

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BCG-medac, jauhe ja liuotin suspensiota varten, virtsarakkoon

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi lääkepullo sisältää:

Mycobacterium bovisista johdettua BCG (Bacillus Calmette-Guerin) bakteeria, 1173-P2-kannasta johdettu RIVM-kanta .....  $2 \times 10^8$  -  
 $3 \times 10^9$  elävää bakteeria

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin suspensiota varten, virtsarakkoon

Valkoinen kuiva-aine ja väritön, kirkas liuos

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Virtsarakon ei-invasiivisen uroteelisyövän hoito:

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

BCG-medacia saavat annostella vain lääkärit, joilla on kokemusta tästä hoidosta.

BCG-medac on tarkoitettu annettavaksi virtsarakkoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet BCG-medac-suspension saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

#### Annostus

##### *Aikuiset ja iäkkäät*

Yhteen rakonsisäiseen instillaatioon tarvitaan yksi lääkepulloinen ohjeiden mukaan käyttökuntoon saatettua ja laimennettua lääkettä.

##### *Induktiohoito*

BCG-hoito aloitetaan 2–3 viikkoa transuretraaliresektion (TUR) tai rakkobiopsian jälkeen, ellei katetrointi ole aiheuttanut kudosvauriota, ja jatketaan viikon välein 6 viikon ajan. Kohtalaisen ja korkean riskin kasvainten kohdalla hoitoa jatketaan ylläpitohoitona. Ylläpitohoito-ohjelmat on esitetty edempänä.

### *Ylläpitohoito*

Kliinisten tutkimusten perusteella ylläpitohoito-ohjelma on erittäin suositeltava induktiohoidon jälkeen. Suositeltava ylläpitohoito-ohjelma käsittää 3 annosta viikon välein kuukausina 3, 6, 12, 18, 24, 30 ja 36 vähintään yhden vuoden ja enintään kolmen vuoden ajan annettuna. Tässä ohjelmassa lääkettä annostellaan enintään 27 kertaa 3 vuoden aikana.

Ylläpitohoito vähentää uusiutumista ja saattaa hidastaa etenemistä, mutta hoitoon liittyvät haittavaikutukset ja epämiellyttävät oireet saattavat olla joillakin potilailla suurempia kuin hoidon hyödyt. Tämän vuoksi hyöty-riskiarviointi ja potilaan mieltymysten huomioiminen on tärkeää ennen ylläpitohoidon aloittamista tai jatkamista. Puolen vuoden välein annettavan ylläpitohoidon tarve ensimmäisen hoitovuoden jälkeen on arvioitava myös kasvaimen luokituksen ja kliinisen vasteen perusteella.

### *Pediatriset potilaat*

BCG-medac-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

### Antotapa

Potilas ei saa nauttia nesteitä neljään tuntiin ennen instillaatiota eikä kahteen tuntiin sen jälkeen.

Virtsarakon katetrointiin soveltuva katetri viedään rakkoon aseptisissä olosuhteissa. Liukastusainetta on käytettävä riittävästi virtsaputken limakalvojen vaurioitumisen riskin ja siitä aiheutuvan vaikeiden komplikaatioiden riskin pienentämiseksi sekä toimenpiteestä potilaalle aiheutuvan epämukavuuden vähentämiseksi. Rakko tulee tyhjentää ennen BCG-instillaatiota. Rakon tyhjentäminen kokonaan katetrisoinnin jälkeen vähentää mahdollisesti rakkoon asti päätyneiden liukastusainejäämien määrää ennen BCG-medac-instillaatiota.

BCG-medac instilloidaan rakkoon katetrin avulla alhaisella paineella. BCG-medac-suspension on oltava rakossa kaksi tuntia mikäli mahdollista. Tänä aikana on huolehdittava siitä, että suspensio on kosketuksessa rakon koko limakalvoon. Siksi potilaan on oltava liikkeellä mahdollisimman paljon, tai vuodepotilasta tulee kääntää selältä vatsalleen ja takaisin 15 minuutin välein. Kahden tunnin kuluttua potilaan tulee tyhjentää rakkonsa istuma-asennossa.

