

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BCG-medac, intravesikaalsuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast lahustamist sisaldab üks vial

2×10^8 kuni 3×10^9 elusat ühikut *Mycobacterium bovis*'est valmistatud BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) bakteri RIVM tüve, mis on saadud 1173-P2 tüvest.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Intravesikaalsuspensiooni pulber ja lahusti

Valge pulber ja värvitu selge lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mitteinvasiivse kusepõie kartsinoomi ravi:

- preinvasiivse kusepõie kartsinoomi kuratiivne ravi
- retsidiivide profülaktika järgmistel juhtudel:
 - limaskestaga piirdunud uroteliaalne kartsinoom:
 - Ta G1-G2, kui on tegemist mitmekordelise ja/või retsivedeeruva tuumoriga,
 - Ta G3,
 - limaskesta pärislestet (kuid mitte põie lihaskesta) haarav uroteliaalne kartsinoom (T1),
 - preinvasiivne kartsinoom.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

BCG-medac'it peavad manustama selles ravis kogenud arstid.

BCG-medac on ette nähtud intravesikaalseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

BCG-medac'i suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad

Üheks instillatsiooniks kusepõie on vajalik ühe viali sisu, mis on ettenähtud viisil manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud.

Induktsioonravi

BCG-ravi tuleb alustada 2...3 nädalat pärast transuretraalset reseksiooni (TUR) või põiebiopsiat (kui limaskest on paranenud) ning korrata 1-nädalaste intervallidega 6 nädala jooksul. Keskmise ja kõrge riskiga tuumorite puhul peab sellele järgnema säilitusravi. Säilitusravi skeeme on kirjeldatud allpool.

Säilitusravi

Kliiniliste uuringute põhjal on pärast induktsioonravi väga soovitatav säilitusravi. Soovitatav säilitusravi skeem koosneb 3 instillatsioonist 1-nädalaste intervallidega vähemalt ühe, kuid mitte kauem kui kolme aasta jooksul, 3., 6., 12., 18., 24., 30. ja 36. kuul. Selle skeemi korral manustatakse kokku 27 instillatsiooni 3 aasta jooksul.

Kuigi säilitusravi vähendab retsidiive ja võib vähendada progresseerumist, võivad ravi kõrvaltoimed ja ebamugavus mõnel patsiendil sellest saadava kasu üles kaaluda. Seetõttu on tähtis hinnata enne säilitusravi alustamist või jätkamist kasu-riski suhet ja võtta arvesse patsiendi eelistusi. Säilitusravi vajadust pärast esimest raviaastat iga 6 kuu järel tuleb täiendavalt hinnata, lähtudes kasvaja liigitusest ja kliinilisest ravivastusest.

Lapsed

BCG-medac'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Patsient ei tohi juua 4 tundi enne ja 2 tundi pärast instillatsiooni.

Kateeter sisestatakse põide aseptilistes tingimustes ureetra kaudu. Kuseteede limaskestast võimalike traumade ja seega raskete tüsistuste tekkimise riski vähendamiseks ning ka patsiendil protseduuriga seotud ebamugavuse vähendamiseks tuleb kasutada piisavas koguses lubrikanti. Enne BCG instillatsiooni tuleb põis tühjendada. Põie täielik tühjendamine pärast kateteriseerimist vähendab lubrikandi jääke, mis võisid sattuda põide enne BCG-medac'i instilleerimist.

BCG-medac viiakse põide kateetri abil ja madala survega. Instilleeritud BCG-medac'i suspensioon peab jääma põide vähemalt 2 tunniks. Selle perioodi vältel peab suspensioon olema võimalikult ulatuslikus kokkupuutes kusepõie limaskestaga. Seetõttu tuleb patsienti mobiliseerida nii palju kui võimalik või voodihaige korral tuleb ta iga 15 minuti järel seljalt kõhule ja vastupidi pöörata. 2 tunni pärast peab patsient väljutama põiest instilleeritud suspensiooni istuvas asendis.

Spetsiifiliste meditsiiniliste vastunäidustuste puudumisel soovitatakse patsiendi hüperhüdratsiooni 48 tunni jooksul pärast iga instillatsiooni.

BCG-medac'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi hoiatuskaart.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

BCG medac'it ei tohi kasutada kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkuse korral, mis on tingitud kaasuvast haigusest (nt HIV-infektsioon, leukeemia, lümfoom), vähivastasest ravist (nt tsütostaatikumid, kiiritus) või immuunsupressiivsest ravist (nt kortikosteroidid).

