

INSTRUCTIONS FOR USE OF BCG CULTURE

SSI

(FOR INTRALUMINAL URINARY TRACT USE ONLY)

Description

BCG CULTURE SSI for immunotherapy is a freeze-dried preparation of attenuated *Mycobacterium bovis* (BCG), Danish strain 1331.

This product should only be prescribed and used by doctors with special knowledge of cancerous diseases and their treatment.

Composition

1 vial of freeze-dried BCG CULTURE

SSI contains:

Mycobacterium bovis (BCG)

Danish strain 1331,

approximately 2.5×10^8 CFU 30 mg

Sodium glutamate 40 mg

1 dose = 4 vials



5, Artillerivej
DK-2300 Copenhagen S
Denmark
tlf.: 7229 7000
fax: 7229 7999
e-mail:
ajvaccines@ajvaccines.com

INDICATIONS D'UTILISATION DE BCG CULTURE SSI

(À UTILISER UNIQUEMENT DANS LES VOIES URINAIRES INTRALUMINALES)

Description

BCG CULTURE SSI pour immunothérapie est une préparation lyophilisée de *Mycobacterium bovis* (BCG), souche danoise 1331, atténuée.

Ce produit ne doit être prescrit et utilisé que par des médecins spécialistes des maladies cancéreuses et de leur traitement.

Composition

1 flacon de BCG CULTURE SSI

lyophilisé contient :

Mycobacterium bovis (BCG)

Souche danoise 1331,

environ $2,5 \times 10^8$ CFU 30 mg

Glutamate de sodium 40 mg

1 dose = 4 flacons



5, Artillerivej
DK-2300 Copenhagen S,
Danemark
tlf.: 7229 7000
fax: 7229 7999
e-mail:
ajvaccines@ajvaccines.com

Produced in Denmark by

AJ Vaccines A/S

Indications

This product is intended for instillation in the urinary tract after transurethral resection, as immunotherapy against primary or recurrent grade Ta or T1 transitional cell carcinoma, or for treatment of carcinoma in-situ of the bladder.

Contraindications and Warnings

BCG CULTURE SSI should never be administered to or handled by persons with congenital or acquired immunodeficiencies, or persons currently in treatment with immunosuppressive drugs.

A Mantoux test should be taken before initiating intravesical instillations. BCG CULTURE SSI is contraindicated in cases where this test is positive and there is further medical evidence for active tuberculosis infection. Immunotherapy with BCG CULTURE SSI should be postponed in patients with a urinary tract infection, or unexplained fever, until a negative urine culture is obtained, and treatment with antibiotics and/or antiseptics has ceased.

Treatment with BCG CULTURE SSI should be postponed at least 7-14 days after a traumatised urothelium, whether due to bladder biopsy, transurethral resection (TUR), a traumatic catheterisation, or bladder lesion, as BCG treatment directly following the above invasive procedures can result in systemic BCG infection.

The use of BCG CULTURE SSI should be avoided in pregnancy or during lactation as no data are available regarding the effects on the fetus, or excretion into human milk.

Only small amounts of lubricants should be used in connection with catheterization, as larger amounts may inhibit BCG viability.

Dosage and Treatment Schedule

The recommended dose for immunotherapy is 4 vials, 120 mg, or approximately 1×10^9 CFU. This dose should not be exceeded.

The standard schedule of treatment consists of 6 instillations, with an interval of one week between each instillation. This treatment schedule may be repeated once if insufficient or no response is achieved after the first immunotherapy treatment. Maintenance therapy may be recommended for certain high risk patients.

Reconstitution and Route of Administration

FOR INTRALUMINAL URINARY TRACT USE ONLY.

Must **not** be administered intravenously, subcutaneously or intramuscularly.

BCG CULTURE SSI should **not** be prepared in the same sterile area as chemotherapeutic agents due to the danger of possible iatrogenic transmission of BCG to these agents.

Health care workers with congenital or acquired immunodeficiencies, including HIV, should **not** reconstitute BCG CULTURE SSI.

Intravesical dosage: The required dose of BCG CULTURE SSI (normal dose = 120 mg = 4 reconstituted vials) is resuspended in 50 ml sterile saline, (preservative-free 0.9% NaCl), in a sterile area using aseptic technique during the entire procedure. Remove the protective cap from the vial of BCG CULTURE SSI (DO NOT REMOVE THE RUBBER STOPPER) and using a sterile syringe, add approximately 2-3

Fabriqué au Danemark par

AJ Vaccines A/S

Indications

Ce produit est destiné à être instillé dans les voies urinaires après résection transurétrale, comme immunothérapie contre un carcinome à cellules transitionnelles primaire ou récidivant de stade Ta ou T1, ou pour le traitement d'un carcinome in situ de la vessie.