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

BCG-medac-hoitoa saaville potilaille tulee antaa pakkausseloste ja potilaskortti.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Virtsarakon aikaisempi sädehoito.

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

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

Rakon puhkeaminen, joka voi lisätä vaikeiden systeemisten infektioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Akuutti virtsatietulehdus (ks. kohta 4.4). Yksittäinen havainto oireettomasta leukosyturiasta ja oireeton bakteerivirtsaisuus eivät ole vasta-aiheita virtsarakkoon annettavalle BCG-medac-hoidolle eikä antibioottiprofylaksi ole välttämätöntä.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

Oireiden, merkkien tai oireyhtymän hoito

Ks. kohta 4.8.

Käsittelyyn liittyvät varotoimet

BCG-medac-valmistetta ei saa käsitellä huoneessa, jossa solusalpaajia sisältäviä lääkevalmisteita valmistetaan annettavaksi laskimoon eikä samojen henkilöiden toimesta. Henkilö, jolla on todettu immuunipuutos, ei saa käsitellä BCG-medac-valmistetta. Iho- ja limakalvoskosketusta BCG-medac-valmisteeseen tulee välttää. Kontaminaatio voi johtaa kosketusalueen yliherkkyysoireisiin tai infektiin.

*BCG-medac-valmisteen läikkyminen*

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

Potilaan yleinen hygienia

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

Tuberkuliini-testit

*Ihotestit*

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

*Bacillus Calmette-Guérin-bakteerin havaitseminen*

Lääkäreiden tulee olla tietoisia siitä, että negatiivinen tulos koepalan mikrobiviljelmästä ja testituloksista ei sulje pois systeemistä BCG-infektiota. Useissa tapauksissa mikrobia ei onnistuttu havaitsemaan, vaikka potilaalla oli systeeminen BCG-infektio. Saatavana olevat menetelmät (mikroskopia, PCR ja/tai viljelyt ja/tai tuberkuloosiin sopivan histologian havaitseminen) eivät ole luotettavia.

### Vakava systeeminen BCG-infektio/reaktio

Vamman aiheuttava katetrointi saattaa edesauttaa BCG-septikemisiä tapahtumia, joihin saattaa liittyä septinen sokki ja hengenvaarallinen tila. Ks. hoitovaihtoehdot kohdasta 4.8.

Virtsatieinfektio on aina poissuljettava ennen BCG-instillaatiota (virtsarakon limakalvotulehdus saattaa lisätä riskiä, että BCG leviää veren kautta). Jos virtsatieinfektio todetaan BCG-hoidon aikana, hoito tulee keskeyttää, kunnes virtsakokeen tulos on normalisoitunut ja antibioottihoito on annettu loppuun asti.

Vaikkeiden systeemisten BCG-infektioiden mahdollisuus ja niihin liittyvän tuberkuloosihoidon välttämättömyys tulee huomioida ennen BCG-hoidon aloittamista erityisesti iäkkäille potilaille (ks. Iäkkäät potilaat) ja potilaille, joilla on heikentynyt maksan toiminta.

Vaikkeita systeemisiä BCG-infektioita/reaktioita on raportoitu alle 5 %:lla tutkimuspopulaatiosta. Katso merkit ja oireet kohdasta 4.8.

Jos systeemistä infektiota epäillään, tulee konsultoida infektioitauteihin erikoistunutta lääkäriä. BCG-infektio voi olla mahdollisesti kuolemaan johtava. Katso lisätietoja kohdasta 4.8.

Toisin kuin systeemiset infektiot, Reiterin oireyhtymä ilmenee pääasiassa immuunivälitteisenä reaktiona, joka ei välttämättä johdu BCG:n leviämisestä vaan sen voi laukaista myös pelkästään virtsateihin paikallistunut BCG.

### Kuume tai makroskooppinen hematuria

Hoito tulee keskeyttää kunnes kuume ja makroskooppinen hematuria ovat parantuneet.

### Pieni rakon kapasiteetti

Rakkokontraktuurariski saattaa kasvaa potilailla, joilla rakon kapasiteetti on pieni.

