

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

BCG-medac prašek in vehikel za intravezikalno suspenzijo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po pripravi ena viala vsebuje:

od  $2 \times 10^8$  do  $3 \times 10^9$  živih enot bakterije BCG (Bacillus Calmette-Guérin), pridobljenih iz *Mycobacterium bovis*, seva RIVM, pridobljenega iz seva 1173-P2.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za intravezikalno suspenzijo

Bel prašek in brezbarvna, bistra raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje neinvazivnega urotelijskega karcinoma mehurja:

- kurativno zdravljenje karcinoma *in situ*,
- profilaktično zdravljenje ponovitev:
  - urotelijskega karcinoma, omejenega na mukozo:
    - Ta G1-G2, če je tumor multifokalen in/ali gre za ponovitev,
    - Ta G3,
  - urotelijskega karcinoma v lamini propriji, vendar ne v mišicah mehurja (T1),
  - karcinoma *in situ*.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo BCG-medac smejo dajati zdravniki, ki imajo izkušnje s to vrsto zdravljenja.

#### Odmerjanje

##### *Odrasli in starejši*

Za eno instilacijo v sečni mehur je potrebna vsebina ene viala, rekonstituirana in razredčena, kot je navedeno.

##### *Začetno zdravljenje*

Terapijo z BCG je treba začeti približno 2 do 3 tedne po transuretralni resekciji (TUR) ali biopsiji mehurja, brez travmatske kateterizacije, in jo ponavljati v tedenskih intervalih 6 tednov. Pri srednje tveganih in zelo tveganih tumorjih mora temu slediti vzdrževalno zdravljenje. Shema vzdrževalnega zdravljenja je opisana spodaj.

##### *Vzdrževalno zdravljenje*

Na podlagi kliničnih študij je vzdrževalno zdravljenje po začetnem zdravljenju zelo priporočljivo. Priporočena vzdrževalna shema obsega 3 instilacije v tedenskih intervalih, ki se dajejo vsaj 1 leto do

---

spc (SI) BCG-medac powder and solvent for intravesical suspension

National version: 06/2020

JAZMP-II/023/G-22.04.2021

3 let, in sicer v 3., 6., 12., 18., 24., 30. in 36. mesecu. Po tej shemi se v 3-letnem obdobju opravi do 27 instilacij.

Čeprav vzdrževalno zdravljenje zmanjša možnost za ponovitve in lahko zavre napredovanje bolezni, lahko neželeni učinki in neugodje pri zdravljenju pri nekaterih bolnikih prevladajo nad koristmi. Zato sta ocena razmerja med tveganjem in koristjo in upoštevanje bolnikovih želja pomembna pred začetkom ali nadaljevanjem vzdrževalnega zdravljenja. Potrebo po vzdrževalnem zdravljenju po prvem letu zdravljenja je treba nadalje oceniti na vsakih 6 mesecev na podlagi klasifikacije tumorja in kliničnega odziva.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila BCG-medac pri otrocih nista bili dokazani.

#### Način uporabe

Zdravilo BCG-medac je namenjeno intravezikalni uporabi po rekonstituciji.

Za navodila glede rekonstitucije suspenzije zdravila BCG-medac pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Bolnik v času 4 ur pred instilacijo do 2 uri po njej ne sme piti.

Uretralni kateter se vstavi v mehur v aseptičnih pogojih. Uporabiti je treba zadostno količino lubrikanta, da se zmanjša možnost poškodbe sluznice sečnice in s tem tveganje za hude zaplete ter da je postopek manj neprijeten za bolnika. Pred instilacijo zdravila BCG-medac je treba izprazniti sečni mehur. Popolna izpraznitev mehurja po kateterizaciji zmanjša ostanek lubrikanta, ki je morda dosegel mehur in se izvede pred instilacijo zdravila BCG-medac.