BCG-medac'it ei tohi manustada aktiivset tuberkuloosi põdevatele isikutele. Aktiivse tuberkuloosi risk peab olema välistatud asjakohase anamneesiga ning kohalikele juhiste vastavalt diagnostiliste uuringutega.

Anamneesis kusepõie kiiritusravi.

Ravi BCG-medac'iga on vastunäidustatud imetavatele naistele (vt lõik 4.6).

BCG-medac'it ei tohi instilleerida 2...3 nädala vältel pärast TUR-i, põiebiopsiat või traumaatilist kateteriseerimist.

Põieperforatsioon, mis võib põhjustada raskete süsteemsete infektsioonide riski suurenemist (vt lõik 4.4).

Äge kuseteede infektsioon (vt lõik 4.4). Asümptomaatiline, isoleeritud leukotsütuuria ja asümptomaatiline bakteriuria ei ole vastunäidustusteks intravesikaalsele ravile BCG-medac'iga ning profülaktiline antibiootikumravi ei ole vajalik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

BCG-medac'it ei tohi manustada subkutaanselt, intradermaalselt, intramuskulaarselt või intravenoosselt ega vaksineerimiseks.

Kõrvaltoimed ja nende ravi

Vt lõik 4.8.

Ettevaatusabinõud käsitlemisel

BCG-medac'it ei tohi käsitseda samas ruumis, kus käsitletakse tsütotoksilisi ravimeid intravenoosse manustamise ettevalmistamiseks, ega käsitseda sama personal. BCG-medac'it ei tohi käsitseda teadaoleva immuunpuudulikkusega isik. Peab vältima naha ja limaskestade kokkupuudet BCG-medac'iga. Saastumine võib põhjustada ülitundlikkusreaktsiooni või infektsiooni teket selles piirkonnas.

BCG-medac'i lekkes

Lekkinud BCG-medac'i lahust tuleb töödelda desinfektsioonivahendiga, millel on tõestatud efektiivsus mükobakterite vastu. Leket nahale tuleb töödelda asjakohase desinfitseerimisvahendiga.

Patsiendi üldine hügieen

Pärast urineerimist on soovitatav pesta käsi ja genitaalide piirkonda. See kehtib eriti esimeste urineerimiskordade puhul pärast BCG instillatsiooni. Nahavigastuste saastumisel on soovitatav kasutada asjakohast desinfitseerimisvahendit.

Tuberkuliinitestid

Nahatestid

Intravesikaalne ravi BCG-medac'iga võib kutsuda esile tundlikkuse tuberkuliini suhtes ja raskendada seejärel tuberkuliiniga nahatestide tõlgendamist mükobakteriaalse infektsiooni diagnoosimisel. Seetõttu tuleb reaktsiooni tuberkuliinile mõõta enne BCG-medac'i manustamist.

Bacillus Calmette-Guérini tuvastamine

Arstid peavad võtma arvesse, et negatiivne mikroobide biopsia ja negatiivsed analüüsitulemused ei välista süsteemset BCG-infektsiooni. Mitmel juhul ei tuvastatud mikroobe isegi sel juhul, kui patsiendil oli süsteemne BCG-infektsioon. Olemasolevad meetodid (mikroskoopia, PCR ja/või söötmed ja/või tuberkuloosile vastava histoloogia tuvastamine) ei ole usaldusväärsed.

Tõsised süsteemsed BCG infektsioonid/reaktsioonid

Traumaatiline instillatsioon võib soodustada BCG-baktereemiat, mille tagajärjeks võib olla septiline šokk ja eluohtlik olukord. Ravivõimalusi vt lõik 4.8.

Enne igat BCG instillatsiooni põide tuleb välistada kuseteede infektsioon (limaskestapõletik suurendab BCG hematoloogilise dissemineerumise ohtu). Kui BCG-ravi ajal diagnoositakse kuseteede infektsioon, tuleb ravi katkestada kuni uriinianalüüsi normaliseerumiseni ja antibiootikumravi lõpuleviimiseni.

Enne ravi alustamist BCG-ga tuleb kaaluda raskete süsteemsete BCG-infektsioonide tekkimise riski koos tuberkuloosiravi vajadusega, eelkõige eakatel (vt „Eakad patsiendid“) ja maksakahjustusega patsientidel.