### HLA-B27

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

### Latentin BCG-infektion aktivoituminen (ml. viivästynyt diagnoosi)

Yksittäisiä tapauksia on raportoitu, joissa BCG-bakteereja pysyi elimistössä usean vuoden ajan. Tällaiset latentit BCG-infektiot saattavat aktivoitua vuosia alkuperäisen infektion jälkeen, ja ne voivat ilmetä erityisesti granulomatoottisena pneumoniittina, absesseina, infektoituneina aneurysmina tai implantin, siirteen tai ympäröivän kudoksen infektiolina.

**Potilaalle on kerrottava latenttien BCG-infektioiden myöhäisen aktivoitumisen mahdollisuudesta ja heille on annettava ohjeistus siitä, miten toimia tuntemattomasta syystä johtuvien oireiden, kuten kuumeen ja laihtumisen, ilmetessä.**

Jos latentin BCG-infektion aktivoitumista epäillään, tulee konsultoida infektioitauteihin erikoistunutta lääkäriä.

### Iäkkäät potilaat

BCG:n anto iäkkäille potilaille ei ole vasta-aiheista. Systeemisen BCG-infektion/reaktion riski on kuitenkin huomioitava ennen ensimmäistä antoa. Iäkkäiden potilaiden munuaisten tai maksan toiminta voi olla heikentynyt, mikä voi vaikuttaa tuberkuloosin lääkehoitoon vaikean systeemisen BCG-infektion/reaktion tapauksessa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava yleisiltään heikentyneiden iäkkäiden potilaiden kanssa.

### Raskaus

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

### Immuunipuutospotilaiden kanssa kontaktissa olevat potilaat

BCG-medac-hoitoa saavien potilaiden on otettava käyttöön riittävät hygieniatoimenpiteet, jos he ovat kontaktissa immuunipuutospotilaiden kanssa. *M. bovis* on vähemmän patogeeninen kuin *M. tuberculosis* eikä tartuntoja ihmisten välillä ole vielä raportoitu, mutta sitä ei voida poissulkea erityisesti immuunipuutospotilaiden kohdalla.

### Sukupuoliteitse tapahtuva tartunta

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellaan haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyysluokitus ja haittavaikutukset</b>
Infektiot	<p><u>Hyvin yleinen</u> Virtsarakon kystiitti ja tulehdusreaktiot (granulooma), oireeton granulomatoottinen prostatiitti</p> <p><u>Melko harvinainen</u> Virtsatietulehdus, orkiitti, epididymiitti, oireinen granulomatoottinen prostatiitti, vakava systeeminen BCG-reaktio/infektio, BCG-sepsis, miliaarikeuhkokuume, ihoabsessi, Reiterin oireyhtymä (konjunktiviitti, epäsymmetrinen oligoartriitti ja kystiitti)</p> <p><u>Harvinainen</u> Vaskuliitti (esim. tulehtunut aneurysma), munuaisabsessi</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Implanttien ja ympäröivän kudoksen BCG-infektio (esim. aorttagraftin infektio, sydämen defibrillaattori, lonkan tai polven artroplastia), paikallinen imusolmuketulehdus, osteomyeliitti, luuydintulehdus, peritoniitti, psoasabsessi, terskatulehdus, tuberkuloosilääkkeille resistentti orkiitti tai epididymiitti</p>
Veri ja imukudos	<p><u>Melko harvinainen</u> Sytopenia, anemia</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Kohdunkaulan lymfadeniitti</p> <p><u>Tuntematon</u> Hemofagosyyttinen oireyhtymä</p>
Immuunijärjestelmä	<p><u>Hyvin yleinen</u> Ohimenevä systeeminen BCG-reaktio (kuume <math>&lt; 38,5</math> °C, flunssankaltaiset oireet, mukaan lukien sairauden tunne, kuume, vilunväristykset, yleinen huono olo, myalgia)</p> <p><u>Hyvin harvinainen</u> Yliherkkyysoireyhtymä (esim. silmäluomien edeema, yskä)</p>
Silmät	<p><u>Hyvin harvinainen</u> Korioretiniitti, konjunktiviitti, uveitti</p>

