

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

BCG-medac, duft og leysir fyrir þvagblöðrudreifingu

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas:

BCG (Bacillus Calmette Guérin) bakteríur fengnar úr Mycobacterium bovis, stofn RIVM fenginn úr stofni 1173-P2..... 2×10^8 til 3×10^9 lífvænlegar einingar.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Duft og leysir fyrir þvagblöðrudreifingu

Hvítt duft og litlaus, tær lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðhöndlun krabbameins sem ekki er ífarandi í þvagblöðruvegg:

- staðbundin lækning meðferð gegn krabbameini
- fyrirbyggjandi meðferð gegn endurkomu:
 - krabbameins í þvagblöðruvegg sem er bundið við slímhúð:
 - Ta G1-G2 ef um er að ræða fjölhreiðra eða endurkomið æxli
 - Ta G3
 - krabbameins í þvagblöðruvegg í eiginþynnu en ekki vöðva blöðrunnar (T1)
 - staðbundins krabbameins

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af þessari tegund meðferðar verða að sjá um gjöf BCG-medac.

BCG-medac er ætlað til notkunar í þvagblöðru eftir blöndun.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun BCG-medac dreifingu fyrir gjöf.

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir

Nota þarf innihaldið úr einu hettuglasi, blandað og þynnt eftir ábendingu, í eina ídreypingu í þvagblöðru.

Aðleiðslumeðferð

Hefja skal BCG-meðferð um 2 – 3 vikum eftir skurðaðgerð um þvagrás eða sýnatöku úr þvagblöðru, án holleggsþræðingaráverka, og endurtaka hana vikulega í 6 vikur.

Við miðlungs og hááhættu æxlum skal fylgja þessu eftir með viðhaldsmeðferð. Áætlunum varðandi viðhaldsmeðferðir er lýst hér að neðan.

Viðhaldsmeðferð

Eindregið er mælt með viðhaldsmeðferð að lokinni aðleiðslumeðferð, byggt á klínískum rannsóknum. Ráðlagt kerfi fyrir viðhaldsmeðferð felur í sér 3 ídreypingar með viku millibili gefnar í minnst 1 ár og í allt að 3 ár, í mánuðum 3, 6, 12, 18, 24, 30 og 36. Samkvæmt þessari áætlun eru allt að 27 ídreypingar gefnar á þriggja ára tímabili.

Þó viðhaldsmeðferð dragi úr endurkomu og geti hindrað framgang sjúkdómsins, geta aukaverkanir og óþægindi vegna meðferðarinnar vegið þyngra en ávinningurinn fyrir suma sjúklinga. Það er því mikilvægt að meta ávinning gegn áhættu og taka tillit til óska sjúklingsins áður en viðhaldsmeðferð er hafin eða henni haldið áfram. Meta skal frekar þörfina á viðhaldsmeðferð á 6 mánaða fresti eftir fyrsta meðferðarárið samkvæmt æxlisflokkun og klínískri svörun.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun BCG-medac hjá börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Sjúklingurinn má ekki drekka í 4 klukkustundir fyrir ídreypinguna og í 2 klukkustundir eftir hana.

Þvagrásarleggur er settur í blöðruna við smitgát. Nota þarf nægilegt magn smurefnis til þess að minnka líkur á áverkum á slímhúð þvagfæra og þar með líkur á slæmum fylgikvillum, og einnig til að draga úr óþægindum fyrir sjúklinginn í tengslum við aðgerðina. Tæma þarf blöðruna fyrir ídreypingu BCG. Ef blaðran er alveg tæmd eftir að leggnum er komið fyrir dregur það úr líkum á að smurefni sitji eftir og komist í blöðruna áður en ídreyping er framkvæmd með BCG-medac.

BCG-medac er gefið í blöðru um þvaglegg undir lágum þrýstingi. Ídreyp BCG-medac dreifa þarf að vera í blöðrunni í 2 klukkustundir ef hægt er. Á þessum tíma á dreifan að ná snertingu við allt yfirborð slímhúðar blöðrunnar. Þess vegna þarf að láta sjúklinginn hreyfa sig eins mikið og hægt er eða, ef um er að ræða rúmliggjandi sjúkling, snúa sjúklingi af baki yfir á maga og öfugt á 15 mínútna fresti. Eftir 2 klukkustundir á sjúklingurinn að skila ídreyptri dreifu af sér.