Rasketest süsteemsetest BCG-infektsioonidest/reaktsioonidest on teatatud vähem kui 5%. Nähtude ja sümptomite kohta vt lõik 4.8.

Süsteemse infektsiooni kahtluse korral tuleb konsulteerida nakkushaiguste eriarstiga. BCG-infektsioon võib potentsiaalselt surmaga lõppeda. Lisateavet vt lõik 4.8.

Erinevalt süsteemsetest infektsioonidest avaldub Reiteri sündroom peamiselt immuunvahendatud reaktsioonina, mida ei pruugi põhjustada dissemineerunud BCG, kuid mida BCG võib vallandada ka paiksetel kuseteedes.

Palavik või makrohematuuria

Kaasuva palaviku või makrohematuuria põhjuse leidmise ja lahenemiseni tuleb ravi edasi lükata.

Väikesemahuline põis

Põie väikese mahuga patsientidel esineb põie kontraktuuri oht.

HLA-B27

HLA-B27-positiivsetel patsientidel võib tõusta reaktiivse artriidi ja Reiter'i sündroomi esinemissagedus.

Latentse BCG-infektsiooni ägenemine (sealhulgas hiline diagnoos)

Üksikute kõrvaltoimeteatiste kohaselt püsisid BCG-bakterid kehas mitu aastat. Need latentse BCG-infektsioonid võivad ägeneda aastaid pärast algset infektsiooni, avaldades eelkõige granulomatoosse pneumoniidi, abstsesside, infitseerunud aneurüsmide või implantaadi, siiriku või ümbritseva koe infektsioonina.

Patsienti tuleb teavitada latentsete BCG-infektsioonide võimalikust hilisest ägenemisest ja vajadusest anda teada teadmata põhjusega sümptomitest nagu palavik või kaalulangus.

Latentse BCG-infektsiooni ägenemise kahtluse korral tuleb konsulteerida nakkushaiguste eriarstiga.

Eakad patsiendid

BCG manustamine eakatele patsientidele ei ole vastunäidustatud. Kuid enne esimest manustamist tuleb võtta arvesse süsteemse BCG-infektsiooni/reaktsiooni tekkimise riski. Eakatel patsientidel võib olla neeru- või maksakahjustus, mis võib mõjutada ravi tuberkuloosiravimitega raske süsteemse BCG-infektsiooni/reaktsiooni korral. Eriti ettevaatlik tuleb olla halvenenud üldseisundiga eakate patsientide puhul.

Rasedus

BCG-medac'it ei soovitata raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.6).

Immuunsupressiooniga isikutega kokkupuutuvad patsiendid

BCG-medac'iga ravitavad patsiendid peavad rakendama asjakohaseid hügieenimeetmeid kokkupuutel immuunsupressiooniga patsientidega. *M. bovis* on vähem patogeenne kui *M. tuberculosis* ja inimestevahelisest ülekandumisest ei ole veel teatatud, kuid seda ei saa välistada, eriti immuunsupressiooniga patsientide puhul.

Ülekandumine sugulisel teel

BCG ülekandumist sugulisel teel ei ole seni registreeritud, kuid ühe nädala jooksul pärast BCG-ravi on soovitatav suguuhte ajal kondoomi kasutada.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

BCG on tundlik tuberkuloosivastastele ravimitele (nt etambutool, streptomütsiin, paraaminosalitsüülhape (PAS), isoniasiid (INH), rifampitsiin), mõnele antibiootikumidele ja antiseptikumidele. On täheldatud resistentsust pürasiinamiidi ja tsükloseriini suhtes.

BCG põiesisese instillatsioonravi jooksul tuleb vältida samaaegset tuberkuloosivastaste ravimite ja antibiootikumide, nt fluorokinoloonide, doksütsükliini ja gentamütsiini kasutamist, sest BCG on neile ravimitele tundlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

BCG kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Reproduktiooniüuringuid loomadega ei ole läbi viidud. BCG-medac'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Andmed BCG/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. BCG-medac on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Intravesikaalne BCG-ravi kahjustas spermatogeneesi ja võib põhjustada oligospermiat ja azospermiat. Loomkatsed näitavad, et need toimed võivad olla mööduvad ja tagasipööratavad. Meestele peab soovitama sperma säilitamist enne ravi alustamist .

