

PRODUKTRESUMÉ

for

BCG "medac", pulver og solvens til intravesikal suspension

0. D.SP.NR.

21058

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BCG "medac"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstitution, et hætteglas indeholder:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) bakterier, udledt af Mycobacterium bovis, stamme RIVM derivedet fra stamme 1173-P2

.....2 x 10⁸ til 3 x 10⁹ levende enheder

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til intravesikal suspension

Hvidt pulver og farveløs, klar opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af fladt urothelcellecarcinoma i blæren:

- Helbredende behandling af carcinoma in situ
- Profylaktisk behandling af recidiv af:
 - Urothelcellecarcinoma begrænset til mucosa:
 - Ta G1-G2 hvis multifokal og/eller recidiverende tumor
 - Ta G3
 - Urothelcellecarcinoma i lamina propria, men ikke i blæremusklen (T1)
 - Carcinoma in situ

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

BCG-medac skal administreres af læger, som har erfaring med denne behandling.

BCG-medac er beregnet til intravesikal anvendelse efter rekonstitution.

For instruktioner om rekonstitution af BCG-medac-suspensionen før administration, se pkt. 6.6.

Dosering

Voksne og ældre

Indholdet fra 1 hætteglas, der er rekonstitueret og fortyndet som anvist, skal bruges til 1 instillation i urinblæren.

Induktionsbehandling

BCG-terapi bør begynde ca. 2-3 uger efter transuretral resektion (TUR) eller blærebiopsi og uden traumatisk kateterisering og kan gentages med ugentlige intervaller i 6 uger. I mellem- og højrisikotumorer bør behandlingen efterfølges af vedligeholdelsesbehandling. Planer for vedligeholdelsesbehandling beskrives i nedenstående.

Vedligeholdelsesbehandling

På baggrund af kliniske studier er vedligeholdelsesbehandling efter induktion kraftigt anbefalet. Den anbefalede vedligeholdelsesplan består af 3 instillationer med ugentlige intervaller, der gives i mindst 1 år op til 3 år i måned 3, 6, 12, 18, 24, 30 og 36. I denne plan administreres op til 27 instillationer i løbet af en 3-årig periode.

Selvom vedligeholdelsesbehandling reducerer recidiv og kan reducere progression, kan bivirkninger og besvær som følge af behandlingen opveje fordelene for nogle patienter. Vurderingen af benefit/risk-forholdet og hensyntagen til patientpræferencer er derfor vigtigt før vedligeholdelsesbehandling påbegyndes eller den fortsættes. Behovet for vedligeholdelsesbehandling hver 6. måned efter det første års behandling bør evalueres yderligere på baggrund af tumorklassificeringen og den kliniske respons.

Pædiatrisk population

BCG-medacs sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Patienten må ikke drikke i 4 timer før instillationen til 2 timer efter instillationen. Blæren skal tømmes før BCG-instillation.

Et blærekateter indføres i blæren under aseptiske betingelser. Der skal bruges en tilstrækkelig mængde lubrikant til at forebygge risikoen for traumatisering af blærens slimhinde og således risikoen for alvorlige komplikationer og desuden for at reducere det ubehag for patienten, som er forbundet med proceduren. Blæren skal være tømt inden BCG-instillation. Komplet udtømming af blæren efter kateterisering mindsker resterende lubrikant, som kan have nået blæren inden instillation af BCG-medac.

BCG-medac indføres i blæren ved hjælp af et kateter og med lavt tryk. Hvis det er muligt, skal den instillerede BCG-medac suspension forblive i blæren i 2 timer. I denne periode bør suspensionen være i tilstrækkelig kontakt med hele blærens slimhinde. Derfor bør patienten mobiliseres så meget som muligt eller, hvis patienten er sengeliggende, vendes om fra liggende på ryggen til liggende på maven og omvendt hvert 15. minut. Efter 2 timer skal patienten tømme blæren for den instillerede suspension i siddende stilling.

I tilfælde af at der ikke er nogen særlig medicinsk kontraindikation, anbefales en hyperhydratation af patienten i 48 timer efter hver instillation.