Ef engar frábendingar eru fyrir hendi, er sjúklingnum ráðlagt að neyta mikils vökva í 48 klukkustundir eftir hverja ídreypingu.

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með BCG-medac eiga að fá fylgiseðil og öryggisspjald fyrir sjúklinga.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki skal nota BCG-medac handa ónæmisbældum sjúklingum eða sjúklingum með meðfædda eða áunna ónæmisbælingu, hvort sem hún er vegna sjúkdóma (t.d. HIV í sermi, hvítblæði, eitlaæxli), krabbameinsmeðferðar (t.d. frumuhemjandi lyf, geislun) eða ónæmisbælandi meðferðar (t.d. barksterar).

Ekki skal gefa sjúklingum með virka berkla BCG-medac. Útiloka skal hættuna á virkum berklum með viðeigandi sjúkrasögu og viðeigandi greiningarprófum ef við á, í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Saga um geislameðferð á blöðru.

Meðhöndlun með BCG-medac er frábending hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

Ekki má gefa BCG-medac ídreytingu fyrr en 2 til 3 vikum eftir skurðaðgerð um þvagrás, lífsýnatöku úr blöðru eða skemmandi holleggsþræðingu.

Rof á blöðru sem gæti valdið aukinni hættu á alvarlegum altækum sýkingum (sjá kafla 4.4).

Bráð þvagfærasýking (sjá kafla 4.4). Einangruð hvítfrumnamiga án einkenna og bakteríumiga án einkenna eru ekki frábendingar hvað varðar meðferð í þvagblöðru með BCG-medac og ekki er þörf á fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki má gefa BCG-medac undir húð, í leðurhúð, í vöðva eða í bláæð eða nota það í bóluasetningar.

Meðhöndlun einkenna, vísbendinga eða heilkennis

Sjá kafla 4.8.

Varúð við meðhöndlun

Hvorki skal meðhöndla BCG-medac í sama herbergi og frumudrepandi lyf til notkunar í bláæð eða af sama starfsfólki og það annast. Ónæmisbæðir einstaklingar eiga ekki að meðhöndla BCG-medac. Forðast skal snertingu BCG-medac við húð og slímhúðir. Mengun getur leitt til ofnæmisviðbragða eða sýkingar í því svæði sem verður fyrir snertingunni.

Ef BCG-medac hellist niður

Ef BCG-medac dreifa hellist niður skal nota sótthreinsiefni með staðfesta virkni gegn Mycobacteriaceae-tegundum. Ef hún hellist á húð skal nota viðeigandi sótthreinsiefni.

Almennt hreinlæti sjúklings

Ráðlagt er að þvo hendur og kynfærasvæði eftir þvaglát. Þetta á einkum við um fyrstu þvaglát eftir BCG-ídreypingu. Ef mengun á sér stað á vefjaskemmd í húð er ráðlagt að nota viðeigandi sótthreinsiefni.

Túberkúlín próf

Húðpróf

Notkun BCG-medac í þvagblöðru getur aukið næmi fyrir túberkúlíni og truflað túlkun túberkúlín húðprófa við greiningu mycobacterium sýkinga. Því skal mæla næmi fyrir túberkúlíni áður en BCG-medac er gefið.

Greining Bacillus Calmette Guérin

Læknum skal vera kunnugt um að neikvæðar niðurstöður ræktunar úr vefjasýni og prófana útiloka ekki altæka BCG-sýkingu. Í þó nokkrum tilfellum tókst ekki að greina örverur þótt sjúklingur væri með altæka BCG-sýkingu. Ekki er öruggt að treysta á þær aðferðir sem í boði eru (smásjárrannsókn, fjöllidukeðjuhvarf og/eða ræktun og/eða greiningu til að rannsaka á vefjafræðilegan hátt hvort um berkla er að ræða).

Alvarlegar altækar BCG-sýkingar/viðbrögð

Ef áverkar eiga sér stað við ídreypingu getur það aukið líkur á sýklasótt í tengslum við BCG sem getur leitt til sýklasóttarlosts og lífshættulegs ástands. Sjá upplýsingar um meðferðarvalkosti í kafla 4.8.

Útiloka skal þvagrásarsýkingar fyrir hverja ídreypingu BCG í blöðru (bólga í slímhúð blöðru getur aukið hættuna á því að BCG berist í blóðrás). Ef þvagrásarsýking greinist meðan á BCG-meðferð stendur skal gera hlé á meðferðinni þangað til þvag mælist eðlilegt og sýklalyfjameðferð er lokið.