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi ajal BCG-medac'iga ilmnevad lokaalsed või süsteemsed sümptomid võivad kahjustada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja sagedusmääratluste järgi. Sagedusmääratlused on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusgrupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus ja kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	<p><u>Väga sage</u> Tsüstiit ja põie põletikulised reaktsioonid (granuloom), asümptomaatiline granulomatoosne prostatiit.</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Kuseteede infektsioon, orhiit, epididümiit, sümptomaatiline granulomatoosne prostatiit, tõsine süsteemne BCG-reaktsioon/infektsioon, BCG-sepsis, miliaarne pneumoniit, nahaabstsess, Reiteri sündroom (konjunktiviit, asümmeetriline oligoartriit ja tsüstiit).</p> <p><u>Harv</u> Vaskulaarne infektsioon (nt infitseerunud aneurüsm), neeruabstsess.</p> <p><u>Väga harv</u> Implantaadi ja seda ümbritseva koe (nt aordi protees, südamestimulaator, puusa- või põlveliigese protees) BCG-infektsioon, regionaalsete lümfisõlmede põletik, osteomüeliit, luuüdi infektsioon, peritoniit, psoasabstsess, sugutiluku infektsioon, tuberkuloosiravile resistentne orhiit või epididümiit.</p>
Vere ja lümfisüsteemi häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Tsütopeenia, aneemia.</p> <p><u>Väga harv</u> Tservikaalsete lümfisõlmede põletik</p> <p><u>Teadmata</u> Hemofagotsütaarne sündroom</p>
Immuunsüsteemi häired	<p><u>Väga sage</u> Mööduv süsteemne BCG-reaktsioon (palavik < 38°C, gripilaadsed sümptomid, k.a halb enesetunne, külmavärinad, üldine ebamugavustunne, müalgia).</p> <p><u>Väga harv</u> Ülitundlikkusreaktsioon (nt silmalaugude turse, köha).</p>
Silma kahjustused	<p><u>Väga harv</u> Korioretiniit, konjunktiviit, uveiid.</p>
Vaskulaarsed häired	<p><u>Väga harv</u> Veresoonefistul.</p>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Kopsugranuloom.</p>
Seedetrakti häired	<p><u>Väga sage</u> Iiveldus</p> <p><u>Sage</u> Kõhulahtisus</p> <p><u>Väga harv</u> Oksendamine, soolefistul</p>
Maksa ja sapiteede häired	<p><u>Aeg-ajalt</u> Hepatiit.</p>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<p><u>Aeg-ajalt</u> Nahalööve.</p>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<p><u>Sage</u> Müalgia</p> <p><u>Aeg-ajalt</u> Artriit, artralgia.</p>

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus ja kõrvaltoimed
Neerude ja kuseteede häired	<u>Väga sage</u> Sage urineerimine koos ebamugavuse ja valuga. <u>Aeg-ajalt</u> Makrohematuuria, põieretentsioon, kuseteede obstruktsioon, põie ahenemine. <u>Teadmata</u> Neerupuudulikkus, põelonefriit, nefriit (sealhulgas tubulointerstitsiaalne nefriit, interstitsiaalne nefriit ja glomerulonefriit).
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Teadmata</u> Genitaalsed häired (nt tupevalu, düspareunia), oligospermia, azoospermia.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>Sage</u> Palavik > 38,5 °C. <u>Aeg-ajalt</u> Hüpotensioon.

BCG-raviga kaasnevad kõrvaltoimed on sagedased, kuid tavaliselt kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimed lisanduvad tavaliselt koos BCG instillatsioonide arvuga.

Sageli võib tekkida müalgia ja aeg-ajalt võivad tekkida artriit, artralgia ja nahalööve. Enamik artriidi, artralgia ja nahalööbe juhtudest on tingitud patsiendi ülitundlikkusreaktsioonist BCG-le. Mõnel juhul võib osutuda vajalikuks katkestada BCG-medac'i manustamine.

Lokaalsed kõrvaltoimed

Kuni 90%-l patsientidest esineb ebamugavustunne ja valu urineerimisel ning sage urineerimine. Tsüstiit ja põletikureaktsioon (granuloomid) võivad olla kasvavastase toime loomulikuks osaks. Teised paiksed kõrvaltoimed, mida aeg-ajalt täheldatakse on makrohematuuria, kuseteede infektsioon, põieretraktsioon, kuseteede obstruktsioon, põiekontraktuur, sümptomaatiline granulomatoosne prostatiit, orhiit ja epididümiit. Neeruabstsessi täheldatakse harva. Lisaks võivad tekkida genitaalsed häired (nt tupevalu, düspareunia), mille esinemissagedus on teadmata.