Patienter, der behandles med BCG-medac, skal have udleveret indlægssedlen og patientkortet.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

BCG-medac bør ikke anvendes til immunsuppressive patienter eller personer med medfødt eller erhvervet nedsat immunrespons, uafhængig af om årsagen er udløst af sygdom (f.eks. positiv hiv-serologi, leukæmi, lymfom), cancerterapi (f.eks. cytostatiske lægemidler, strålebehandling) eller immunsuppressiv behandling (f.eks. kortikosteroider).

BCG-medac bør ikke administreres til personer med aktiv tuberkuloseinfektion. Risikoen for aktiv tuberkulose skal udelukkes med passende anamnese og, hvis indiceret, med diagnostiske test i henhold til lokale retningslinjer.

Anamnese med røntgenbehandling af blæren.

Behandling med BCG-medac er kontraindiceret hos kvinder, som ammer (se pkt. 4.6).

BCG-medac må ikke instilleres før 2 til 3 uger efter TUR, blærebiopsi eller traumatisk kateterisering.

Perforering af blæren, der kan medføre øget risiko for alvorlige systemiske infektioner (se pkt. 4.4).

Akut urinvejsinfektion (se pkt. 4.4). Asymptomatisk, isoleret leukocyturi og asymptomatisk bacteriuria er ikke kontraindikationer for intravesikal behandling med BCG-medac, og profylaktiske antibiotika er ikke nødvendigt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

BCG-medac må ikke anvendes til subkutan, intrakutan, intramuskulær, intravenøs administration eller vaccination.

Behandling af symptomer, tegn eller syndrom

Se pkt. 4.8.

Forsigtighedsregler ved håndtering

BCG-medac bør ikke håndteres i samme rum eller af samme personale, som tilbereder cytotoksiske lægemidler til intravenøs administration. BCG-medac bør ikke håndteres af personer med kendt nedsat immunrespons. Der bør undgås kontakt af hud og slimhinder med BCG-medac. Kontaminering kan føre til overfølsomhedsreaktioner eller infektion af det berørte område.

Spild af BCG-medac

Spild af suspensionen med BCG-medac skal behandles med desinfektionsmiddel med dokumenteret aktivitet mod mykobakterier. Spild på huden skal behandles med et egnet desinfektionsmiddel.

Generel hygiejne for patienten

Det anbefales at vaske hænderne og genitalområdet efter vandladning. Det gælder især de første vandladninger efter BCG-instillation. I tilfælde af kontaminering af hudlæsioner anbefales anvendelse af et egnet desinfektionsmiddel.

Tuberkulinprøver

Kutane prøver

Den intravesikale behandling med BCG-medac kan fremkalde en overfølsomhed over for tuberkulin og komplicere efterfølgende fortolkning af tuberkulinkutanprøver for diagnose af mykobakteriel infektion. Derfor bør tuberkulinreaktionen afprøves før administration af BCG-medac.

Påvisning af Bacillus Calmette-Guérin

Lægerne skal være opmærksomme på, at negative resultater af dyrkning af en biopsiprøve og negative testresultater ikke udelukker en systemisk BCG-infektion. I flere tilfælde kunne bakterien ikke påvises, selvom patienten havde en systemisk BCG-infektion. De tilgængelige metoder (mikroskopi, PCR og/eller dyrkninger og/eller påvisning af en histologi svarende til tuberkulose) er ikke pålidelige.

Alvorlige systemiske BCG-infektioner/-reaktioner

Traumatisk instillation kan fremkalde BCG-septikæmiske hændelser med potentielt septisk shock og en livstruende situation. Se pkt. 4.8 vedrørende behandlingsmuligheder.

Urinvejsinfektion skal derfor udelukkes inden hver instillation af BCG i blæren (inflammation i blærens slimhindemembran kan forhøje risikoen for hæmatologisk disseminering af BCG). Hvis urinvejsinfektion diagnosticeres under BCG-behandling, skal behandlingen afbrydes, indtil urinalysen er normaliseret, og behandling med antibiotika er fuldført.