Íhuga þarf möguleika á slæmum altækum BCG-sýkingum og nauðsyn berklameðferðar áður en BCG-meðferð er hafin, einkum hjá öldruðum sjúklingum (sjá Aldraðir sjúklingar) og sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Tilkynnt var um alvarlegar altækar BCG-sýkingar/viðbrögð hjá innan við 5% af rannsóknarþýðinu. Sjá upplýsingar um merki og einkenni í kafla 4.8.

Ef grunur leikur á um altæka sýkingu skal leita ráða hjá lækni sem er sérhæfður í smitsjúkdómum. BCG-sýking getur reynst banvæn. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8.

Öfugt við altækar sýkingar kemur Reiters heilkenni að mestu fram sem ónæmismiðluð viðbrögð, sem stafa ekki endilega af dreifðu BCG en gæti einnig spottið af BCG sem aðeins er til staðar í þvagfærum.

Sóttthiti eða blóðmiga

Gera skal hlé á meðferð þangað til unnið hefur verið á sóttthita eða blóðmigu.

Lítið rúmmál þvagblöðru

Hættan á kreppu í blöðru er aukin hjá sjúklingum með lítið rúmmál þvagblöðru.

HLA-B27

Aukin hætta getur verið á hærri tíðni viðbragðsnæmrar liðagigtar eða Reiters heilkennis hjá sjúklingum sem eru HLA-B27 jákvæðir.

BCG-sýking sem blossar upp að nýju (þ.m.t. síðkomin greining)

Tilkynnt hefur verið um stök tilvik þar sem BCG-bakteríur voru þrálátar í líkamanum í nokkur ár. Slíkar duldar BCG-sýkingar kunna að blossa upp nokkrum árum eftir upphaflegu sýkinguna og koma einkum fram sem dreiflungnabólga, kýli, sýktir slagæðargúlpar, sýkingar vegna ígræðis, ágræðslu eða aðliggjandi vefja.

Gera þarf sjúklingi ljóst að duldar BCG-sýkingar kunna að blossa seint upp og fræða hann um hvernig bregðast skuli við ef einkenni á borð við hita og þyngdartap af óþekktum orsökum koma fram.

Ef grunur leikur á um að dulin BCG-sýking sé að blossa upp skal leita ráða hjá lækni sem er sérhæfður í smitsjúkdómum.

Aldraðir sjúklingar

Gjöf BCG er ekki frábending hjá öldruðum sjúklingum. Hins vegar skal íhuga hættuna á altækum BCG-sýkingum/viðbrögðum áður en fyrsta gjöf fer fram. Aldraðir sjúklingar kunna að þjást af skertri nýrna- eða lifrarstarfsemi sem gæti haft áhrif á meðferð með berklalyfjum ef slæm altæk BCG-sýking/viðbrögð eru fyrir hendi. Einnig skal gæta sérstakrar varúðar ef um er að ræða aldraða sjúklinga sem eru almennt slæmir til heilsunnar.

Meðganga

Notkun BCG-medac er ekki ráðlögð á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar sem umgangast ónæmisbælda einstaklinga

Sjúklingar sem fá meðferð með BCG-medac eiga að viðhafa fullnægjandi hreinlætisráðstafanir ef þeir umgangast ónæmisbælda einstaklinga. *M. bovis* veldur síður sýkingu en *M. tuberculosis* og ekki hefur enn verið tilkynnt um smit milli manna en þó er ekki hægt að útiloka slíkt, einkum hjá ónæmisbældum sjúklingum.

Smit með kynmökum

Ekki hefur verið greint frá tilvikum þar sem BCG berst með kynmökum, en ráðlagt er að nota smokk við samfarir í viku eftir BCG-meðferð.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

BCG-bakteríur eru næmar fyrir berklalyfjum (t.d. ethambutol, streptomycin, p-aminosalicylicsýra [PAS], isoniazid [INH] og rifampicin), sýklalyfjum og sóttvarnarefnum. Ónæmi gegn pyrazinamidi og cycloserini hefur verið lýst.

