

KISA ÜRÜN BİLGİSİ ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI** Steril CALGEVAX-BCG 11.25 mg intravezikal enfeksiyon için iyofilize toz içeren ampul (immünoterapi için BCG) **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM** CALGEVAX-BCG iyofilize (dondurularak kurutulmuş) bir preparasyondur; Bacillus Calmette-Guérin (BCG) kültüründen elde edilmiş canlı bakteriler içermekte olup mesane kanseri immünoterapisi için geliştirilmiştir. Stabilizatör %8 Sodyum L-glutamattır. Ürün koruyucu maddeler içermez. Her bir ampul: Etkin madde: *Mycobacterium bovis* BCG 11.25 mg (37.5 mg yarı kuru bakteri kütesi) 1.0 - 3.0 x 108 canlı birimler Yardımcı maddeler(ler): %8 Sodyum glutamat 40 mg (stabilizatör olarak) içerir. Her bir ampul 4.91 mg (0.21 mmol) sodyum içerir. **FARMASÖTİK FORM** Intravezikal kullanıma yönelik instilasyon süspansiyonu hazırlamak için iyofilize toz. CALGEVAX-BCG kuru beyaz küttedir; 1 ml steril salin (serum fizyolojik) içerisinde süspansiyon haline getirildikten sonra homojen bir süspansiyon elde edilir. **KLİNİK ÖZELLİKLER** **Terapötik endikasyonlar** Intravezikal uygulama su durumlarında yapılır: • Transüretral rezeksiyon sonrasında yüzeysel tümörlerin nüksmesine karşı koruma • Mesanenin in situ karsinomunun tedavisi **Pozoloji/uygulama şekli, sıklığı ve süresi:** Biyopsi, transüretral rezeksiyon veya travmatik kateterizasyon sonrasında, CALGEVAX-BCG'yi uygulamadan önce, en az on dört gün geçmesi gerekmektedir. Standart tedavi programı mesane içine uygulamada 6 hafta boyunca haftada birdir (indüksiyon tedavisi). Ana tedavi ise her vaka için ayrı ayrı belirlenir. Kullanılabilecek programlar: En az 6-12 ay boyunca aylık instilasyon veya 3., 6., 12., 18., 24., 30., ve 36. aylarda üç haftalık instilasyonlar (ilk instilasyon tarihinin itibaren belirlenir). **Uygulama şekli:** CALGEVAX-BCG uygulaması, aseptik teknik kullanılarak ve antikanser ilaç uygulama konusunda tecrübe sahibi bir ürolog tarafından gerçekleştirilmelidir. Intravezikal doz dört ampul CALGEVAX-BCG'den oluşur. 1 ml steril salin enjektöre çekilir, 4 ampul CALGEVAX-BCG'nin her bir ampülüne 1 ml steril salin ekleyerek süspansiyon yapılır. Ampul hafifçe çalkalanır. Iyice karıştırıldıktan emnak olmak için karışım üç kere enjektöre çekilip tekrar ampul içine verilir. Bu şekilde karıştırma mikobakterinin kümelmesini minimize eder. Dört ampülün içeriği 50 ml enjektöre alınır. Enjektöre ilave steril salin alınarak toplam hacmin 50 ml olması sağlanır. Süspansiyon haline getirilmiş CALGEVAX-BCG hemen kullanılmalı ve ışıkta korunmalıdır. CALGEVAX-BCG'nin işiçe maruz kalmasını engellemek için önlemler alınmalıdır. CALGEVAX-BCG süspansiyonu, boş mesane içine üretral kateter yardımıyla yavaşça enjekte edilir. Ürün iki saat boyunca mesane içine bekletilir. CALGEVAX-BCG'nin mesane içine bekletildiği ilk saat içerisinde, mesane yüzeyinin ürüne maruz kalma seviyesini arttırmak amacıyla hasta, her 15 dakikada bir pozisyon değiştirmek suretiyle, şu dört pozisyondan birinde bulunur: yarı-sola dönmüş pozisyonu, yarı sağa dönmüş pozisyonu, sol taraf pozisyonu, sağ taraf pozisyonu. 2 saatin sonunda hastanın oturarak idrar yapması ile üretral tahliye edilir. İdrar yapılan tuvalete sifon çekilmeden önce 2 fincan çamaşır suyu (%5 hipoklorit solüsyonu) dökülmelidir. Sifon çekildikten sonra idrar ve çamaşır suyu tuvalete 15 dakika bekletilmelidir. Kullanılmayan süspansiyon bulacı maddelerin imhasına yönelik kurallara göre imha edilmelidir. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda CALGEVAX-BCG kullanımı önerilmemektedir. CALGEVAX-BCG'nin çocuklarda etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir. Mesane kanserli çocuklarda CALGEVAX-BCG uygulamasından kaçınılmalıdır. İndüksiyon ve idame tedavisi süresince önerilen tedavi çizelgesi geriatrik popülasyonda da uygulanır. **Kontrendikasyonlar:** CALGEVAX-BCG aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır: • Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen hipersensitivite varlığında • Doğuştan immün yetmezliği olanlarda veya eşzamanlı hastalık veya kanser tedavisi kaynaklı olarak sonradan kazanılmış immün yetmezliği olanlarda immünsupresif tedavi alan hastalarda • HIV pozitif hastalarda • Ateşli hastalık varlığında • Üriner sistem enfeksiyonlarında veya makroskobik hematürüde veya antibiyotik tedavisi esnasında • Aktif tüberkülozda yalnızca aktif tüberküloz enfeksiyonunun Mantoux testi ile pozitifliği gösterilmemiş halinde • Transüretral rezeksiyon, mesanenin travmatik kateterizasyonu veya biyopsi sonrasındaki 14 gün içinde • Sistemik BCG enfeksiyonu (örneğin, aşağıdaki semptomlardan birinin işaret ettiği sistemik granülomatöz: 12 saatten fazla süren ateş $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ veya 48 saatten fazla süren ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, pnömoni, hepatit, biyopside granülomatöz enflamasyon tespit edilmiş, genitouriner yol hariçinde, organik fonksiyon bozukluğu veya klasik sepsis semptomları) • Daha önceki sistemik BCG enfeksiyonu kanıtlanı • Antitüberküloz tedavi alanlarda • Gebelik ve laktasyonda **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** • Sadece intravezikal kullanım içindir. Subkütan, intradermal, intravenöz veya oral kullanılmaz. • Kanserli veya tüberkülozün önlenmesinde kullanılan bir aşı değildir. İlk instilasyon öncesi, hastaya PPD Tüberkülin testi uygulanması önerilir. Testin pozitif olması ve bunun yanında aktif tüberküloz destekleyen ikinci bir tıbbi kanıt varlığında, CALGEVAX-BCG uygulaması kontrendikedir. İnstilasyondan önceki 4 saatlik zaman periyodunda ve mesanenin ilaç tahliye edilene kadar hastaların sıvı alması gereklidir. Tedaviden sonra ise hastalara bol sıvı almaları önerilmelidir. CALGEVAX-BCG'nin intravezikal uygulanması hematüriyi, dizüriye bağlı lokal inflamatuvar yanıtı; sık idrara çıkamayı ve 1-2 gün süresince "grip benzeri" sendromları tetikleyebilir. Bu reaksiyonlar bir bakıma ürünün istenilen tepkiyi sağladığından bir kanıt olarak yorumlanabilir. Yine de, hastaların ciddi yan etkiler açısından, her instilasyon sonrası, yakından takip edilmesi gerekmektedir. Mesane kapasitesinin küçük olması durumunda mesane kontraktürü ve ciddi lokal reaksiyon risklerinde artış riski olup CALGEVAX-BCG tedavisinin kullanımına karar verirken bu durum dikkate alınmalıdır. Her bir intravezikal tedavi sonrası toksisite işaretleri ve sistemik BCG enfeksiyonunun semptomları açısından hastalar izlenmelidir. 