Muligheden for alvorlige systemiske BCG-infektioner med behov for antituberkuløs behandling skal overvejes inden initiering af BCG-behandling, især hos ældre patienter (se ”Ældre patienter”) og patienter med svækket leverfunktion.

Alvorlige systemiske BCG-infektioner/-reaktioner er rapporteret hos under 5 %. Se pkt. 4.8 vedrørende tegn og symptomer.

En speciallæge inden for infektionssygdomme bør konsulteres ved mistanke om en systemisk infektion. En BCG-infektion kan potentielt være fatal. Se pkt. 4.8 for yderligere information.

I modsætning til systemiske infektioner viser Reiters syndrom sig fortrinsvis som en immunmedieret reaktion, der ikke nødvendigvis skyldes dissemineret BCG, men også kan være udløst af BCG, der kun er lokaliseret i urinvejsystemet.

Feber eller makroskopisk hæmaturi

Behandlingen bør udsættes, indtil den ledsagende feber eller makroskopiske hæmaturi er forsvundet.

Lav blærekapacitet

Risikoen for blærekontraktur kan stige hos patienter med lav blærekapacitet.

HLA-B27

Hos patienter med positiv HLA-B27 kan forekomsten af arthritis reactiva eller Reiters syndrom øges.

Opblussen af latent BCG-infektion (herunder forsinket diagnose)

Der har været enkelte tilfælde, hvor BCG-bakterier blev i kroppen i adskillige år. Sådanne latente BCG-infektioner kan blusse op igen flere år efter den første infektion, især med granulomatøs pneumonitis, abscesser, inficerede aneurismer, infektion i et implantat, en protese eller det omgivende væv til følge.

Patienten skal gøres opmærksom på muligheden for senere opblussen af en latent BCG-infektion og vejledes i foranstaltningerne, hvis der opstår symptomer såsom feber og vægttab af ukendt oprindelse.

En speciallæge inden for infektionssygdomme bør konsulteres ved mistanke om opblussen af en latent BCG-infektion.

Ældre patienter

BCG-administration til ældre patienter er ikke kontraindiceret. Risikoen for en systemisk BCG-infektion/-reaktion bør dog overvejes inden den første administration. Ældre patienter kan have svækket nyre- eller leverfunktion, som kan indvirke på behandlingen med antituberkuløse præparater i tilfælde af alvorlig systemisk BCG-infektion/-reaktion. Der bør desuden udvises særlig forsigtighed hos ældre patienter med svækket generel tilstand.

Graviditet

BCG-medac bør ikke anvendes under graviditeten (se pkt. 4.6).

Patienter, der har kontakt med immunsupprimerede personer

Patienter, der behandles med BCG-medac, skal træffe adækvate hygiejnemæssige foranstaltninger, hvis de er i kontakt med immunsupprimerede patienter. *M. bovis* er mindre patogen end *M. tuberculosis*, og overførsel fra menneske til menneske er endnu ikke rapporteret, men kan ikke udelukkes, især hos immunsupprimerede patienter.

Seksuel overførsel

Ingen tilfælde af seksuel overførsel af BCG er indberettet, men det anbefales at anvende kondom under samleje i en uge efter behandling med BCG.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

BCG-bakterier er følsomme over for antituberkuløse lægemidler (f.eks. ethambutol, streptomycin, para-amino-salicylsyre [PAS], isoniazid [INH] og rifampicin), antibiotika og antiseptika. Resistens over for pyrazinamid og cycloserin er beskrevet.