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyysluokitus ja hättavaikutukset</b>
Verisuonisto	<u>Hyvin harvinainen</u> Verisuonifisteli
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<u>Melko harvinainen</u> Keuhkogranoalooma
Ruoansulatuseelimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Pahoinvointi <u>Yleinen</u> Ripuli <u>Hyvin harvinainen</u> Oksentelu, suolifisteli
Maksa ja sappi	<u>Melko harvinainen</u> Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudosa	<u>Melko harvinainen</u> Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>Yleinen</u> Myalgia <u>Melko harvinainen</u> Artriitti, artralgalia
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Hyvin yleinen</u> Tihentynyt virtsaamistarve ja kipu virtsatessa <u>Melko harvinainen</u> Makroskooppinen hematuria, rakkoretentio, virtsaputken ahtauma, kutistusrakko <u>Tuntematon</u> Munuaisten vajaatoiminta, pyelonefriitti, nefriitti (ml. tubulointerstitiaalinen nefriitti, interstitiaalinen nefriitti ja glomerulonefriitti)
Sukupuolielimet ja rinnat	<u>Tuntematon</u> Sukupuolielinten häiriöt (esim. emätinkipu, dyspareunia), oligospermia, atsoospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat hättät	<u>Yleinen</u> Kuume $\geq 38,5$ °C <u>Melko harvinainen</u> Hypotensio

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

Myalgiaa saattaa esiintyä yleisesti ja artriittia/artralgaliaa ja ihottumaa saattaa esiintyä melko harvoin. Useimmissa artriitti-, artralgalia- ja ihottumatapauksissa ne voidaan katsoa johtuvan potilaan yliherkkyydestä BCG:lle. Joissakin tapauksissa saattaa olla aiheellista keskeyttää BCG-medac-hoito.

#### Paikalliset hättavaikutukset

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

## Ohimenevä systeeminen BCG-reaktio

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

## Vakavat systeemiset haittavaikutukset/infektiot

BCG-infektion erottaminen BCG:n aiheuttamasta immuunireaktiosta on haastavaa, sillä oireet ovat alussa hyvin samanlaiset. Sitä vastoin ohimenevä systeeminen BCG-reaktio on hyvin yleinen haittavaikutus, joka on erotettava muista infektioista.

BCG-infektion/reaktion ensimmäisiä kliinisiä merkkejä ja oireita ovat yli 12 tuntia kestävä yli 39,5 °C:n kuume, yli 48 tuntia kestävä yli 38,5 °C:n kuume ja yleistilan heikkeneminen.

Tyypillisiä infektion merkkejä ovat miliaarikeuhkokuume, granulomatoottinen hepatiitti, poikkeavat maksakokeiden tulokset (erityisesti kohonnut alkalinen fosfataasi), elinten toimintahäiriöt (muut kuin urogenitaaliset), joissa biopsiassa todetaan ajan kuluessa granulomatoottinen tulehdus.

Jos systeemistä infektiota epäillään, tulee konsultoida infektioitauteihin erikoistunutta lääkäriä. BCG-infektio voi olla mahdollisesti kuolemaan johtava.

Systeemisen BCG-infektion oireet eivät eroa tuberkuloosin oireista. Potilasta ei siitä huolimatta tarvitse eristää, koska *M. bovis* on vähemmän patogeeninen ihmisille kuin *M. tuberculosis*.

**Latentin infektion aktivoituessa** potilailla yleisesti ilmeneviä oireita ovat kuume ja tuntemattomasta syystä johtuva laihtuminen. Useat tapausraportit osoittavat, että diagnosoiminen on haastavaa, koska oireet vaihtelevat ja lääkärit eivät epäile kausaalista suhdetta BCG-infektioon.

Oikea ja varhain tehty diagnoosi ja siitä seuraava asianmukainen hoito on tärkeää lopputuloksen kannalta erityisesti iäkkäille tai yleistilaltaan heikentyneille potilaille kuolemantapauksien välttämiseksi.