Contre-indications et avertissements

BCG CULTURE SSI ne doit jamais être administré à, ou manipulé par, des personnes atteintes d'un déficit immunitaire congénital ou acquis, ou des personnes actuellement sous traitement immunosuppresseur.

Un test de Mantoux doit être réalisé avant le début des instillations intravésicales. BCG CULTURE SSI est contre-indiqué lorsque ce test est positif et qu'il existe une preuve médicale supplémentaire d'une infection active par la tuberculose.

L'immunothérapie à base de BCG CULTURE SSI doit être différée chez les patients souffrant d'une infection des voies urinaires ou d'une fièvre inexplicée, jusqu'à ce que l'uroculture donne un résultat négatif et que le traitement à base d'antibiotiques et/ou d'antiseptiques soit suspendu.

Un traitement à base de BCG CULTURE SSI doit être différé d'au moins 7 à 14 jours après une lésion de l'urothélium due à un traumatisme lié à une biopsie de la vessie, à une résection transurétrale (RTU), à un cathétérisme traumatique ou à une lésion de la vessie, car l'application du traitement à base de BCG juste après les procédures invasives citées ci-dessus peut entraîner une infection systémique à BCG.

BCG CULTURE SSI ne doit pas être utilisé en cas de grossesse ou pendant l'allaitement, car il n'existe aucune donnée relative à ses effets sur le fœtus ou à son excretion dans le lait maternel.

Seules de petites quantités de lubrifiants doivent être utilisées pour la procédure de cathétérisme. Des quantités plus élevées peuvent inhiber la viabilité du BCG.

Posologie et protocole de traitement

La dose recommandée pour l'immunothérapie est de 4 flacons, 120 mg, ou environ 1×10^9 CFU. Cette dose ne doit pas être dépassée.

Le protocole de traitement standard se compose de 6 instillations, avec un intervalle d'une semaine entre chaque instillation. Ce protocole de traitement peut être répété une fois lorsqu'une réponse insuffisante ou nulle est obtenue après la première immunothérapie. Un traitement d'entretien peut être recommandé pour certains patients à haut risque.

Reconstitution et voie d'administration

À UTILISER UNIQUEMENT DANS LES VOIES URINAIRES INTRALUMINALES. Ne doit **pas** être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire.

Ne **pas** préparer BCG CULTURE SSI dans la même zone stérile que des agents chimiothérapeutiques en raison du danger d'une possible transmission iatrogène du BCG à ces agents.

Les professionnels de santé atteints d'un déficit immunitaire congénital ou acquis, y compris le VIH, ne doivent **pas** reconstituer BCG CULTURE SSI.

Dosage pour la voie intravésicale : la dose de BCG CULTURE SSI nécessaire (dose normale = 120 mg = 4 flacons reconstitués) est remise en suspension dans 50 ml de solution saline stérile (NaCl à 0,9 % sans conservateur), dans une zone stérile, en utilisant une technique aseptique pendant toute la procédure. Retirer l'opercule protecteur du flacon de BCG CULTURE SSI (NE PAS ENLEVER LE BOUCHON EN CAOUTCHOUC) et utiliser une seringue stérile pour

ajouter environ 2 à 3 ml de solution saline stérile à chacun des 4 flacons. Si des antiseptiques ou des tampons imbibés d'alcool sont utilisés pendant la procédure, la surface des bouchons en caoutchouc doit être complètement sèche avant perçage avec une seringue. Chaque flacon doit être retourné délicatement à plusieurs reprises, avant de le faire tourner doucement (ÉVITER D'AGITER VIGOREUSEMENT). La remise en suspension des colonies de bactéries lyophilisées doit s'effectuer avec soin. Transférer le contenu des 4 flacons dans une seringue de 50 ml. Ajouter un volume supplémentaire de solution saline stérile jusqu'à obtenir un volume total de 50 ml. La suspension doit être homogène et légèrement trouble.

La suspension doit être utilisée dès que possible après la préparation (moins de 4 heures), et ne doit pas être exposée à la lumière.

L'insertion aseptique d'un cathéter urétral doit être effectuée de façon atraumatique pour éviter d'endommager la surface de l'urètre et de la vessie. Le traitement à base de BCG CULTURE SSI doit être différé d'au moins 7 à 14 jours en cas de traumatisme de l'urothélium au cours de la procédure de cathétérisme, puisqu'une lésion de l'urothélium augmente le risque d'une infection systémique à BCG (voir également la section Contre-indications et avertissements).