Mööduv süsteemne BCG-reaktsioon

Võivad tekkida madal palavik, gripilaadsed sümptomid ja üldine ebamugavustunne. Need sümptomid taanduvad tavaliselt 24...48 tunni jooksul ning nende käsitlemisel tuleb rakendada tavapärasest sümptomaatilist ravi. Need sümptomid on algava immuunreaktsiooni ilmingud. Kõiki ravitavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning neid peab nõustama, et nad teataksid palavikust ja teistest kuseteede-välistest kõrvaltoimejuhtudest.

Tõsised süsteemsed kõrvaltoimed ja infektsioonid

BCG-infektsiooni on raske eristada BCG immuunreaktsioonist, sest nende sümptomid on algul väga sarnased. Samas on mööduv süsteemne BCG-reaktsioon väga sage kõrvaltoime, mida tuleb eristada.

BCG-infektsiooni/reaktsiooni kliinilised tunnused ja sümptomid on algul palavik > 39,5 °C vähemalt 12 tunni jooksul, palavik > 38,5 °C vähemalt 48 tunni jooksul ja üldseisundi halvenemine. Infektsiooni tüüpilised tunnused on miliaarse pneumoonia, granulomatoosse hepatiidi tekkimine, maksatalitluse laboratoorsete näitajate kõrvalekalded (eelkõige aluselise fosfaasi tõus), organite (peale urogenitaaltrakti) talitlushäired koos granulomatoosse põletikuga biopsialeius aja jooksul. Süsteemse infektsiooni kahtluse korral tuleb konsulteerida nakkushaiguste eriarstiga. BCG-infektsioon võib lõppeda surmaga.

Kuigi süsteemse BCG-infektsiooni sümptomid ei erine tuberkuloosi sümptomitest, ei ole patsiendi isoleerimine vajalik, sest *M. bovis* on inimestele vähem patogeenne kui *M. tuberculosis*.

Latentse infektsiooni ägenemise korral tekivad patsientidel tavaliselt sümptomitena palavik ja teadmata põhjusega kaalulangus. Mitme teatatud juhtumi kohaselt on seda raske diagnoosida, sest sümptomid varieeruvad ning arstidel ei teki kahtlust põhjusliku seose suhtes BCG-infektsiooniga. Tulemuslikkuse seisukohalt on vajalik õige ja varajane diagnoosimine ning seejärel asjakohane ravi, eelkõige eakatel või nõrga tervisega patsientidel, et vältida surmaga lõppevaid tagajärgi. **Tuleb arvestada, et saadaval on sellele teemale keskenduv patsiendi hoiatuskaart, mis tuleb anda patsiendile (vt ka lõik 4.4).**

Latentse BCG-infektsiooni ägenemise kahtluse korral tuleb konsulteerida nakkushaiguste eriarstiga.

Sepsise, (kopsu või maksa) granulomatoosete reaktsioonide ja muude immuunvahendatud reaktsioonide korral nagu konjunktiviit, artriit või Reiter'i sündroom, võib olla soovitatav kasutada lisaks kortikosteroide.

Ravisoovitusi vt järgnevas tabelis.