Under intravesikal BCG-instillationsbehandling bør samtidig administration af antituberkuløse midler og antibiotika som fluorquinoloner, doxycyclin eller gentamicin undgås på grund af BCG's følsomhed over for disse lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af BCG til gravide kvinder. Reproduktionsdyreforsøg er ikke udført. BCG-medac bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Data for udskillelse af BCG/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. BCG-medac er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det blev fundet, at intravesikal BCG-behandling påvirker spermatogenesis negativt, og kan forårsage oligospermi eller azospermi. Dyrestudier tyder på, at disse virkninger kan være forbigående og reversible. Mænd bør imidlertid søge rådgivning om muligheden for opbevaring af sperm, før behandlingen startes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Lokale eller systemiske symptomer under behandling med BCG-medac kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger angivet nedenfor er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Nedenstående hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Indenfor hver hyppighedsgruppe af bivirkninger opstilles bivirkningerne efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Hyppighed og bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Meget almindelig</u> Cystitis og inflammatoriske reaktioner (granulomer), som optræder i blæren, asymptomatisk granulomatøs prostatitis <u>Ikke almindelig</u> Urinvejsinfektion, orchitis, epididymitis, symptomatisk granulomatøs prostatitis, alvorlig systemisk BCG-reaktion/infektion, BCG-sepsis, miliær pneumonitis, hudabsces, Reiters syndrom (konjunktivitis, asymmetrisk oligoarthritis og cystitis) <u>Sjælden</u> Vaskulær infektion (f.eks. inficeret aneurisme), nyreabsces <u>Meget sjælden</u> BCG-infektion af implantater og omgivende væv (f.eks. infektion i aortisk transplantat, hjertedefibrillator, hofte- eller knæalloplastik), regional lymfeknudeinfektion, osteomyelitis, knoglemarvsinfektion, peritonitis, psoas absces, infektion i glans penis, orchitis eller epididymitis, resistent over for antituberkuløs terapi
Blod og lymfesystem	<u>Ikke almindelig</u> Cytopeni, anæmi <u>Meget sjælden</u> Cervikal lymfadenitis <u>Ikke kendt</u> Hæmfagocytisk syndrom
Immunsystemet	<u>Meget almindelig</u> Forbigående systemisk BCG-reaktion (feber $< 38,5^{\circ}\text{C}$, influenzalignende symptomer, herunder utilpashed, feber, kuldegysninger, almindelig utilpashed, myalgi) <u>Meget sjælden</u> Overfølsomhedsreaktion (f.eks. ødem af øjenlåg, hoste)
Øjne	<u>Meget sjælden</u> Chorioretinitis, conjunctivitis, uveitis
Vaskulære sygdomme	<u>Meget sjælden</u> Karfistel
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Ikke almindelig</u> Pulmonal granuloma
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> Kvalme <u>Almindelig</u>

Systemorganklasse	Hyppighed og bivirkninger
	Diaré <u>Meget sjælden</u> Opkastning, tarmfistel
Lever og galdeveje	<u>Ikke almindelig</u> Hepatitis
Hud og subkutane væv	<u>Ikke almindelig</u> Hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<u>Almindelig</u> Myalgi <u>Ikke almindelig</u> Arthritis, artralgi
Nyrer og urinveje	<u>Meget almindelig</u> Hyppig vandladning med ubehag og smerter <u>Almindelig</u> Urininkontinens <u>Ikke almindelig</u> Makroskopisk hæmaturi, blæreretention, urinvejsobstruktion, kontraheret blære <u>Ikke kendt</u> Nyresvigt, pyelonefritis, nefritis (herunder tubulointerstitiel nefritis, interstitiel nefritis og glomerulonefritis)
Det reproduktive system og mammae	<u>Ikke kendt</u> Genitale sygdomme (f.eks. vaginale smerter, dyspareuni), oligospermi, azospermi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Almindelig</u> Feber > 38,5°C <u>Ikke almindelig</u> Hypotension <u>Meget sjælden</u> Perifert ødem

Der optræder hyppigt bivirkninger ved BCG-behandling, men disse er som regel milde og kortvarige. Bivirkningerne stiger som regel med antallet af BCG-instillationer.

I almindelige tilfælde kan der opstå myalgi, og i ikke almindelige tilfælde kan arthritis/artralgi og hududslæt optræde. De fleste tilfælde af arthritis, artralgi og hududslæt kan henføres til en overfølsomhedsreaktion over for BCG hos patienten. Det kan i visse tilfælde være nødvendigt at seponere administrationen af BCG-medac.

