

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

OncoTICE, jauhe suspensiota varten, virtsarakkoon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos kylmäkuivattua OncoTICE-valmistetta sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU:ta (colony forming units) heikennettyä Mycobacterium bovis -kantaa, joka on valmistettu Bacillus Calmette-Guérin (BCG) viljelmästä. Keittosuolaliuoksen (50 ml) lisäämisen jälkeen suspensio sisältää $0,4-1,6 \times 10^7$ CFU/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe suspensiota varten, virtsarakkoon.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen ”kakku” tai jauhe värittömässä 1 ml:n lasisessa injektiopullossa, jossa harmaa kumisulkija.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

OncoTICEa käytetään virtsarakon litteän uroteelin karsinooma in situ (CIS) hoitona ja adjuvanttihoitona transuretraalisen resektion (TUR) jälkeen primaarin tai uusiutuvan virtsarakon pinnallisen papillaarisen uroteelisyövän vaiheissa T_A (aste 2 tai 3) tai T₁ (aste 1, 2 tai 3). OncoTICEa suositellaan käytettäväksi vaiheen T_A astetta 1 olevissa papillaarisissa kasvaimissa vain jos kasvaimella katsotaan olevan suuri uusiutumiseriski.

4.2 Annostus ja antotapa

OncoTICE-suspension valmistus, ks. kohta 6.6.

Annostus

Yhden OncoTICE-injektiopullon käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu sisältö instillaatiokertaa kohti annostellaan virtsarakkoon.

Hoidon aloitusvaihe

OncoTICEa instilloidaan (= annostellaan virtsarakon sisäisenä tiputuksena) kerran viikossa ensimmäisten kuuden (6) viikon ajan.

Käytettäessä adjuvanttihoitona TUR:n jälkeen virtsarakon pinnallisessa uroteelisyövässä (ks. ”Käyttöaiheet”) OncoTICE-hoito tulee aloittaa 10 - 15 päivän kuluttua TUR:n suorittamisesta. Hoitoa ei tule aloittaa ennen kuin TUR:n aiheuttamat limakalvovauriot ovat parantuneet.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoito on aiheellinen kaikille potilaille ja se koostuu OncoTICE:n kerran viikossa tapahtuvasta rakonsisäisestä tiputusannostelusta kolmen (3) peräkkäisen viikon ajan hoidon kolmannen (3), kuudennen (6) ja kahdennentoista (12) kuukauden aikana hoidon aloituksesta.

Tarve kuuden (6) kuukauden välein annettavalle ylläpito-annokselle ensimmäisen hoitovuoden jälkeen tulee arvioida kasvainluokituksen ja kliinisen vasteen perusteella.

Antotapa

Vie katetri virtsaputken kautta virtsarakkoon ja tyhjennä rakko täysin.

50 ml OncoTICE-suspensiota annetaan tiputuksena katetrin kautta rakkoon painovoiman seurauksena syntyvän virtauksen avulla. Poista katetri OncoTICE-suspension instillaation jälkeen.

Instilloidun OncoTICE-suspension on oltava rakossa kaksi tuntia. Tänä aikana on huolehdittava siitä, että instilloitu OncoTICE-suspensio on riittävässä kosketuksessa rakon koko limakalvoon. Siksi potilas ei saa olla immobilisoituna, tai vuodepotilasta on käännettävä ympäri selältä mahalleen ja päivittäin 15 minuutin välein. Kun OncoTICE-suspensio on ollut rakossa kaksi tuntia, potilaan tulee tyhjentää instilloitu suspensio rakostaan istuma-asennossa.

Rakon tyhjentäminen tulee hoitoa seuraavien 6 tunnin ajan tehdä istuma-asennossa. Tänä aikana tulee rakon tyhjentämisen yhteydessä lisätä WC-altaaseen virtsan joukkoon kaksi kupillista valkaisevaa yleispuhdistusainetta ja jättää aine vaikuttamaan 15 minuutiksi ennen WC:n huuhtelua.

