære. Frigjør kateteret på slutten av instillasjonen ved å presse luft gjennom det. La instillasjonssystemet være sammentrykt, og plasser det i avfallsposen sammen med kateteret.



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-6198

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. april 2002
Dato for siste fornyelse: 02. oktober 2006

10. OPPDATERINGSDATO

11.12.2023