Zdravilo BCG-medac se aplicira v mehur s katetrom pri nizkem tlaku. Instilirana suspenzija zdravila BCG-medac mora ostati v mehurju 2 uri, če je to mogoče. V tem času mora imeti suspenzija zadosten stik s celotno mukozno površino mehurja. Bolnika je zato treba mobilizirati, kolikor je le mogoče, v primeru, da je bolnik priklenjen na posteljo, pa ga je treba vsakih 15 minut obrniti s hrbta na trebuh in obratno. Po 2 urah mora bolnik z uriniranjem v sedečem položaju izločiti instilirano suspenzijo.

Če ni specifičnih medicinskih kontraindikacij, je priporočena hiperhidracija bolnika 48 ur po vsaki instilaciji.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom BCG-medac, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila BCG-medac se ne sme uporabljati pri bolnikih z oslABLjenim imunskim sistemom in osebah s prirojenimi ali pridobljenimi imunskimi pomanjkljivostmi, ki so posledica sočasne bolezni (npr. pozitivne serologije HIV, levkemije, limfoma), zdravljenja raka (npr. s citostatičnimi zdravili, obsevanji) ali imunosupresivnega zdravljenja (npr. s kortikosteroidi).

Zdravila BCG-medac se ne sme uporabiti pri osebah z aktivno tuberkulozo. Tveganje za aktivno tuberkulozo je treba izključiti z ustrežno anamnezo in diagnostičnimi testi v skladu z nacionalnimi smernicami, če so indicirani.

Radioterapija mehurja v anamnezi.

Zdravljenje z zdravilom BCG-medac je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

Zdravila BCG-medac se ne sme aplicirati prej kot 2 do 3 tedne po TUR, biopsiji mehurja ali travmatski kateterizaciji.

Perforacija mehurja, ki lahko poveča tveganje za hude sistemske okužbe (glejte poglavje 4.4).

Akutna okužba sečil (glejte poglavje 4.4). Asimptomatska izolirana levkociturija in asimptomatska bakteriurija nista kontraindikaciji za intravezikalno zdravljenje z zdravilom BCG-medac in antibiotična profilaksa ni potrebna.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

**Zdravila BCG-medac se ne sme uporabljati za subkutano, intradermalno, intramuskularno ali intravensko aplikacijo ali za cepljenje.**

##### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

##### Zdravljenje simptomov, znakov ali sindroma

Glejte poglavje 4.8.

##### Varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom

Z zdravilom BCG-medac se ne sme rokovati v istem prostoru niti z njim ne sme rokovati isto osebo, ki pripravlja citotoksična zdravila za intravensko uporabo. Z zdravilom BCG-medac ne smejo rokovati osebe, ki imajo znano imunsko pomanjkljivost. Izogibati se je treba stiku zdravila BCG-medac s kožo in sluznico. Kontaminacija lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo ali okužbo zadevnega predela.

##### *Razlitje zdravila BCG-medac*

Razlito suspenzijo zdravila BCG-medac je treba obrisati z razkužilom, ki dokazano deluje proti mikobakterijam. Razlitje na koži je treba obrisati z ustreznim razkužilom.

##### Splošna higiena bolnika

Po uriniranju je priporočljivo umivanje rok in predela spolovila. To še posebej velja pri prvih mikturicijah po instilaciji zdravila BCG-medac. Če se kontaminirajo kožne lezije, je priporočljiva uporaba ustreznega razkužila.

##### Tuberkulinski testi

###### *Kožni testi*

Intravezikalno zdravljenje z zdravilom BCG-medac lahko povzroči občutljivost za tuberkulin in zaplete poznejše tolmačenje kožnih tuberkulinskih testov za diagnosticiranje mikobakterijske okužbe. Zato je treba reaktivnost na tuberkulin izmeriti pred dajanjem zdravila BCG-medac.