48 saatten uzun süren "grip benzeri" semptomların eşlik ettiği 39°C üzerindeki ateş nöbetlerinin işaret ettiği sistemik BCG enfeksiyonu, tekrar eden instilasyonlarla şiddetli giderek artan sistemik belirtilerin meydana gelmesi ya da karaciğer fonksiyon testlerinde sürekli anormallerin olması halinde tedavinin derhal durdurulup enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılması ve hastanın antitüberküloz tedavisi alması gerekmektedir. Ektopik BCG enfeksiyonu oldukça az olmasına rağmen görülebilmektedir. Arteriyel anevrizmal veya protezli hastalarda gelişebilecek ektopik BCG enfeksiyonu riskine karşı BCG tedavisinin yararları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Risk faktörü olan bireylerde tedaviden önce, HIV enfeksiyonu açısından değerlendirme tarama yapılmalıdır. Gelecekte zorunlu immünsupresif tedavi gerekebilecek durumu olanlarda (örneğin; organ nakli bekleyenler, myastenia gravis hastaları) CALGEVAX-BCG tedavisi planlanırken yarar-risk oranı dikkatlice değerlendirilmelidir. CALGEVAX-BCG'nin canlı mikobakteri içeriğinden dolayı, hastaların idrarı canlı bakteriler içerebilir. Hastalara, ailesinin enfeksiyondan korunması için uygun enfeksiyon kontrol prosedürleriyle ilgili önerilerde bulunulmalıdır. Ayrıca hastanın partnerini koruması için de, hastaya CALGEVAX-BCG instilasyonu sonrası bir hafta boyunca cinsel ilişkiye girmemesi ya da kondom kullanılması önerilmelidir. CALGEVAX-BCG kullanımı, hastayı tüberküline karşı duyarlılaştırarak pozitif PPD reaksiyonuna yol açabilir. CALGEVAX-BCG tedavisi sırasında, üriner sistemde bakteriyel enfeksiyon oluşması durumunda, bakteriyel enfeksiyon tamamen sonra erene kadar tedavinin 2 nedenden ötürü durdurulması önerilir: • Bakteriyel enfeksiyon varlığı ile BCG'nin indüklediği sistit, genitouriner sistemde daha ciddi yan etkilere yol açabilir • BCG basılı belirli antibiyotiklere karşı duyarlıdır, antimikrobiyal uygulamaları CALGEVAX-BCG'nin etkinliğinde azalmaya yol açabilir. Bazı erkek genitouriner sistem enfeksiyonları(orsit/epididimit) orsjektomi gerektirebilir. CALGEVAX-BCG, canlı atenüe mikroorganizmalar içermektedir ve enfeksiyöz madde olarak kabul edilmelidir. Ürün aseptik teknikte hazırlanmaktadır. İmmünsupresan bireylerin CALGEVAX-BCG kullanılarak çalışmalarına izin verilmemelidir. CALGEVAX-BCG parenteral ilaçların hazırlanması için kullanılmamalıdır. Daha önce immünsupres bireylerde nazokörsiyon enfeksiyonları rapor edildiğinden, tutulmalıdır. Kaza ile CALGEVAX-BCG maruziyeti; kişinin kendini inoküle etmesiyle, açık yara üzerinden dermal maruziyet, CALGEVAX-BCG süspansiyonunun inhalasyonu ya da yutulması ile gerçekleşebilir. CALGEVAX-BCG maruziyeti, sağlıklı bireylerde önemli advers sağlık sorunlarına neden olmamalıdır. Fakat kişinin kendisi kaza ile inoküle etmesi durumunda, kaza anında ve kaza sonrasında PPD Tüberkülin testi yapılarak değişimin saptanması önerilir. CALGEVAX-BCG'nin dökülmesi BCG kontaminasyonu ile sonuçlanabilir. Dökülen süspansiyon, %70 etil alkol çözeltisi ile temizlenmelidir. Kullanılmayan CALGEVAX-BCG, iğneler, enjektörler ve kateterler gibi tüm atık maddeler biyolojik tehlike arz eden maddeler gibi atılmalıdır. Travma oluşumunu önlemek için mesane kateterizasyonunu dikkatlice yapılması gerekmektedir. Tedaviyi uygulayan uzmanın kateterizasyonun travmatik olduğunu değerlendirmesi halinde (örneğin kanama), ürünün kullanımı en az 14 gün ertelenmelidir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder,yani esasında "sodyum içermez". **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** CALGEVAX-BCG uygulaması, tüberküline karşı hassasiyetin artmasına neden olabilir. İleriye yapılacak tüberkülin testlerinde cildin tüberküline gösterdiği reaksiyonların algılanması komplike hale geleceğinden, immünoterapiye başlamadan önce hastanın tüberkülin reaksiyonunun test edilmesi tavsiye edilmektedir. **Antibakteriyel ilaçlar** Hastada