Lokale bivirkninger

Besvær og smerter ved vandladning og hyppig vandladningstrang ses hos op til 90 % af patienterne. Cystitis og inflammatoriske reaktioner (granulomer) kan være en essentiel del af antitumoraktiviteten. Yderligere lokale bivirkninger, som observeres med en hyppighed på ikke almindelig: makroskopisk hæmaturi, urinvejsinfektion, blæreretraction, urinvejsobstruktion, blærekontraktur, symptomatisk granulomatøs prostatitis, orchitis og epididymitis. Nyreabsces ses i sjældne tilfælde. Ydermere kan genitale sygdomme (f.eks. vaginale smerter, dyspareuni) forekomme med en ukendt hyppighed.

Forbigående systemisk BCG-reaktion

Subfebrilia, influenzalignende symptomer og almindelig utilpashed kan optræde. Disse symptomer aftager oftest inden for 24-48 timer og bør behandles med normal symptomatisk behandling. Disse reaktioner er tegn på en begyndende immunreaktion. Alle patienter, som modtager præparatet, bør

overvåges nøje og oplyses om at indberette alle tilfælde af feber og andre bivirkninger uden for urinvejene.

Alvorlige systemiske bivirkninger/infektioner

Det kan være svært at skelne mellem en BCG-infektion og en BCG immunreaktion, da symptomerne er meget ens i starten. I modsætning til dette er en forbigående systemisk BCG-reaktion en meget almindelig bivirkning, som skal holdes adskilt.

De kliniske tegn og symptomer på en BCG-infektion/-reaktion er i starten feber > 39,5 °C i mindst 12 timer, feber > 38,5 °C i mindst 48 timer og en forværring af den generelle tilstand.

De typiske tegn på en infektion er udvikling af miliær pneumoni, granulomatøs hepatitis, anomalier i leverfunktionstest (især forhøjelse af alkalisk phosphatase), organisk dysfunktion (bortset fra i genitalier/urinveje), efterhånden med granulomatøs inflammation ved biopsi.

En speciallæge inden for infektionssygdomme bør konsulteres ved mistanke om en systemisk infektion. En BCG-infektion kan potentielt være fatal.

Selvom symptomerne på en systemisk BCG-infektion ikke adskiller sig fra tuberkulose, behøver patienten ikke isoleres, da *M. bovis* er mindre patogen for mennesker end *M. tuberculosis*.

I tilfælde af opblussen af en latent infektion har patienten normalt symptomer i form af feber og vægttab af ukendt oprindelse. Flere sygejournaler viser, at diagnosticeringen er en udfordring, da symptomerne varierer, og lægerne ikke mistænker nogen kausal forbindelse med BCG-infektion. For at undgå fatale konsekvenser er en korrekt og tidlig diagnose og således den rigtige behandling vigtig for udfaldet, især hos ældre eller svækkede patienter. **Bemærk, at et patientkort med fokus på emnet er tilgængeligt. Dette kort skal udleveres til patienten (se også pkt. 4.4).**

En speciallæge inden for infektionssygdomme bør konsulteres ved mistanke om opblussen af en latent BCG-infektion.

Yderligere anvendelse af kortikosteroider kan anbefales i tilfælde af sepsis, granulomatøse reaktioner (lunger eller lever) og andre immunmedierede reaktioner såsom konjunktivitis, arthritis eller Reiters syndrom.

Se anbefalinger vedrørende behandling på nedenstående skema.

Behandling af symptomer, tegn og syndrom	
Symptomer, tegn eller syndrom	Behandling
1) Symptomer af vesikal irritation, som varer under 48 timer	<i>Symptomatisk behandling</i>
2) Symptomer af vesikal irritation, som varer mindst 48 timer	Seponér behandling med BCG-medac og start behandling med quinoloner. Hvis der efter 10 dage ikke ses fuldstændig resolution, administrér isoniazid (INH)* i 3 måneder. I tilfælde af antituberkuløs behandling bør behandling med BCG-medac afgjort seponeres.
3) Ledsagende bakterieinfektion i urinveje	Udsæt BCG-medac behandling, indtil urinalysen er normaliseret og behandlingen med antibiotika er afsluttet.
4) Andre bivirkninger i urogenitalsystemet: symptomatisk granulomatøs prostatitis, epididymitis og orchitis, urethral obstruktion og nyreabsces	Seponér behandling med BCG-medac. Administrér isoniazid (INH)* og rifampicin* i 3-6 måneder i henhold til sværhedsgrad. I tilfælde af antituberkuløs behandling bør behandling med BCG-medac afgjort seponeres.
5) Feber under 38,5°C, som	Symptomatisk behandling med paracetamol.