**Huomaa, että potilaalle on annettava potilaskortti, jossa käsitellään tätä aihetta (ks. myös kohta 4.4).**

Jos latentin BCG-infektion aktivoitumista epäillään, tulee konsultoida infektioitauteihin erikoistunutta lääkäriä.

Kortikosteroidien käyttö voi olla suositeltavaa muun hoidon ohella, kun potilaalla on sepsis, granulomatoottinen reaktio (keuhko tai maksa) tai muu immuunivälitteinen reaktio, kuten konjunktiviitti, artriitti tai Reiterin oireyhtymä.

Hoitosuositukset, ks. alla oleva taulukko.

<b>Oireiden, merkkien ja oireyhtymien hoito</b>	
<b>Oireet, merkit tai oireyhtymä</b>	<b>Hoito</b>
1) Alle 48 tuntia kestävä rakkoärsytysoireet	<i>Oireenmukainen hoito</i>
2) 48 tuntia tai sitä pidempään kestävä rakkoärsytysoire	Keskeytä BCG-medac-hoito ja aloita kinolonihoido. Mikäli oireet eivät ole hävinneet kokonaan kymmenessä päivässä, annostele isoniatsidia (INH)* kolmen kuukauden ajan. Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.
3) Samanaikainen virtsateiden bakteeriperäinen infektio	Keskeytä BCG-medac-hoito kunnes virtsakoe on normalisoitunut ja antibioottihoito on loppunut.
4) Muut urogenitaaliset	Keskeytä BCG-medac-hoito.



<b>Oireiden, merkkien ja oireyhtymien hoito</b>	
<b>Oireet, merkit tai oireyhtymä</b>	<b>Hoito</b>
haittavaikutukset: oireileva granulomatoottinen prostatiitti, epididymiitti ja orkiitti, virtsatien ahtauma ja munuaisabsessi	Annostele isoniatsidia (INH)* ja rifampisiinia* 3–6 kuukauden ajan vaikeusasteesta riippuen.  Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.
5) Alle 48 tuntia kestävä alle 38,5 °C kuume	Oireenmukainen hoito parasetamolilla.
6) Iho-oireet, artralgia tai artriitti tai Reiterin oireyhtymä	Keskeytä BCG-medac-hoito. Harkitse infektioautien erikoislääkärin konsultoimista. Annostele antihistamiineja tai tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Kortisonihoitoa tulee harkita, mikäli potilaalla on immuunivälitteinen reaktio. Mikäli vastetta ei saada, annostele isoniatsidia* 3 kuukauden ajan.  Mikäli tuberkuloosilääkettä joudutaan antamaan, BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava.
7) Systeeminen BCG-reaktio/infektio** ilman septisen sokin merkkejä  ** Ks. systeemisen BCG-reaktion/infektion määritelmä	BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava. Harkitse infektiolääkärin konsultointia. Anna kolmoistuberkuloosilääkitys* 6 kuukauden ajan ja pieniannoksista kortikosteroidihoitoa.
8) Systeeminen BCG-reaktio/infektio, johon liittyy septisen sokin merkkejä	BCG-medac-hoito on ehdottomasti lopetettava. Anna välittömästi kolmoistuberkuloosilääkitys* yhdistettynä suureen annokseen nopeavaikutteista kortikosteroidia.  Kysy infektiolääkärin mielipidettä.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantti, ATC-koodi: L03AX03

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

#### Vaikutusmekanismi

BCG-medac stimuloi immuunijärjestelmää ja sillä on antituumorivaikutus.

Tutkimukset osoittavat, että yhden mekanismin sijasta BCG vaikuttaa immuunijärjestelmään ei-spesifisesti vaikuttamalla monin tavoin immuunijärjestelmän soluihin. BCG vaikuttaa stimuloivasti pernaan, lisää makrofagien toimintaa pernassa ja aktivoi luonnollisia tappajasoluja. BCG-instillaatio stimuloi granulosityttien, monosyyttien/makrofaagien ja T-lymfosyyttien lisääntymistä, mikä on osoitus immuunijärjestelmän paikallisesta aktivoitumisesta. Myös sytokiinit IL1, IL2, IL6 ja TNF- $\alpha$  lisääntyvät.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Mutageenisuus-, karsinogeenisyys- ja lisääntymistutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Jauhe: polygeliini, vedetön glukoosi ja polysorbaatti 80.