Huom:

Potilas ei saa nauttia nesteitä neljään tuntiin ennen tiputusta, eikä ennen kuin hänellä on lupa rakon tyhjentämiseen (2 tuntia tiputuksen jälkeen).

4.3 Vasta-aiheet

- Virtsatieinfektiot. Näissä tapauksissa OncoTICE-hoito tulee keskeyttää kunnes virtsan bakteeriviljely on negatiivinen ja antibioottihoito ja/tai virtsan antiseptihoito on lopetettu.
- Huomattava verivirtsaisuus. Näissä tapauksissa OncoTICE-hoito tulee lopettaa tai sitä tulee siirtää kunnes verivirtsaisuus on hoidettu tai se on loppunut.
- Kliininen näyttö aktiivisesta tuberkuloosista. Tuberkuliinikoepositiivisten yksilöiden kyseessä ollessa tulee aktiivisen tuberkuloosin mahdollisuus sulkea pois ennen OncoTICE-hoidon aloittamista.
- Tuberkuloosilääkkeiden kuten streptomysiinin, para-aminosalisyylihapon (PAS), isoniatsidin (INH), rifampisiinin ja etambutolin käyttö.
- Heikentynyt immuunivaste riippumatta siitä, onko se synnynnäistä vai sairauden, lääkityksen tai muun hoidon aiheuttamaa.
- Positiivinen HIV-serologia.
- Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Ennen ensimmäistä OncoTICE-instillaatiota tulisi tehdä tuberkuliinikoe. Jos tämä koe on positiivinen, on rakonsisäinen OncoTICE-tiputus kontraindisoitu vain, jos on supplementaarista lääketieteellistä näyttöä aktiivisesta tuberkuliini-infektiosta.
- Traumaattisen katroinnin aiheuttama tai muu virtsaputken tai -rakon limakalvovaurio voi edistää systeemistä BCG-infektiota. On suositeltavaa, että näillä potilailla OncoTICE:n antamista lykätään, kunnes limakalvovauriot ovat parantuneet.
- On suositeltavaa, että potilaalle, jolla tiedetään olevan HIV-infektion riski, tehdään asianmukainen HIV-testaus ennen hoidon aloittamista.
- Potilaita tulee seurata jokaisen rakonsisäisen hoidon jälkeen mahdollisten systeemisen BCG-infektion ja toksisuusmerkkien havaitsemiseksi.
- OncoTICEa ei saa antaa laskimoon, ihon alle eikä lihakseen.
- Partnerin suojaamiseksi potilaalle tulee suositella sukupuoliyhteydestä pidättäytymistä viikon ajan OncoTICE-tiputuksen jälkeen, tai kondomin käyttöä.
- OncoTICE:n käyttö saattaa herkistää potilaan tuberkuliinille aiheuttaen positiivisen tuloksen tuberkuliinikokeessa.
- OncoTICE-suspension valmistus ja annostelu on tehtävä aseptisissä oloissa.
- OncoTICE-suspension läikkyminen saattaa aiheuttaa Tice BCG -kontaminoitumisen. Läikkynyt OncoTICE-suspensio tulee puhdistaa peittämällä läikkynyt neste tuberkuloosibakteereja tappavaan desinfiointiaineeseen kastetulla paperipyyhkeellä vähintään 10 minuutiksi. Kaikki jätteet ja tarvikkeet tulee hävittää biologisen riskimateriaalin tavoin.
- Tahaton altistuminen OncoTICElle voi tapahtua itsensä pistämisen, avonaisen haavan ihokosketuksen tai OncoTICE-suspension inhaloinnin tai nielemisen yhteydessä. OncoTICElle altistumisen ei pitäisi aiheuttaa merkittäviä terveydellisiä haittoja terveille yksilöille. Vahingossa

tapahtuneen itsensä pistämisen yhteydessä, mukaan lukien piston epäily, on kuitenkin suositeltavaa tehdä tuberkuliinikoe heti vahingon tapahduttua sekä 6 viikon kuluttua ihotestituloksen mahdollisen muutoksen havainnoimiseksi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