Meðan á ídreyppingarmeðferð með BCG stendur, skal forðast samhliðagjöf berklalyfja og sýklalyfja svo sem flúorókinólóns, doxycyclins og gentamicins vegna næmis BCG fyrir þessum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun BCG-medac á meðgöngu. Dýrarannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar. BCG-medac er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað BCG/umbrotsefna í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota BCG-medac (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Sýnt hefur verið að ídreyppingarmeðferð með BCG hefur neikvæð áhrif á sæðismyndun og getur valdið sæðisfrumnaeklu eða geldsæði. Dýrarannsóknir benda til þess að þessi áhrif geti verið skammvinn og afturkræf. Karlmennt eiga samt sem áður að kanna möguleikann á því að geyma sæði áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla

Staðbundin eða altæk einkenni vegna meðferðar með BCG-medac gætu haft áhrif á hækni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin hér að neðan er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni og aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<u>Mjög algengar</u> Blöðrubólga og bólguviðbrögð (hnúðar) í blöðru, einkennalaus hnúðabólga í blöðruhálskirtli <u>Sjaldgæfar</u> Þvagrásarsýkingar, eistnabólga, lyppubólga, hnúðabólga í blöðruhálskirtli með einkennum, alvarleg altæk BCG viðbrögð/sýking, BCG-blóðeitrun, dreiflungnabólga, kýli í húð, Reiters heilkenni (tárubólga, ósamhverf fáliðagigt (oligoarthritis), blöðrubólga) <u>Mjög sjaldgæfar</u> Æðasýkingar (t.d. sýking í æðagúlpi), ígerð í nýrum <u>Koma örsjaldan fyrir</u> BCG-sýking í ígræðslum og nærliggjandi vefjum (t.d. ósæðarígræðslu, hjartastilli, gervilið í mjöðm eða hné), staðbundin sýking í eitlum, bein- og mergbólga, beinmergssýking, skinubólga, ígerð í mjaðmar- og lungarvöðva, sýking í reðurhúfu, eistnabólga eða lyppubólga með þol gegn meðferð með berklalyfjum
Blóð og eitlar	<u>Sjaldgæfar</u> Frumufæð, blóðleysi <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Eitilbólga í hálsi <u>Tíðni ekki þekkt</u> Blóðlýsa (haemophagocytic syndrome)
Ónæmiskerfi	<u>Mjög algengar</u> Skammvinn altæk viðbrögð við BCG (sótthiti < 38.5 °C, einkenni sem líkjast flensu, þar með talinn lasleiki, sótthiti, kuldahrollur, almenn óþægindi, vöðvaverkir) <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Ofnæmisviðbrögð (t.d. bólga í augnlokum, hósti)
Augu	<u>Koma örsjaldan fyrir</u> Æðu- og sjónubólga, tárubólga, æðahjúpsbólga
Æðar	<u>Koma örsjaldan fyrir</u> Æðafistill
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Sjaldgæfar</u> Bólguhnúður í lungum
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar</u> Ógleði <u>Algengar</u> Niðurgangur <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Uppköst, þarmafistill
Lifur og gall	<u>Sjaldgæfar</u> Lifrabólga
Húð og undirhúð	<u>Sjaldgæfar</u> Húðútbrot

Stoðkerfi og bandvefur	<u>Algengar</u> Vöðvaverkir <u>Sjaldgæfar</u> Liðbólga, liðverkir
Nýru og þvagfæri	<u>Mjög algengar</u> Tíð þvaglát með óþægindum og verkjum <u>Algengar</u> Þvagleki <u>Sjaldgæfar</u> Stórsæ blóðmiga, samdráttur blöðru, þvagteppa, kreppa í blöðru <u>Tíðni ekki þekkt</u> Nýrnabilun, nýra- og skjóðubólga, nýrnabólga (þar með talin millivefsbólga í nýrnapiplum, millivefsbólga í nýra og nýrnahnoðrabólga)
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Tíðni ekki þekkt</u> Raskanir í kynfærum (t.d. verkur í leggöngum, samfarasársauki), sæðisfrumnaekla, geldsæði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Algengar</u> Sóttthiti > 38.5 °C <u>Sjaldgæfar</u> Lágbrýstingur <u>Koma örsjaldan fyrir</u> Bjúgur á útlimum

Aukaverkanir BCG-meðferðar eru tíðar en yfirleitt mildar og skammvinnar. Aukaverkanir aukast yfirleitt með fjölda BCG-ídreypinga.

Í algengum tilvikum geta vöðvaverkir komið fyrir og í sjaldgæfum tilvikum liðbólga/liðverkir og húðútbrot. Í flestum tilvikum liðbólga, liðverkja og húðútbrot má rekja þau til ofnæmisviðbragða sjúklingsins vegna BCG. Í sumum tilvikum getur þurft að hætta meðferð með BCG-medac.