Liutin: natriumkloridi ja injektioihin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

BCG-medac on yhteensopimaton hypotonisten ja hypertonisten liuosten kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

2 tai 3 vuotta kun elävien bakteerien määrä vapauttamishetkellä on suurempi kuin  $5 \times 10^8$  cfu/lääkepullo. Missään tapauksessa ei kuitenkaan yli 4 vuotta bakteerien keräämisestä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen tuote tulee käyttää välittömästi.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoiko (pakkauskoiko)**

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

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

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

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

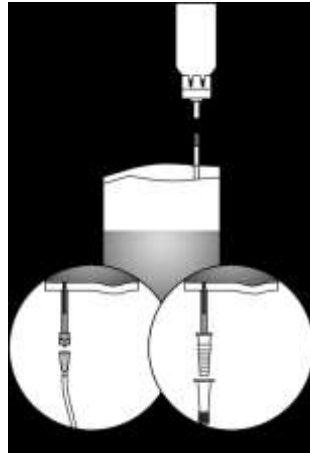
##### Käyttö- ja käsittelyohjeet

Katetri täytyy asettaa huolellisesti jotta vältetään epiteelivaurioilta, jotka saattavat johtaa vakavaan systeemiseen BCG-reaktioon/-infektioon. Liukastusaineen käyttö on suositeltavaa katetroinnin aiheuttamien vaurioiden riskin minimoimiseksi ja toimenpiteen potilaalle aiheuttaman epämukavuuden vähentämiseksi. Naiset saattavat tarvita vähemmän liukastusainetta kuin miehet. Virtsarakon tyhjennys katetroinnin jälkeen vähentää jäljelle jäävän liukastusaineen määrää ennen BCG:n antamista.

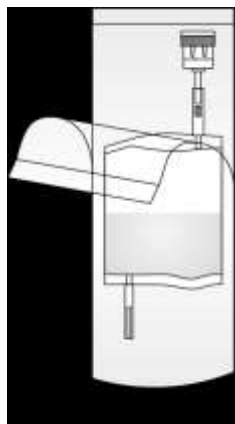
Ennen käyttöä valmiste sekoitetaan aseptisissä olosuhteissa steriiliin 9 mg/ml:n (0,9 %) fysiologiseen keittosuolaliuokseen (ks. alla). Sekoita suspensio uudelleen ennen käyttöä pyörittämällä kevyesti. Vältä ihokosketusta BCG-medac-valmisteeseen. On suositeltavaa käyttää käsineitä.

Näkyvät makroskooppiset partikkelit eivät vaikuta lääkevalmisteen tehoon ja turvallisuuteen.

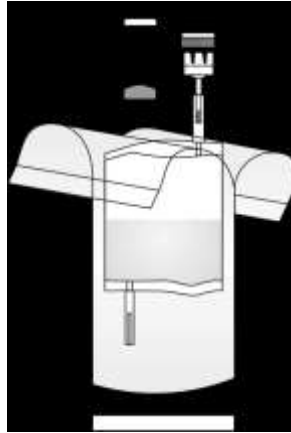
Seuraavat käsittelyohjeet koskevat järjestelmää, jossa on kartiomainen tai Luer-Lock-adapteri.



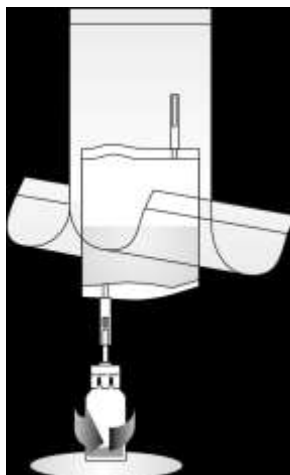
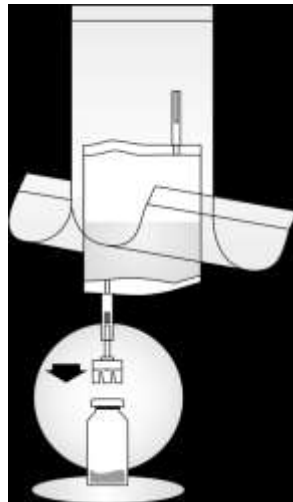
1. Avaa suojapussi repäisemällä, mutta älä poista sitä kokonaan! Se suojaa instillaatiolaitteen kärkeä saastumiselta loppuun asti.