Sümptomite ja sündroomi ravi	
Sümptomid või sündroom	Ravi
1) Kuni 48 tundi kestvad põieärrituse sümptomid	Sümptomaatiline ravi
2) Vähemalt 48 tundi kestvad põieärrituse sümptomid	Katkestada ravi BCG-medac'iga ja alustada ravi kinoloonidega. Kui 10 päeva pärast ei ole seisund täielikult lahenenud, manustada isoniasiid (INH)* 3 kuu jooksul. Tuberkuloosiravi korral tuleb ravi BCG-medac'iga püsivalt lõpetada.
3) Kaasuv kuseteede bakteriaalne infektsioon	Lükata edasi ravi BCG-medac'iga, kuni uriinianalüüs on normaliseerunud ja antibiootikumravi lõpetatud.
4) Muud urogenitaalsed kõrvaltoimed: sümptomaatiline granulomatoosne prostatiit, epididümiit ja orhiit, ureetra obstruktsioon, neeruabstsess	Katkestada ravi BCG-medac'iga. Manustada vastavalt raskusastmele 3...6 kuu jooksul isoniasiid (INH) ja rifampitsiini*; Tuberkuloosiravi korral tuleb ravi BCG-medac'iga püsivalt lõpetada.
5) Palavik alla 38,5 °C, mis kestab kuni 48 tundi.	Sümptomaatiline ravi paratsetamooliga.
6) Nahalööve, artralgia, artriit, Reiteri sündroom	Katkestada ravi BCG-medac'iga. Kaaluda konsulteerimist nakkushaiguste eriarstiga. Manustada antihistamiinseid või mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid. Immuunvahendatud reaktsiooni korral tuleb kaaluda kortisoonravi kasutamist. Kui eelnevale ravivastus puudub, manustada 3 kuu jooksul isoniasiid*. Tuberkuloosiravi korral tuleb ravi BCG-medac'iga püsivalt lõpetada.
7) Süsteemne reaktsioon/infektsioon BCG-le ilma septilise šoki sümptomiteta	Ravi BCG-medac'iga tuleb püsivalt lõpetada. Peab kaaluma konsulteerimist infektionistiga. Manustada 6 kuu jooksul kolme tuberkuloosivastase ravimi kombinatsiooni* ja väikeses annuses kortikosteroidravi.
** vt süsteemse BCG reaktsiooni ja infektsiooni definitsiooni	

Sümptomite ja sündroomi ravi	
Sümptomid või sündroom	Ravi
8) Süsteemne BCG-reaktsioon septilise šoki tunnustega	Ravi BCG-medac'iga tuleb kindlasti püsivalt lõpetada. Viivitamatult manustada 3 tuberkuloosivastase ravimi kombinatsiooni*, kombinatsioonis kiiretoimeliste glükokortikosteroidide suurte annustega. Vajalik on infektsionisti konsultatsioon.

*Ettevaatust! BCG on tundlik kõigile tänapäeval kasutatavatele tuberkuloosivastastele ravimitele peale pürasiinamiidi. Juhul, kui vajatakse tuberkuloosivastast ravi kolme ravimiga, soovitatakse tavaliselt isoniaziidi (INH), rifampitsiini ja etambutooli kombinatsiooni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine on ebatõenäoline, sest üks vial BCG-medac'it vastab ühele annusele.

Puuduvad andmed, mis viitaksid sellele, et üleannustamine võiks põhjustada muid sümptomeid kui kõrvaltoimetenähtetena loetletud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, ATC-kood: L03AX03

BCG-medac on elusa *Bacillus Calmette-Guérin* i lüofiliseeritud suspensioon, mis on saadud *Mycobacterium bovis* RIVM-tüvest ja millel on väike nakatamisvõime.

Toimemehhanism

BCG-medac stimuleerib immuunsüsteemi ning omab tuumorivastast aktiivsust. Vastavad uuringud on näidanud, et BCG toimib immuunvastuse mittespetsiifilise võimendajana, mõjutades immuunsüsteemi rakke. BCG-l on stimuleeriv toime põrnale, see soodustab makrofaagide funktsiooni põrnas ja aktiveerib loomulikke tapjarakke. BCG instillatsioon stimuleerib ka granulotsüütide, monotsüütide/makrofaagide ja T-lümfotsüütide arvu suurenemist, mis näitab immuunsüsteemi lokaalset aktiveerumist. Samuti suureneb tsütokiinide IL1, IL2, IL6 ja TNF α produktsioon.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enamus baktereid eritub esimestel tundidel pärast instillatsiooni uriiniga. Seni ei ole teada, kas mükobakterid läbivad intaktset uroepiteeli. Üksikjuhtudel on teatatud BCG bakterite persisterimisest kuseteedes üle 16 kuu (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

BCG RIVM-tüve testiti toksilisuse, immuunstimuleerivate omaduste ja tuumorivastase aktiivsuse suhtes mitmel loomaliigil. Kõrged BCG annused põhjustasid hiirtel kaaluübe pidurdumist, samuti täheldati maksahäireid. Veenisisene manustamine küülikutele tekitas palavikku. Korduvad instillatsioonid merisigadele kutsusid esile põletikureaktsiooni põiesinas, kõrvaltoimetenähtetena kõrgete annuste kasutamisel tekkisid granulomatoossed kahjustused maksas ja kopsudes. Põiesisesel

manustamisel koertele esines minimaalselt uroteeliumi mehhaanilisi kahjustusi, sealjuures ei täheldatud mingeid ägeda põletiku tunnuseid suburoteliaalses stroomas. Mutageensuse, kartsinogeensuse ega reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber: polügeliin, veevaba glükoos ja polüsorbaat 80.