La suspension de 50 ml de BCG CULTURE SSI est lentement instillée dans la vessie vide, en veillant à ne jamais forcer le flux de médicament. À la fin de l'instillation, le cathéter est retiré et le patient reçoit la consigne de retenir la suspension dans sa vessie pendant 2 heures, si possible. Une limitation d'absorption de fluides 3 à 6 heures avant l'instillation peut s'appliquer aux patients dont la vessie a une capacité limitée. Puisque BCG CULTURE SSI n'est pas une substance biologique dangereuse, l'élimination de la suspension peut se dérouler de manière normale, sans précautions spéciales.

Effets indésirables

Réactions transitoires légères à modérées : les réactions décrites ci-dessous sont généralement d'intensité légère à modérée, avec une durée maximale normale de 2 jours, et sont considérées comme le résultat d'une réponse immunitaire positive au BCG. Des effets indésirables locaux, tels que dysurie, augmentation de la fréquence urinaire, cystite et hématurie, sont courants. Des réactions systémiques légères telles que fièvre ou frissons surviennent dans un nombre significatif de cas. Des maux de tête ou myalgies peuvent également se produire. Des antipyrétiques, des liquides et/ou des analgésiques légers peuvent être utilisés pour traiter ces symptômes. Des effets indésirables modérés peuvent également être traités de manière prophylactique en administrant une dose quotidienne de 300 mg d'isoniazide par voie orale pendant 3 jours, à chaque instillation.

Effets indésirables peu fréquents et rares : les complications citées dans cette rubrique sont rares et se produisent la plupart du temps après 3 instillations ou plus, ou dans le cas d'un protocole d'entretien. Une forte fièvre, supérieure à 39 °C, qui ne disparaît pas dans un délai de 24 à 48 heures après que le patient a reçu des liquides et des antipyrétiques, et/ou une période de malaise et de fièvre, pendant laquelle les symptômes s'aggravent, peuvent indiquer une infection systémique (voir également ci-dessous). L'immunothérapie au BCG doit être interrompue jusqu'à ce qu'une infection systémique ait été écartée. L'immunothérapie peut être rétablie avec précaution si nécessaire.

Si des infections locales ou systémiques à BCG se produisent, le traitement à base de BCG CULTURE SSI doit être interrompu. En cas d'infection systémique ou locale persistante après administration de BCG CULTURE SSI, toujours demander conseil à un spécialiste pour établir un traitement adéquat. Il n'existe aucune définition officielle de la sensibilité des souches de BCG aux antibiotiques. En cas d'utilisation des définitions du *Mycobacterium tuberculosis*, les déclarations suivantes peuvent être proposées : le BCG, souche danoise 1331, est sensible aux médicaments antituberculeux les plus fréquemment utilisés. Cependant, la CMI d'isoniazide pour le BCG, souche danoise 1331, est de 0,4 mg/l [comme déterminé par le système Bactec 460]. Il n'existe aucun consensus concernant la classification du *M. bovis* comme étant sensible, moyennement sensible ou résistant à l'isoniazide lorsque la CMI est égale à 0,4 mg/l. Toutefois, sur la base des critères fixés pour *Mycobacterium tuberculosis*, la souche peut être considérée comme moyennement sensible à l'isoniazide et totalement sensible à la streptomycine, à la rifampicine et à l'éthambutol.

Des réactions allergiques telles qu'arthralgie, myalgie ou rash se produisent chez très peu de patients. L'hématurie macroscopique, la contraction de la vessie ou les obstructions urétrales temporaires représentent également des complications rares.

Des infections localisées à BCG, comme une prostatite ou une orchio-épididymite, ou des réactions systémiques (y compris l'hépatite ou la pneumonie) sont extrêmement rares, mais nécessitent un arrêt immédiat de l'immunothérapie et la consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses en vue d'un traitement antituberculeux. Une infection systémique à BCG peut représenter une complication mettant en jeu le pronostic vital. La mise en place immédiate d'un traitement antituberculeux est recommandée.