Behandling af symptomer, tegn og syndrom	
Symptomer, tegn eller syndrom	Behandling
varer under 48 timer	
6) Kutan eruption, artralgi eller arthritis eller Reiters syndrom	Seponér behandling med BCG-medac. Overvej at konsultere en speciallæge inden for infektionssygdomme. Administrér antihistamin eller nonsteroid antiinflammatoriske stoffer. Overvej behandling med cortison i tilfælde af en immunmedieret reaktion. Hvis ingen respons, administrér isoniazid* i 3 måneder. I tilfælde af antituberkuløs behandling bør behandling med BCG-medac afgjort seponeres.
7) Systemisk BCG-reaktion/infektion** uden tegn på septisk shock	Afgjort seponér behandling med BCG-medac. Overvej en konsultation hos en specialist i infektive sygdomme. Administrér antituberkuløs terapi med 3 medikamenter* i 6 måneder samt behandling med lavdosis-kortikosteroider.
8) Systemisk BCG-reaktion/infektion med tegn på septisk shock	Afgjort seponér behandling med BCG-medac. Administrér omgående antituberkuløs terapi med 3 medikamenter*, kombineret med højdosis, hurtigvirkende kortikosteroider. Rådfør dig med en specialist i infektive sygdomme.

* **Forsigtig:** BCG-bakterier er følsomme over for alle p.t. anvendte antituberkuløse lægemidler, undtagen pyrazinamid. Hvis det er nødvendigt at anvende antituberkuløs terapi med 3 medikamenter, er den anbefalede kombination isoniazid (INH), rifampicin og ethambutol.

** se definition ovenfor

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Det er usandsynligt, at der vil opstå overdosering, da 1 hætteglas med BCG-medac svarer til 1 dosis.

Der foreligger ingen data, som indikerer, at en overdosering kan føre til andre symptomer end de beskrevne bivirkninger.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunstimulanter, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX03

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

BCG-medac er en lyofiliseret suspension af levende *Bacillus Calmette-Guérin* bakterier med et lavt infektiøst potentiale, deriveret fra *Mycobacterium bovis*, stamme RIVM.

Virkningsmekanisme

BCG-medac stimulerer immunsystemet og har antitumoraktivitet. Forsøgsdata antyder, at BCG virker som en ikke-specifik immunpotentiator, ikke ved hjælp af en enkelt mekanisme, men ved hjælp af en række virkninger, der involverer immunsystemets celler. BCG har en stimulerende virkning på milten, forbedrer makrofagfunktionen i milten og aktiverer naturlige dræberceller. BCG-instillation stimulerer forøgelsen af granulocytter, monocytter/makrofager og T-lymfocytter, hvilket angiver lokal aktivering af immunsystemet. Antallet af cytokin IL1, IL2, IL6 og TNF α øges også.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De fleste baciller udskilles i urinen i de første timer efter instillationen. Det vides stadig ikke, om mykobakterierne kan passere den intakte urothelvæg. Enkelte tilfælde er blevet rapporteret, hvor der vedvarende var BCG-bakterier i urinvejene i over 16 måneder (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

BCG-stammen RIVM er blevet testet for toksicitet, immunstimulerende egenskaber og antitumoraktivitet i mange dyremodeller. Høje doser af BCG forårsagede vægthæmning hos mus, og der er også set leverforstyrrelser. Intravenøs injektion hos kaniner viste sig at være pyrogen. Gentagne instillationer hos marsvin fremkaldte inflammatoriske reaktioner i blærevæggen. Som uønskede bivirkninger var granulomatøse læsioner i lever og lunge til stede ved høje doser. Intravesikal administration hos hunde viste minimale mekaniske urothellæsioner, hvorimod der ikke er set nogen tegn på aktiv inflammation i suburothel stroma. Der er ikke udført nogen mutagenicitets-, karcinogenicitets- og reproduktionsstudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver: polygelin, vandfri glukose og polysorbat 80.
Solvens: natriumklorid og vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

BCG-medac er uforligelig med hypotoniske og hypertoniske opløsninger.