##### *Odkrivanje bakterij Bacillus Calmette-Guérin*

Zdravniki se morajo zavedati, da negativen izvid biopsije in negativni rezultati testov ne izključujejo sistemske okužbe z BCG. V več primerih mikrobi niso bili odkriti, čeprav so bolniki dejansko imeli sistemske okužbe z BCG. Razpoložljive metode (mikroskopija, PCR in/ali kulture in/ali odkrivanje histologije, združljive s tuberkulozo) niso zanesljive.

##### Hude sistemske okužbe z BCG/reakcije

Travmatska instilacija lahko pospeši septikemične dogodke z BCG z možnim septičnim šokom in življenjsko ogrožajočo situacijo. Za možnosti zdravljenja glejte poglavje 4.8.

Pred vsako instilacijo BCG v mehur je treba izključiti okužbe sečil (vnetje sluznice mehurja lahko poveča tveganje za hematološko diseminacijo BCG). Če se med zdravljenjem z BCG odkrije okužba sečil, je treba zdravljenje prekiniti, dokler se izvid urina ne normalizira in dokler ni končano zdravljenje z antibiotiki.

Pred začetkom zdravljenja z BCG je treba upoštevati možnost hudih sistemskih okužb z BCG, ki zahtevajo zdravljenje proti tuberkulozi, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje Starejši bolniki) in bolnikih z okvaro jeter.

O hudih sistemskih okužbah z BCG/reakcijah so poročali pri manj kot 5 % bolnikov. Za znake in simptome glejte poglavje 4.8.

V primeru suma na sistemsko okužbo se je treba posvetovati s specialistom za nalezljive bolezni. Okužba z BCG je lahko potencialno smrtno nevarna. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.8.

V nasprotju s sistemskimi okužbami se Reiterjev sindrom kaže predvsem kot imunsko posredovana reakcija, ki ni vedno posledica diseminiranih bakterij BCG, temveč jo lahko sprožijo tudi bakterije BCG, ki so prisotne samo lokalno v sečilih.

#### Zvišana telesna temperatura ali makrohematurija

Zdravljenje je treba odložiti, dokler zvišana telesna temperatura oz. makrohematurija ne mineta.

#### Majhna kapaciteta mehurja

Tveganje za retrakcijo mehurja se lahko poveča pri bolnikih z majhno kapaciteto mehurja.

#### HLA-B27

Pri HLA-B27-pozitivnih bolnikih se lahko pogosteje pojavita reakcijski artritis ali Reiterjev sindrom.

#### Izbruh latentne okužbe z BCG (vključno z zapoznelo diagnozo)

Na voljo so poročila o posameznih primerih, ko so bakterije BCG vztrajale v telesu več let. Te latentne okužbe z BCG lahko izbruhnejo leta po prvotni okužbi in izvirajo predvsem iz granulomatoznega pnevmonitisa, abscesov, okuženih anevrizem ali okužbe vsadka, presadka ali okoliškega tkiva.

**Bolnika je treba seznaniti z možnostjo poznega izbruha latentnih okužb z BCG in ga poučiti, kako ukrepati ob pojavu simptomov, kot sta zvišana telesna temperatura in hujšanje iz neznanega razloga.**

V primeru suma na izbruh latentne okužbe z BCG se je treba posvetovati s specialistom za nalezljive bolezni.

#### Starejši bolniki

Uporaba BCG pri starejših bolnikih ni kontraindicirana. Vendar je treba pred prvim dajanjem zdravila razmisliti o tveganju za sistemsko okužbo z BCG/reakcijo. Starejši bolniki imajo lahko okvaro delovanja ledvic ali jeter, ki bi lahko vplivala na zdravljenje z zdravili proti tuberkulozi v primeru hude sistemske okužbe z BCG/reakcije. Posebna previdnost je potrebna tudi pri starejših bolnikih s slabim splošnim zdravstvenim stanjem.

#### Nosečnost

Uporaba zdravila BCG-medac med nosečnostjo ni priporočljiva (glejte poglavje 4.6).