Lahusti: naatriumkloriid ja süstevesi.

6.2 Sobimatus

BCG-medac on kokkusobimatu hüpotooniliste ja hüpertooniliste lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 kuni 3 aastat, kui elujõuliste ühikute hulk on vabastamisel suurem kui 5×10^8 cfu/viaali kohta, kuid mitte ühelgi juhul enam kui 4 aastat märgitud tootmiskuupäevast alates.

Pärast lahustamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber kummisulguriga viaalis (I tüüpi klaas) + 50 ml lahustit ühendustoru ja kateetri adapteriga (kooniline või Luer-Lock adapter) kotis (PVC).

Pakendi suurused (kooniline adapter): 1, 3 või 5 koos kateetriga või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks ja hävitamiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Kateetri paigaldamisel tuleb olla ettevaatlik, et vältida epiteelkoe vigastusi, mis võivad põhjustada süsteemse BCG-infektsiooni tekkimist. Kateteriseerimisel trauma põhjustamise ohu ja patsiendi ebamugavustunde vähendamiseks on soovitatav kasutada lubrikanti. Naised võivad vajada lubrikanti vähem kui mehed. Põie tühjendamine pärast kateteriseerimist vähendab lubrikandi jääke enne BCG manustamist.

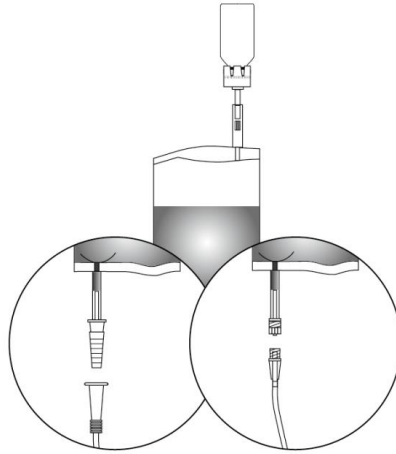
Enne kasutamist tuleb preparaat lahustada aseptilistes tingimustes steriilses 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuses (vt allpool). Enne kasutamist segage suspensiooni uuesti, seda õrnalt keerates. Vältige naha kokkupuudet BCG-medac'iga. Soovitatav on kasutada kindaid.

Nähtavad osakesed ei mõjuta ravimi efektiivsust ja ohutust.

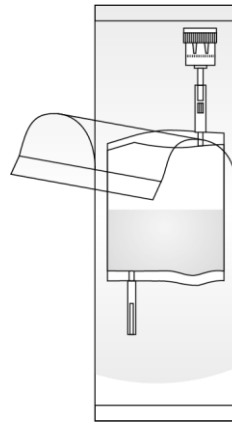
Järgnevad käsitlemisjuhised kehtivad koonilise Luer-Lock adapteriga süsteemi kohta.