6.3 Opbevaringstid

2 år eller 3 år i tilfælde af, at antallet af levende enheder ved frigivelse er større end 5×10^8 cfu/hætteglas, i alle tilfælde ikke længere end 4 år fra dyrkningsdatoen.

Efter rekonstitution skal præparatet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Pulver i et hætteglas (type I glas) med en gummiprop + 50 ml solvens i en pose (PVC) med et forbindelsesstykke og en kateteradapter (konisk adapter eller Luer-Lock adapter).

Pakningsstørrelser (konisk adapter): 1, 3, 5 eller 6 med/uden kateter.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

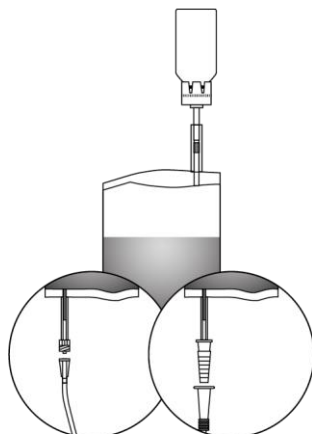
6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner vedrørende håndtering

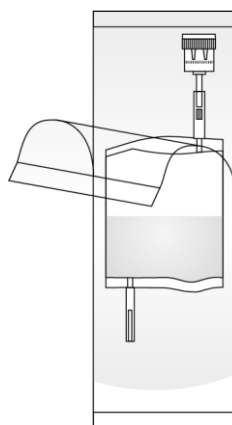
Administration af kateteret skal gøres forsigtigt for at undgå skader på epitelet, hvilket kan føre til systemisk BCG-infektion. Anvendelse af lubrikant anbefales for at minimere risikoen for traumatisk kateterisering og for at mindske ubehaget for patienten. Kvinder kan behøve mindre lubrikant end mænd. Tømning af blæren efter kateterisation nedsætter resterende lubrikant, før BCG anvendes.

Før præparatet anvendes, skal det opslemmes under aseptiske forhold med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning (se nedenfor). Bland suspensionen inden brug ved at dreje den forsigtigt. Undgå hudkontakt med BCG-medac. Det anbefales at anvende handsker. Synlige makroskopiske partikler påvirker ikke lægemidlets virkning og sikkerhed.

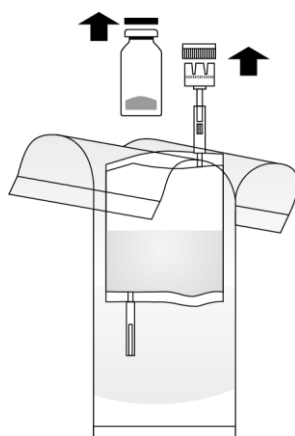
Den følgende brugsanvisning gælder for systemet med konisk adapter eller Luer-Lock adapter.



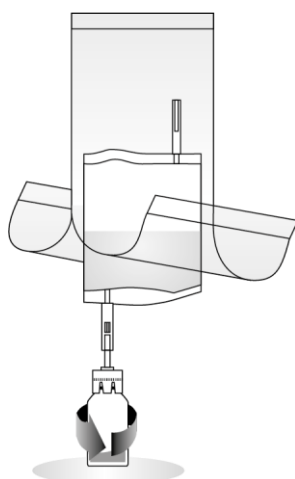
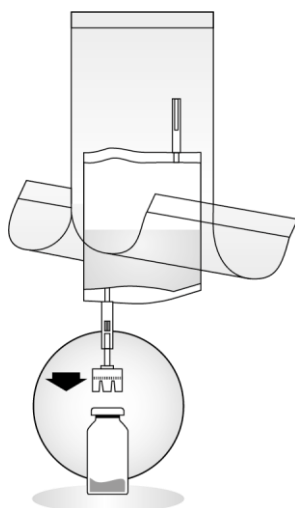
1. Riv beskyttelsesposen op, men fjern den ikke helt! Dette vil beskytte spidsen af instillationssystemet mod forurening indtil det sidste minut.