OncoTICE on herkkä useimmille antibiooteille ja erityisesti yleisimmin käytetyille tuberkuloosilääkkeille kuten streptomysiini, para-aminosalisyylihappo (PAS), isoniatsidi (INH), rifampisiini ja etambutoli. Tämän vuoksi samanaikainen antibioottihoito saattaa vaikuttaa OncoTICE:n antituumoriaktiivisuuteen. Jos potilasta hoidetaan antibiootilla, on suositeltavaa lykätä rakonsisäistä instillaatiota antibioottihoiton loppuun (ks. myös kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Immunosuppressantit ja/tai luuydindepresantit ja/tai sädetys saattavat häiritä immuunivasteen kehittymistä ja vaikuttaen siten antituumoritehoon eikä näitä siksi tulisi käyttää yhdessä OncoTICE:n kanssa.

4.6 Helelmällisyys, raskaus ja imetys

OncoTICE-instillaatio rakkokarsinooman hoidossa on kontraindisoitu raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

OncoTICE:n farmakodynaamisen profiilin perusteella voidaan olettaa, että sillä ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

OncoTICE-rakkotiputuksen haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Toksisuus ja haittavaikutukset näyttävät liittyvän suoraan eri kerroilla annetun BCG:n kumulatiiviseen CFU-määrään. Noin 90 %:lla potilaista ilmenee paikallista virtsarakon ärsytystä.

Tihentyntä virtsaamistarvetta (pollakiuria) ja virtsaamiskipuja (dysuria) raportoidaan usein. Rakkotulehdus ja tyypilliset tulehdukselliset reaktiot (granuloomat), joita esiintyy virtsarakon limakalvolla BCG-instillaation jälkeen, ja jotka aiheuttavat edellä mainittuja oireita, saattavat olla oleellisia BCG:n antituumorivaikutuksen kannalta. Useimmissa tapauksissa oireet häviävät parissa päivässä tiputuksen jälkeen eikä rakkotulehdus vaadi hoitoa. BCG-ylläpito-hoidon aikana kystiitin oireet voivat olla voimakkaampia ja pitkäaikaisempia. Näissä tapauksissa, oireiden ollessa vaikeita voidaan antaa isoniatsidia (300 mg päivässä) ja analgeetteja kunnes oireet häviävät.

Muita yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ovat huonovointisuus, lievä tai kohtalainen kuume ja/tai influenssan kaltaiset oireet (kuume, jäykkyys, huonovointisuus ja lihaskipu), joita saattaa esiintyä yhdessä paikallisten toksisten ärsytysreaktioiden kanssa. Nämä systeemiset tapahtumat viittaavat usein yliherkkyysoireisiin ja ne voidaan hoitaa antamalla oireenmukaista hoitoa.

Nämä oireet ilmaantuvat yleensä 4 tunnin kuluttua instillaatiosta ja kestävät 24 - 48 tuntia. Yli 39 °C:n kuume laskee yleensä 24 - 48 tunnin kuluessa antipyreetin (mieluiten parasetamolin) ja nesteiden annolla. Usein ei kuitenkaan ole mahdollista erottaa näitä komplisoitumattomia kuumereaktioita varhaisesta systeemisestä BCG-infektiosta ja tuberkuloosilääkitys voi olla aiheellinen.

Yli 39 °C:n kuumetta, joka ei antipyreetin käytöstä huolimatta häviä 12 tunnin kuluessa, tulee pitää systeemisenä BCG-infektiona. Tämä tulee vielä varmistaa kliinisellä diagnoosilla ja hoitaa asianmukaisesti.