spc (EE), BCG-medac powder and solvent for intravesical suspension

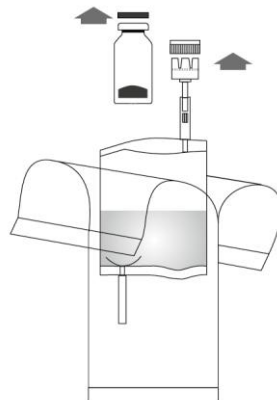
National version: 06/2020



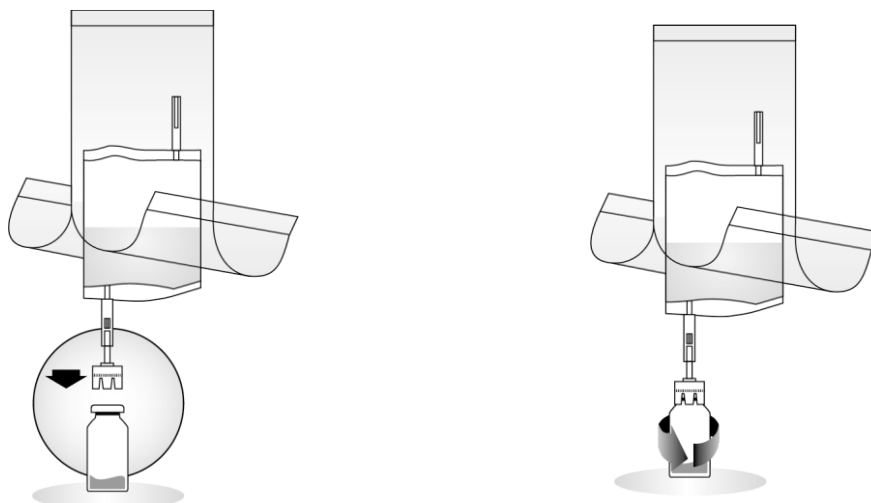
1. Rebige kaitsekott lahti, kuid ärge seda täielikult eemaldage! See kaitseb instillatsioonisüsteemi otsa saastumise eest kuni preparaat on kasutamiskvalmis.



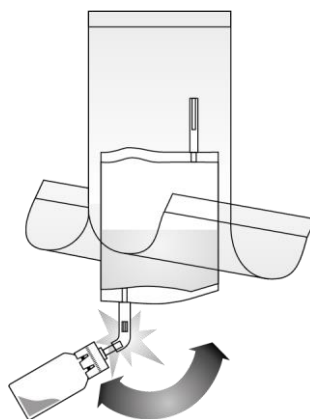
2. Eemaldage vialilt ja instillatsioonisüsteemilt korgid. Pange valmis prügikott.



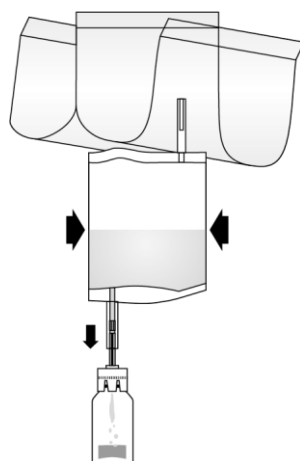
3. Asetage BCG-medac'i vial kindlale pinnale (nt lauale) ja suruge instillatsioonüsteemi adapter otse kindlalt BCG-medac'i vialile. Keerake vial 2 korda samas suunas lõpuni.



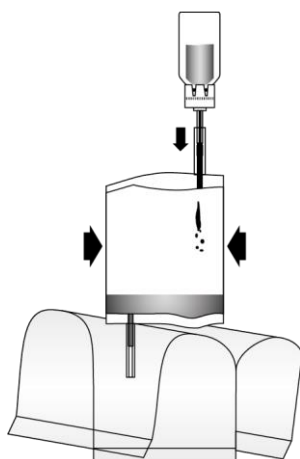
4. Murdke adapteri torus paiknev mehhanism korduva edasi-tagasi painutamise abil lahti. Nii tekib ühendus. Protsessi ajal hoidke kinni torust ja mitte vialist!



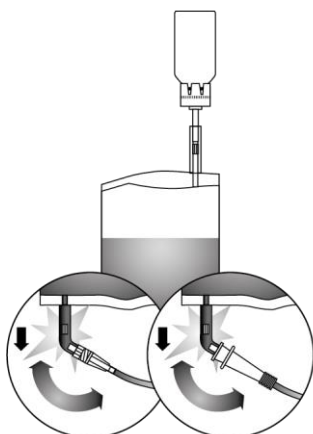
5. Pumbake vedelik vial, kuid ärge täitke vial täielikult. Kui voolu ei teki, keerake vial jälle 2 korda lõpuni samas suunas, et veenduda, et membraan on täielikult läbistatud. Korrake seda sammu, kuni vool saab tekkida.



6. Keerake kogu süsteem teistpidi. Pumbake õhku instillatsioonisüsteemist ülal asuvasse viaali ja tõmmake lahustatud BCG-medac instillatsioonisüsteemi. Ärge eemaldage viaali.



7. Hoidke instillatsioonisüsteemi vertikaalasendis. Nüüd eemaldage kaitsekott täielikult. Ühendage kateeter instillatsioonisüsteemiga. Murdke torulõigis paiknev lukustusmehhanism seda edasi-tagasi painutades ning instilleerige BCG-medac'i suspensioon patsiendi põide. Instillatsiooni lõpus vabastage kateeter sellest õhku läbi surudes. Hoidke instillatsioonisüsteemi kokkusurutuna ja pange see koos kateetriga prügikotti.



Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

418503

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.08.2003/28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2020