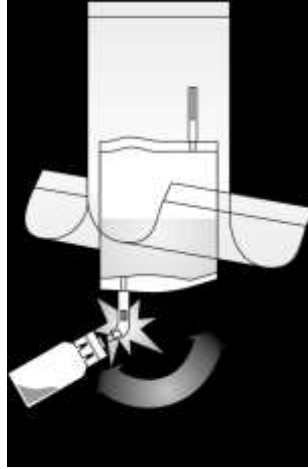
2. Poista suojakorkit lääkepullostä ja instillaatiolaitteesta. Ota esille jätepussi.



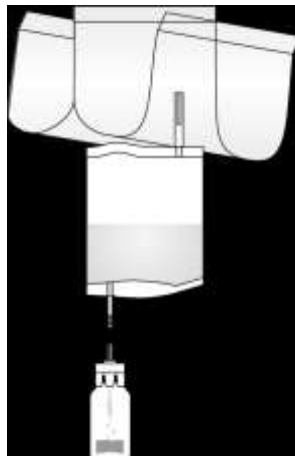
3. Aseta BCG-medac- lääkepullo kovalle alustalle (esim. pöydälle) ja paina instillaatiolaitteen adapteri pystysuunnassa ja tasaisesti BCG-medac- lääkepulloon. Käännä lääkepullo 2 kertaa kokonaan, samaan suuntaan.



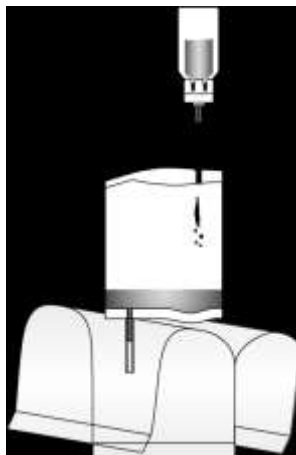
4. Murra adapterin letkun sulkumekanismi vääntämällä toistuvasti puolelta toiselle. Tämä avaa yhteyden. Pidä kiinni letkusta – älä lääkepullosta – tämän toimenpiteen aikana!



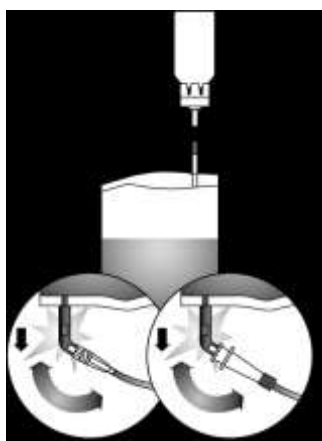
5. Pumpkaa neste lääkepulloon, mutta älä täytä lääkepulloa kokonaan. Jos neste ei kulje, käännä lääkepulloa uudestaan 2 kertaa kokonaan, samaan suuntaan varmistaaksesi, että väliseinä on kokonaan puhkaistu. Toista tämä vaihe, kunnes neste kulkee.



6. Käännä koko laite ylösalaisin; pumpppaa instillaatiolaitteesta ilmaa yläpuolella olevaan lääkepulloon ja vedä valmis BCG-medac instillaatiolaitteeseen. Älä poista lääkepulloa.



7. Pidä instillaatiolaite pystyasennossa. Poista suojapussi kokonaan. Yhdistä katetri instillaatiolaitteeseen. Murra letkuosion sulkumekanismi vääntämällä puolelta toiselle ja annostele BCG-medac-suspensio potilaan rakkoon. Instilloimisen päätyttyä vapauta katetri puristamalla ilmaa sen läpi. Pidä instillaatiolaite puristettuna ja laita se katetrin kanssa jätepussiin.



Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.





**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

16706

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.06.2020

**11. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.