Taulukko 1. Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|-----------------|---|---|
| Infektiot | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Virtsatietulehdus |
| | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Laajalle levinnyt BCG-infektio, tuberkuloottiset infektiot ¹ |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Nielutulehdus (faryngiitti), kivistulehdus, Reiterin |

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|--|---|---|
| | | syndrooma, Lupus vulgaris |
| | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) | Sepsis ⁵ , infektoitunut aneurysma ³ |
| Veri ja imukudos | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Anemia |
| | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Pansytopenia, trombositopenia |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Lymfadenopatia |
| Immuunijärjestelmä | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) | Yliherkkyys ³ |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Anoreksia |
| Psyykkiset häiriöt | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Sekavuus |
| Hermosto | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Huimaus/pyöritys, dysestesia ³ , hyperestesia ³ , parestesia, uneliaisuus, päänsärky, hypertonia, hermosärky ³ |
| Silmät | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Sidekalvontulehdus |
| | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) | Infektiivinen endoftalmiitti |
| Kuulo ja tasapainoelin | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Huimaus ³ |
| Verisuonisto | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Hypotensio |
| | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) | Vaskuliitti ^{3,4} |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Pneumoniitti |
| | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Yskä |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Keuhkoputken tulehdus, hengenahdistus, nuha |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Dyspepsia ³ , ilmavaivat ³ |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudos | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Ihottumat, iho-oireiden puhkeaminen ja eksanteemat (muualla luokittelematon) ¹ |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Alopesia, liikkahikoilu |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Nivelsärky, niveltulehdus, lihaskivut |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Selkäkipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Kystiitti, kipu virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve, |

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|---|---|--|
| | | verivirtsaisuus |
| | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Virtsainkontinenssi, kiireellinen virtsaamistarve, poikkeamat virtsakokeen tuloksissa |
| | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Virtsarakon konstriktio, pyuria, virtsaumpi, virtsanjohtimen obstruktio |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Akuutti munuaisten vajaatoiminta |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Lisäkivestulehdus |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Terskan ja esinahan tulehdus, eturauhastulehdus, ulkosynnyttimien ja emättimen vaivat/epämukavuus ³ |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Influenssan kaltaiset oireet, kuume, huonovointisuus, väsymys |
| | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Jäykkyys |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Rinnanalueen kipu, perifeerinen turvotus, granulooma ² |
| Tutkimukset | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Maksaentsyymien kohoaminen |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Prostataspesifisen antigeenin kohoaminen, painonlasku |

¹ Pääluokan mukainen termi

² Granulooma NOS on havaittu eri elimissä kuten aortassa, virtsarakossa, lisäkiveksissä, ruoansulatuskanavassa, munuaisissa, maksassa, keuhkoissa, imusolmukkeissa, vatsakalvolla, eturauhasessa.

³ Ainoastaan yksittäisiä tapauksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

⁴ Vaskuliittina ilmenevää BCG-infektiota, johon liittyy keskushermostovaikutuksia, on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Systeeminen BCG-infektio voi olla seurauksena traumaattisesta katetroinnista, rakon perforaatiosta tai liian varhain suoritetusta BCG-instillaatiosta virtsarakon pinnallisen syövän vuoksi tehdyn laaja-alaisen TUR:n jälkeen. Nämä systeemiset infektiot voivat ensin ilmetä pneumoniittina, hepatiittina, sytopeniana, infektoituneena aneurysmana, vaskuliittina, infektiivisena endoftalmiittina ja/tai sepsiksenä. Oireet lisääntyvät usein vähitellen kuume- ja huonovointisuusvaiheen jälkeen. Potilaat, joilla on OncoTICE-hoidosta aiheutuneita systeemisen BCG-infektion oireita on hoidettava asianmukaisesti tuberkuloosilääkityksellä tuberkuloosi-infektioiden hoitokäytäntöjen mukaisesti. Näissä tapauksissa Tice BCG -hoidon jatkaminen on kontraindisoitu.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus on kyseessä silloin kun kerralla annostellaan enemmän kuin yksi injektiopullo OncoTICEa. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava huolellisesti systeemisen BCG-infektion merkkien varalta ja hoidettava tarvittaessa tuberkuloosilääkityksellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX03

OncoTICE on immunostimulantti. Sillä on antituumorivaikutusta, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Tutkimustiedon perusteella on oletettavaa, että se aiheuttaa aktiivisen epäspesifisen immuunivasteen. BCG herättää paikallisen inflammatorisen vasteen, johon on osallisena useanlaisia immuunivasteesta vastaavia soluja kuten makrofaageja, luonnollisia tappajasoluja ja T-soluja.