Staðbundnar aukaverkanir

Óþægindi og verkir við þvaglát og tíð þvaglát koma fyrir hjá allt að 90% sjúklinga. Blöðrubólga og bólguviðbrögðin (hnúðar) geta verið edlislægur hluti æxlishefjandi verkunarinnar. Önnur staðbundin áhrif sem koma sjaldan fram: Stórsæ blóðmiga, sýking í þvagfærum, samdráttur í blöðru, þvagteppa, kreppa í blöðru, hnúðótt blöðruhálskirtilsbólga með einkennum, eistnabólga og lyppubólga. Ígerð í nýrum sést mjög sjaldan. Að auki geta raskanir í kynfærum (t.d. verkur í skeið, samfarasársauki) komið fram en tíðni þeirra er ekki þekkt.

Skammvinn altæk viðbrögð við BCG

Vægur sóttthiti, einkenni sem líkjast flensu og almenn óþægindi geta komið fram. Þessi einkenni líða yfirleitt hjá innan 24-48 klukkustunda og beita á hefðbundinni meðferð við einkennum. Þessi viðbrögð eru merki um virkjun ónæmiskerfisins. Fylgjast á náið með öllum sjúklingum sem fá þetta lyf og þeim ráðlagt að greina frá öllum tilvikum sóttthita og annarra einkenna utan þvagrásar.

Alvarlegar altækar aukaverkanir/sýkingar

Erfitt er að greina á milli BCG-sýkingar og BCG-ónæmissvörunar þar sem einkennin eru mjög svipuð í upphafi. Hins vegar eru skammvinn, altæk BCG-viðbrögð mjög algeng aukaverkun sem þarf að aðgreina.

Klínísk merki og einkenni um BCG-sýkingu/viðbrögð eru til að byrja með hiti sem nemur > 39,5 °C í a.m.k. 12 klst., hiti sem nemur > 38,5 °C í a.m.k. 48 klst. og almenn versnun heilsufars.

Dæmigerð merki um sýkingu eru dreiflungnabólga, bólguhnúðalifrabólga, óeðlileg lifrarpróf (einkum hækkun alkalín fosfatas), vanstarfsemi líffæra (annarra en þvag- og kynfæra) ásamt bólgu með bólguhnúðum við vefjasýnatöku eftir því sem á líður.

Ef grunur leikur á um altæka sýkingu skal leita ráða hjá lækni sem er sérhæfður í smitsjúkdómum. BCG-sýking getur reynst banvæn.

Þótt einkenni altækrar BCG-sýkingar séu ekki ólík berklum þarf ekki að einangra sjúklinginn þar sem *M. bovis* veldur síður sýkingu hjá mönnum en *M. tuberculosis*.

Ef dulin sýking blossar upp sýnir sjúklingurinn venjulega einkenni á borð við hita og þyngdartap af óþekktum sökum. Ýmsar tilfellarannsóknir sýna að greining er erfið þar sem einkennin eru mismunandi og lækna grunur ekki orsakasamhengi við BCG-sýkingu.

Það að greining sé rétt og komi snemma fram og þar með að viðeigandi meðferð sé veitt er mikilvægt til að forðast banvænar afleiðingar, einkum hjá öldruðum eða fötludum sjúklingum. **Athugaðu að til er sérstakt öryggisspjald fyrir sjúklinga varðandi þetta efni sem afhenda á sjúklingi (sjá einnig kafla 4.4).**

Ef grunur leikur á um að dulin BCG-sýking sé að blossa upp skal leita ráða hjá lækni sem er sérhæfður í smitsjúkdómum.

Ef um er að ræða sýklasótt, bólguhnúðaviðbrögð (í lungum eða lifur) og önnur ónæmismiðluð viðbrögð á borð við tárubólgu, liðagigt eða Reiters heilkenni gæti notkun barkstera verið ráðlögð. Ráðlögð meðferð er talin í töflunni hér að neðan:

Meðhöndlun einkenna, merkja og heilkennis	
Einkenni, merki eða heilkenni	Meðferð
1) Einkenni ertingar í þvagblöðru sem varir í minna en 48 klst.	<i>Meðhöndlun einkenna</i>
2) Einkenni ertingar í þvagblöðru sem varir í 48 klst. eða meira	Hættið meðferð með BCG-medac og hefjið meðferð með kínólónum. Ef einkenni eru ekki að fullu horfin eftir 10 daga skal gefa isoniazid (INH)* í 3 mánuði. Ef til meðferðar með berklalyfjum kemur skal hætta meðferð með BCG-medac varanlega.
3) Samhliða bakteríusýking í þvagrás	Frestið BCG-medac meðferð þangað til þvagsýni mælast eðlileg og sýklalyfjameðferð er lokið.
4) Aðrar aukaverkanir frá þvag- og kynfærum: hnúðabólga í blöðruhálskirtli með einkennum, lyppubólga og eistnabólga, hindrun í þvagrás og ígerð í nýrum	Hættið meðferð með BCG-medac. Gefið isoniazid (INH)* og rifampicin* í 3-6 mánuði eftir alvarleika einkenna. Ef til meðferðar með berklalyfjum kemur skal hætta meðferð með BCG-medac varanlega.
5) Sótthiti undir 38.5 °C sem varir í minna en 48 klst.	Meðhöndlun einkenna með parasetamóli
6) Útbrot í húð, liðverkir eða liðbólgur eða Reiters heilkenni	Hættið meðferð með BCG-medac. Íhugið ráðgjöf hjá sérfræðingi í smitsjúkdómum. Gefið andhistamín eða bólgueyðandi lyf önnur en stera. Íhuga skal barksterameðferð ef ónæmismiðluð viðbrögð koma fram. Ef engin viðbrögð koma fram, gefið isoniazid* í 3 mánuði. Ef til meðferðar með berklalyfjum kemur skal hætta meðferð með BCG-medac varanlega.

7) Altæk BCG-viðbrögð/sýking** án merkja um sýklasóttarlost	Hættið meðferð með BCG-medac varanlega. Íhugið samráð við sérfræðing í smitsjúkdómum. Gefið þriggja lyfja meðferð við berklum* í 6 mánuði og barksterameðferð með litlum skömmtum.
8) Altæk BCG-viðbrögð/sýking með merkjum um sýklasóttarlost	Hættið meðferð með BCG-medac varanlega. Hefjið strax þriggja lyfja meðferð við berklum* samhliða stórum skömmtum af fljótvirkum barksterum. Fáið álit hjá sérfræðingi í smitsjúkdómum.

*Varúð: BCG-bakteríur eru næmar fyrir öllum berklalyfjum sem eru í notkun, nema pyrazinamídi. Ef þörf er á þriggja lyfja meðferð við berklum, er ráðlagt að nota samsetninguna isoniazid (INH), rifampicin og ethambutol.

** sjá skilgreiningu hér að ofan

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun er ólíkleg því eitt hettuglas af BCG-medac inniheldur einn skammt.

Engin gögn benda til þess að ofskömmtun leiði til annarra einkenna en þeirra aukaverkana sem lýst hefur verið.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: L03AX03

BCG-medac er frostþurrkuð dreifa af lifandi *Bacillus Calmette-Guérin* bakteríum með litla smithæfni, fengnar úr *Mycobacterium bovis*, stofni RIVM.

Verkunarháttur

BCG-medac örvar ónæmiskerfið og hefur æxliseyðandi verkun.

Rannsóknir benda til þess að BCG virki sem ósértækur ónæmisörvi, ekki með einum verkunarmáta heldur hafi það áhrif á frumur ónæmiskerfisins með mismunandi leiðum. BCG hefur örvandi áhrif á milta, eykur virkni stórátfrumna í milta og virkjar náttúrulegar drápsfrumur. BCG-ídreyping örvar aukningu á kyrningum, einkjörnungum/stórátfrumum og T-eitilfrumum, sem bendir til staðbundinnar virkjunar ónæmiskerfisins. Frumuboðar IL1, IL2, IL6 og TNF α aukast einnig.