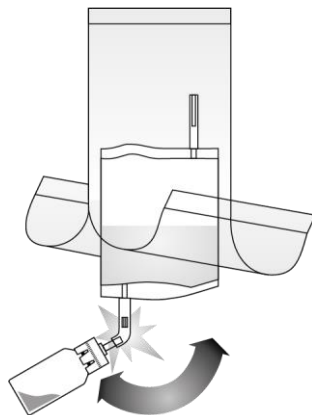
2. Fjern lågene på hætteglasset og instillationssystemet. Tag en affaldspose frem og læg den i nærheden.



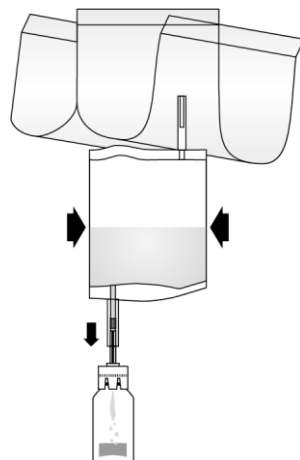
3. Anbring hætteglasset med BCG-medac på en solid overflade (f.eks. et bord) og tryk instillationssystemets adapter godt fast lodret på hætteglasset med BCG-medac. Drej hætteglasset 2 gange helt rundt i samme retning.



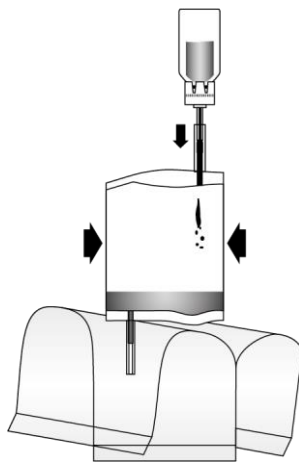
4. Bræk mekanismen i adapterens tube over ved at bøje den frem og tilbage flere gange. Derved etableres forbindelsen. Hold fast i tuben – og ikke hætteglasset i løbet af denne procedure!



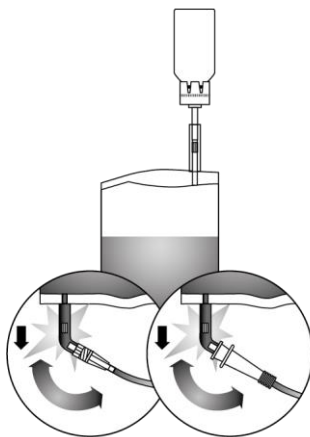
5. Pump væsken ind i hætteglasset, men fyld ikke glasset helt op. Hvis der ikke er nogen gennemstrømning, så drej hætteglasset igen 2 gange helt rundt i samme retning for at sikre, at skillevæggen er helt gennembrudt. Gentag dette, indtil der er gennemstrømning.



6. Vend hele systemet om. Pump luft fra instillationssystemet ind i hætteglasset øverst og træk den genfortyndede BCG-medac ind i instillationssystemet. Fjern ikke hætteglasset.



7. Hold instillationssystemet i lodret stilling. Fjern nu beskyttelsesposen helt. Forbind kateteret til instillationssystemet. Bræk nu forseglingsmekanismen i tubedelen ved at bøje den frem og tilbage og instillér suspensionen med BCG-medac ind i patientens blære. Ved slutningen af instilleringen frigøres kateteret ved at presse luft igennem. Hold instillationssystemet sammenklemt og placér det sammen med kateteret i affaldsposen.



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

32704

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

28. januar 2002

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01. maj 2022