görülen enfeksiyonlar için uygulanan antimikrobiyal tedavi CALGEVAX-BCG'nin antitümör etkinliğini etkileyebilir. Bu nedenle, antimikrobiyal tedavi gören hastalar, CALGEVAX-BCG'nin etkinliğini azaltma riskine karşı değerlendirilmelidir. In-vitro testlerden elde edilen sınırlı veriler siprofloksasin, ofloksasin, streptomisin, amikasin, kanamisin, kapreomisin gibi antibiyotiklerin BCG'nin aktivitesini etkilediğini göstermiştir. **Antitüberküloz ilaçlar** Antitüberküloz ilaçlar, CALGEVAX-BCG kullanımından kaynaklanan lokal ve irritatif yan etkilere karşı profilaktik amaçla kullanılmamalıdır. Intravezikal BCG kullanımı ile sıkça görülen; akut, lokal üriner sistem semptomlarının mikobakteriyel enfeksiyondan kaynaklandığını gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır. In-vitro testlerden elde edilen sınırlı veriler izoniazid, rifampin, rifabutin, etambutol, etionamid gibi antitüberküloz ilaçların BCG'nin aktivitesini etkilediğini göstermiştir. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Ürünün çocuklardaki mesane tümörleri için emniyeti ve etkililiği tespit edilmemiştir. CALGEVAX-BCG çocuklarda kullanılmamalıdır. **Gebelik ve laktasyon** Genel tavsiye Gebelik Kategorisi: **C Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)** CALGEVAX-BCG'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon) kullanımını üzerinde etkisine ilişkin herhangi bir çalışma olmadığından etkisi bilinmemektedir. **Gebelik dönemi** CALGEVAX-BCG'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Gebelikte mesane kanseri tedavisi için CALGEVAX-BCG uygulanması kontrendikedir. **Laktasyon dönemi** CALGEVAX-BCG'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. BCG'nin süt ile atılması hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CALGEVAX-BCG tedavisinin durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CALGEVAX-BCG tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Laktasyonda mesane kanseri tedavisi için CALGEVAX-BCG uygulaması kontrendikedir. **Üreme yeteneği/Fertilite** Üreme yeteneği/fertilite üzerine bir etkisinin olup olmadığı ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler** CALGEVAX-BCG'nin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisine ilişkin herhangi bir çalışma olmadığından etkisi bilinmemektedir. **İstenmeyen etkiler** Çok yaygın ($\geq 1/10$): yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek $\geq 1/10000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). **İstenmeyen ciddi sistemik reaksiyonların görülmesi halinde (çok nadir olsalar da), uygulamalar arasındaki sürece çekilmelidir. Bu tür durumlarda CALGEVAX-BCG uygulamasını durdurmayı tavsiye edilebilecek uygulamaya danışılması önerilir. Hastanın sistemik tüberküloz hastalığı işaretleri açısından gözlemlenmesi ve antitüberküloz tedavisi alması gerekmektedir. Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar** Yaygın: Üriner sistem enfeksiyonu Yaygın olmayan: Sistemik BCG enfeksiyonu **Kan ve lenf sistemi hastalıkları** Çok yaygın: Lenfadenit Yaygın: Anemi, lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni Çok seyrek: Lenfadenopati **Göz hastalıkları** Çok seyrek: Konjonktivit, üveit **Gastrointestinal hastalıkları** Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinin aktivitesinde bozulma, karaciğer fonksiyonlarında bozuluk, splenomegali **Deri ve deri altı doku hastalıkları** Çok yaygın: Rash Bilinmiyor: Vitiligo, eritema nodosum **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları** Yaygın: Artrit, kramp/ağrı Çok seyrek: Sirt ağrısı **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları** Çok yaygın: Dizüri, pollakiuri, hematüri Yaygın: Üriner inkontinans, ani sıkışma hissi, anormal idrar testi sonuçları Yaygın olmayan: Sistit, üriner retansiyon, ureter tıkanıklığı, mesane kasılması Çok seyrek: Epididimit, prostatit (granülomatöz), orşit **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar** Çok yaygın: Ateş, Halsizlik, grip benzeri semptomlar Yaygın: Yorgunluk, titreme, terleme, baş ağrısı, baş dönmesi, genellez hipersensitivite. Mesane duyarlılığı semptomları (dizüri, pollakiuri, ateş) Intravezikal CALGEVAX-BCG'nin indüklediği inflamatuvar yanıtı bağlı olarak instilasyon sonrasındaki 3-4 saat içerisinde bastır ve 24-72 saat sürer. **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması** Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. **Doz aşımı ve tedavisi** Herhangi bir doz aşımı vakasına ait bildirilmiş veri bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hastanın BCG enfeksiyonu bulguları açısından yakından izlenmesi ve gerekirse antitüberküloz ilaçlarla tedavi edilmesi önerilir. **Klinik öncesi güvenlik verileri** Klinik öncesi güvenlik verileri, CALGEVAX-BCG'nin insanlar için yukarıda açıklananlardan farklı özel bir risk taşımadığını göstermektedir. İnsanlar üzerindeki farmakokinetik verilerin eksikliğine bağlı olarak, hayvanlar ve insanlar arasındaki maruz kalma sınırı saptanamamıştır. **FARMASÖTİK ÖZELLİKLER** **Yardımcı maddelerin listesi** Sodyum glutamat %8 (stabilizatör olarak) **Geçimsizlikler** Geçimsizlik çözeltiler mevcut olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. **Raf ömrü** 24 ay Sulandırıldıktan sonra 4 saat için $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ 'de (buzdolabında) ışıkta korunarak kuru bir ortamda muhafaza edilebilir. **Saklamaya yönelik özel tedbirler** CALGEVAX-BCG $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ 'de (buzdolabında) ışıkta korunarak kuru bir ortamda saklanmalıdır. Kullanıma hazır hale getirilen CALGEVAX-BCG $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$ 'de (buzdolabında) ışıkta korunarak 4 saatten uzun olmamak koşulu ile saklanabilir. 4 saat içerisinde kullanılmadığı takdirde atılmalıdır. **Ambalajın niteliği ve içeriği** CALGEVAX-BCG dondurularak kurutulmuş bir preparasyondur ve vakum işlemleri ağız kapatılmış kehribar cam ampullerde sunulmaktadır. Nihai ambalaj 4 ampul veya 10 ampul içeren kutudur. **Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler** Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. CALGEVAX-BCG, canlı atenüe mikobakteriler içermektedir. Potansiyel bulas riski nedeniyle, biyolojik tehlike arz eden madde olarak ayrılmış bir alanda hazırlanmalı, işlem yapılmalı ve imha edilmelidir. Sağlık personeli CALGEVAX-BCG'nin hazırlanması ve uygulaması sırasında eldiven, gözlük, maske ve önlük giymelidir. Enjektör iğnesi ile yaranılma riskine karşı dikkat etmelidir. İmmünsupresan bireylerin CALGEVAX-BCG kullanılarak çalışmalarına izin verilmemelidir. CALGEVAX-BCG aseptik koşullar altında yalnızca steril fizyolojik salin solüsyonu ile hazırlanmalıdır. **RUHSAT SAHİBİ** Türk İlaç ve Serum Sanayi A.Ş. Büğüz Mah. Enver Paşa Cad. No:8, 06750 AKYURT/ ANKARA Telefon: +90 (312) 837 6767 Faks: +90 (312) 837 6677 e-posta: info@turkilac.com.tr **RUHSAT NUMARASILARI** 2016 / 712 **RUHSAT TARİHİ** 11.10.2016