5.2 Lyfjahvörf

Megnið af stafbakteríunum er skilið út með þvagi á fyrstu klukkustundunum eftir ídreypingu. Ekki er vitað hvort mycobacteria geta komist yfir heilan þvagblöðruvegg. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum þess að BCG-baktería sé til staðar í þvagrás í meira en 16 mánuði (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif, ónæmisörvandi eiginleikar og æxlishefjandi áhrif BCG-stofns RIVM hafa verið prófuð í mismunandi dýrategundum. Stórir skammtar af BCG ullu þyngdarhömlun í músum og lifrartruflanir komu einnig fram. Gjöf BCG í bláæð olli sótthita hjá kaninum. Endurteknar ídreypingar í naggrísi ollu bólguviðbrögðum í vegg þvagblöðrunnar. Vefjaskemmdir með hnúðum í lifur og lungum komu fram sem óæskilegar aukaverkanir eftir stóra skammta. Ídreyping í blöðru á hundum olli lágmarks hlutrænum skemmdum í þvagfæraþekju þar sem engin merki sáust um virka bólgu í uppistöðu þvagfæraþekju.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á stökkbreytandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum eða áhrifum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft: pólýgelín, vatnsfrír glúkósi og pólýsorbit 80.

Leysir: Natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

BCG-medac er ósamrýmanlegt með lágþrýstnum og ofþrýstnum lausnum.

6.3 Geymsluþol

2 ár eða 3 ár þegar fjöldi lífvænlegra eininga við losun er meiri en 5×10^8 cfu/hettuglas, í öllum tilvikum ekki lengur en 4 ár frá ræktun.

Nota skal lyfið strax eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Duft í hettuglasi (gler tegund I) með gúmmítappa + 50 ml af leysi í poka (PVC) með tengistykki og millistykki fyrir þvaglegg (keilulaga eða Luer-Lock millistykki).

Pakkningastærðir (keilulaga millistykki): 1, 3, 5 eða 6 með eða án þvagleggs.

Pakkningastærðir (Luer-Lock millistykki): 1 eða 3 með eða án þvagleggs.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

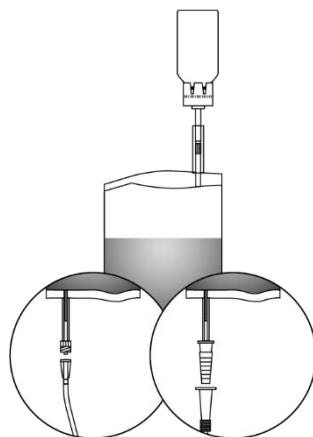
Leiðbeiningar um notkun/meðhöndlun

Fara verður varlega við þræðingu holleggsins til þess að forðast að særa þekjuvefinn, sem getur leitt til almennrar BCG-sýkingar. Notkun smurefnis er ráðlögð til þess að lágmarka hættuna á áverkum vegna holleggsþræðingar og til að draga úr óþægindum hjá sjúklingi. Hugsanlega þarf að nota minna smurefni hjá konum en körlum. Tæming blöðrunnar eftir þræðingu holleggs minnkar leifar smurefnis sem er til staðar áður en BCG er gefið.

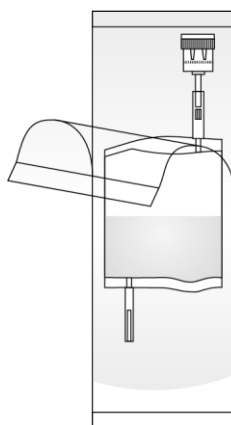
Áður en lyfið er notað þarf að útbúa dreifu undir smitgát með sæfðri 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn (sjá hér að neðan). Endurblandið dreifuna fyrir notkun með því að velta henni varlega.

Forðist snertingu BCG-medac við húð. Mælt er með notkun hanska. Sýnilegar agnir hafa ekki áhrif á virkni og öryggi lyfsins.

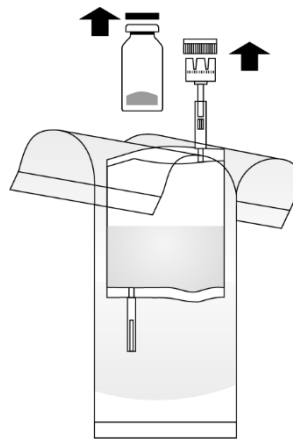
Eftirfarandi meðhöndlunarleiðbeiningar eiga við kerfið með keilulaga eða Luer-Lock millistykki.