5.2 Farmakokinetiikka

Tice BCG:n tiedetään sitoutuvan spesifisesti virtsarakon seinämän fibronektiiniin. Kuitenkin suuri osa OncoTICE-annoksesta poistuu virtsan mukana ensimmäisellä virtsaamiskerralla kahden tunnin kuluttua tiputuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä tuloksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
asparagiinimonohydraatti
sitruunahappomonohydraatti (E330)
dikaliumvetyfosfaatti
magnesiumsulfaattiheptahydraatti
rauta-ammoniumsitraatti
glyseriini (E422)
ammoniumhydroksidi (E527)
sinkkiformaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

OncoTICE on yhteensopimaton hypotonisten ja hypertonisten liuosten kanssa. OncoTICE tulisi sekoittaa ainoastaan fysiologiseen keittosuolaliuokseen kuten kuvattu kohdassa 6.6. Muita tutkimuksia yhteensopimattomuuksien selvittämiseksi ei ole tehty.

6.3 Kesto aika

OncoTICE:n kesto aika on 1 vuosi olettaen, että se on säilytetty kohdassa "Säilytys" kuvattujen ohjeiden mukaisesti. Pakkaukseen ja injektiopullon etikettiin on merkitty käytettävä ennen -päiväys, johon saakka valmistetta voidaan käyttää.

Valmisteeseen ei ole lisätty säilöntäainetta.

Käyttövalmiiksi saatun valmisteen käyttöaika on 2 tuntia säilytettäessä valmiste +2 °C - 8 °C:ssa valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta tuote tulisi käyttää välittömästi käyttövalmiuteen saattamisen jälkeen, jollei valmisteen avaamisen, käyttövalmiiksi saattamisen ja laimennoksen aikana

voida estää mikrobiologisen kontaminaation mahdollisuutta. Jollei tuotetta käytetä välittömästi vastuu käyttöajasta ja olosuhteista on valmisteen käyttäjällä.

6.4 Säilytys

Säilytä kylmäkuivattua OncoTICEa sisältävät injektiopullot jääkaapissa (+2 °C - 8 °C) valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

OncoTICE on pakattu lasisiin (tyyppi I) sinetöityihin injektiopulloihin.

OncoTICE on saatavilla 1 ja 3 injektiopullon pakkauksissa, joista jokainen sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU Tice BCG:tä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

OncoTICE sisältää eläviä, heikennettyjä mykobakteereita. Tarttumisvaaran vuoksi valmiste tulee valmistaa, sitä tulee käsitellä ja se tulee hävittää biologisen riskimateriaalin tavoin (ks. kohta 4.4). Siirrettäessä OncoTICE injektiopullosta antovälineisiin on harkittava neulattomien lääkevalmisteen siirtoon tarkoitettujen suljettujen järjestelmien käyttöä.

Seuraavat toimenpiteet on tehtävä aseptisissä olosuhteissa:

Käyttöönvalmistus:

Lisää 1 ml steriiliä fysiologista keittosuolaliuosta steriilillä ruiskulla yhden OncoTICE-injektiopullon sisältöön. Varmista, että neula on läpäissyt injektiopullon kumitulpan keskeltä. Odota muutaman minuutin ajan.

Pyörittele sitten injektiopulloa varovasti, jotta muodostuu homogeeninen suspensio. (Varoitus: Vältä voimakasta sekoitusta).

Tiputusliuoksen valmistus:

Laimenna valmis suspensio steriiliin fysiologiseen keittosuolaliuokseen niin, että saat tilavuudeksi 49 ml. Huuhtelee tyhjä injektiopullo 1 ml:lla steriiliä fysiologista keittosuolaliuosta. Lisää huuhteluliuos käyttövalmiiseen suspensioon, jolloin lopulliseksi tilavuudeksi saadaan 50 ml.

Sekoita suspensio huolellisesti. Suspensio on nyt käyttövalmis ja se sisältää $2-8 \times 10^8$ CFU-yksikköä Tice BCG:tä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2019