Conservation

La solution remise en suspension peut être conservée pendant 4 heures au maximum, à l'abri de la lumière. BCG CULTURE SSI lyophilisé doit être constamment conservé et transporté entre +2 °C et +8 °C. BCG CULTURE SSI se détériore lorsqu'il est exposé, même brièvement, à la lumière directe du soleil ou à une lumière diurne diffuse (également à l'intérieur). Le produit est stable pendant sa conservation au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C), jusqu'à sa date de péremption.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 03-2017

ml sterile saline to each of the 4 vials. If antiseptic or alcohol swabs are used during the procedure, the surface of the rubber stoppers must be completely dry before piercing with a syringe. Each vial must be carefully inverted a few times, then gently swirled (AVOID VIGOROUS SHAKING). Care must be taken in order to properly resuspend clusters of freeze-dried bacteria. Transfer the contents of the 4 vials to a 50 ml syringe. Add a further volume of the sterile saline, until the total volume is 50 ml. The suspension should be homogeneous, and slightly cloudy.

The suspension should be used as soon as possible after preparation (less than 4 hours), and must not be exposed to light.

Aseptic insertion of a urethral catheter must be performed atraumatically to avoid damage to the surface of the urethra and bladder. Treatment with BCG CULTURE SSI must be postponed at least 7-14 days if the urothelium becomes traumatised during catheterisation, as a lesion in the urothelium increases the risk of systemic BCG infection (see also Contraindications and Warnings).

The 50 ml suspension of BCG CULTURE SSI is slowly instilled into the empty bladder, taking care never to force the flow. At the end of the instillation, the catheter is removed, and the patient is instructed to retain the suspension in the bladder for 2 hours, if possible. Restriction of fluid intake 3-6 hours prior to instillation may be recommended for patients with a limited bladder capacity. As BCG CULTURE SSI is not a biohazardous material, the suspension may be voided in a normal manner, and no special precautions are necessary.

Adverse Reactions

Mild-to-moderate transient reactions: The reactions described below are generally mild-to-moderate, normally lasting no longer than 2 days, and are believed to be the result of a positive immune response to BCG. Local side effects, such as dysuria, increased urinary frequency, cystitis and hematuria are common. Mild systemic reactions such as fever or chills occur in a significant number of cases, and malaise or myalgia may also occur. Antipyretics, liquids and/or mild analgesics may be used to manage these symptoms. Moderate side effects may also be treated prophylactically with oral isoniazid 300 mg daily for 3 days, at each instillation.

Uncommon and seldom side effects: The complications listed in this section are seldom seen, occurring most often after 3 or more instillations, or in connection with a maintenance regimen. Fever over 39 °C, which does not disappear with 24-48 hours after the patient receives liquids and antipyretics, and/or a period with malaise and fever, during which the symptoms increase, can indicate a systemic infection (see also below). BCG immunotherapy should be discontinued until a systemic infection has been ruled out. Immunotherapy may be reinstated with caution if necessary.

If local or systemic BCG infections occur, the treatment with BCG CULTURE SSI should be discontinued. Expert advice should always be sought regarding the appropriate treatment regime for the management of systemic infections or persistent local infections following treatment with BCG CULTURE SSI.

There is no official definition of the sensitivity of BCG strains towards antibiotics. If the definitions for *Mycobacterium tuberculosis* are used, the following statements can be given: BCG Danish strain 1331 is susceptible to most commonly used anti-tuberculous drugs. However the MIC of isoniazid for the BCG Danish strain 1331 is 0.4 mg/l [as determined by Bactec 460]. There is no consensus as to whether *M. bovis* should be classified as susceptible, intermediately susceptible or resistant to isoniazid when the MIC is 0.4 mg/l. However, based on criteria set for *Mycobacterium tuberculosis*, the strain could be considered to be of intermediate susceptibility to isoniazid and fully susceptible to Streptomycin, Rifampicin and Ethambutol.

Allergic reactions, such as arthralgia, myalgia or rash, occur in a very few patients. Macroscopic hematuria, bladder contraction or temporary urethral obstructions are also rare complications.

Localised BCG infections, such as prostatitis or epididymo-orchitis, or systemic reactions (including hepatitis or pneumonia) are extremely rare, but necessitate immediate cessation of immunotherapy and referral to an infectious disease specialist for treatment with anti-tuberculous therapy. A systemic BCG infection can be a life-threatening complication. It is recommended to institute immediate anti-tuberculous treatment.

Storage

The resuspended solution may be kept for up to four hours, protected from light. Freeze-dried BCG CULTURE SSI should be stored and transported continuously at +2° - +8° C. BCG CULTURE SSI deteriorates when exposed even for short periods to direct sunlight and diffuse daylight (also indoors). During storage in a refrigerator (between +2° - +8° C) the product is stable until indicated date of expiration.

This leaflet was last revised in 03-2017