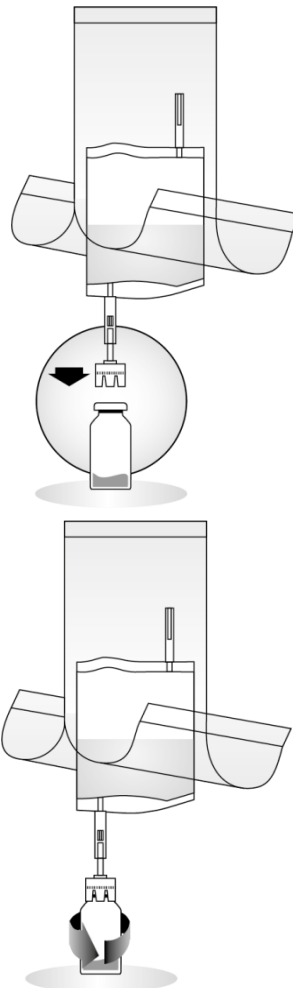
1. Rífið gat á hlífðarpokann en fjarlægjið hann ekki alveg! Þetta mun hlífa broddi ídreypikerfisins fyrir smiti fram á síðustu stundu.



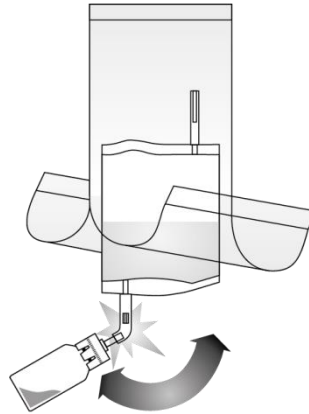
2. Fjarlægjið tappa af hettuglasi og ídreypikerfi. Hafið sorppoka tilbúinn.



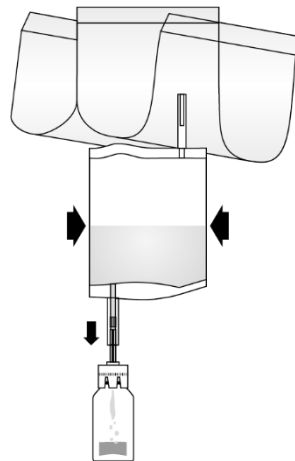
3. Setjið BCG-medac hettuglasið á hart yfirborð (t.d. borð) og þrýstið millistykkinu fyrir ídreypikerfið upprétu þétt á BCG-medac hettuglasið. Snúið hettuglasinu 2 sinnum alla leið í sömu átt.



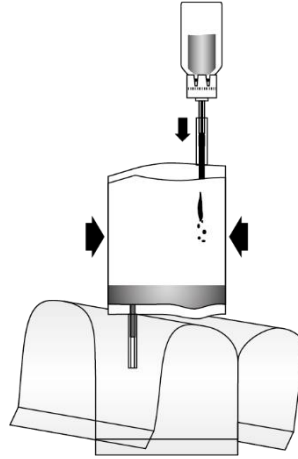
4. Brjótið upp kerfið í rörinu fyrir millistykkið með því að beygja það endurtekið fram og til baka. Við þetta myndast tengingin. Vinsamlegast haldið í rörið – og ekki hettuglasið – meðan þetta er gert!



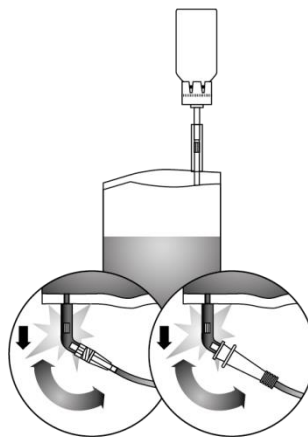
5. Dælið vökvannum í hettuglasið en ekki fylla hettuglasið alveg. Ef vökvinn rennur ekki skal snúa hettuglasinu aftur 2 sinnum alla leið í sömu átt til að tryggja að vökvinn komist alveg gegnum skilrúmið. Endurtakið þetta skref þar til vökvinn rennur.



6. Snúið kerfinu í heilu lagi. Dælið inn lofti með ídreypikerfið í hettuglasinu efst og dragið blandað BCG-medac inn í ídreypikerfið. Ekki fjarlægja hettuglasið.



7. Haldið ídreypikerfinu í uppréttri stöðu. Fjarlægið nú hlífðarpokann alveg. Tengið millistykkið fyrir þvaglegginn við ídreypikerfið. Rjúfið innsiglisbúnaðinn á slönguhlutanum með því að beygja hann aftur og svo fram og dreypið BCG-medac dreifunni inn í blöðru sjúklings. Losið þvaglegginn við lok ídreypingarinnar með því að þrýsta lofti í gegn. Haldið þrýstingi á ídreypikerfinu og setjið hann ásamt þvagleggnum í sorppokann.



Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/116/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. september 2015.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. maí 2022.