#### Bolniki, ki so v stiku s posamezniki z oslabljenim imunskim sistemom

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom BCG-medac, se morajo držati ustreznih higienskih ukrepov, če so v stiku z bolniki z oslabljenim imunskim sistemom. Bakterije *M. bovis* so manj patogene kot *M. tuberculosis* in o prenosu s človeka na človeka še niso poročali, vendar tega ni mogoče izključiti, zlasti pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom.

#### Spolni prenos

O spolnem prenosu BCG še niso poročali, vendar je en teden po zdravljenju z BCG med spolnim odnosom priporočljiva uporaba kondoma.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Bakterije BCG so občutljive za protituberkulozna zdravila (npr. etambutol, streptomycin, p-aminosalicilno kislino [PAS], izoniazid [INH] in rifampicin), antibiotike in antiseptike. Opisana je odpornost proti pirazinamidu in cikloserinu.

Med intravezikalnim zdravljenjem z instilacijo BCG se je treba izogibati hkratni uporabi tuberkulostatikov in antibiotikov, kot so fluorokinoloni, doksiciklin ali gentamicin, saj so bakterije BCG zanje občutljive.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila BCG-medac pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Raziskave reprodukcije na živalih niso bile izvedene. Uporaba zdravila BCG-medac med nosečnostjo ni priporočljiva.

##### Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju BCG/presnovkov v materino mleko. Zdravilo BCG-medac je med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Ugotovili so, da intravezikalno zdravljenje z BCG neugodno vpliva na spermatogenezo in lahko povzroča oligospermijo ali azospermijo. Študije na živalih kažejo, da bi bili ti učinki lahko prehodni in reverzibilni. Vendar naj moški pred začetkom zdravljenja poiščejo nasvet glede možnosti za shranjevanje semenske tekočine.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Lokalni ali sistemski simptomi med zdravljenjem z zdravilom BCG-medac lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Spodaj navedene pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost in neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	<p><u>Zelo pogosti:</u> cistitis in vnetne reakcije (granulomi) v mehurju, asimptomatski granulomatozni prostatitis</p> <p><u>Občasni:</u> okužba sečil, orhitis, epididimitis, simptomatski granulomatozni prostatitis, huda sistemska reakcija na BCG/okužba z BCG, sepsa zaradi BCG, miliarni pnevmonitis, kožni absces, Reiterjev sindrom (konjunktivitis, asimetrični oligoartritis in cistitis)</p> <p><u>Redki:</u> vaskularna okužba (npr. okužena anevrizma), ledvični absces</p> <p><u>Zelo redki:</u> okužba vsadkov in okoliškega tkiva z BCG (npr. okužba aortnega vsadka, srčnega defibrilatorja, artroplastike kolka ali kolena), okužba regionalnih bezgavk, osteomielitis, okužba kostnega mozga, peritonitis, psoasov absces, okužba glavnice moškega spolnega uda, orhitis ali epididimitis, odporen proti protituberkuloznemu zdravljenju</p>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p><u>Občasni:</u> citopenija, anemija</p> <p><u>Zelo redki:</u> cervikalni limfadenitis</p> <p><u>Neznana:</u> hemofagocitni sindrom</p>
Bolezni imunskega sistema	<p><u>Zelo pogosti:</u> prehodna sistemska BCG reakcija (zvišana telesna temperatura &lt; 38,5 °C, gripi podobni simptomi, vključno s splošnim slabim počutjem, vročino, mrzlico, splošnim nelagodjem, mialgijo)</p> <p><u>Zelo redki:</u> preobčutljivostna reakcija (npr. edem vek, kašelj)</p>
Očesne bolezni	<p><u>Zelo redki:</u> horioretinitis, konjunktivitis, uveitis</p>
Žilne bolezni	<p><u>Zelo redki:</u> žilna fistula</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p><u>Občasni:</u> pljučni granulom</p>
Bolezni prebavil	<p><u>Zelo pogosti:</u> navzea</p> <p><u>Pogosti:</u> diareja</p> <p><u>Zelo redki:</u> bruhanje, črevesna fistula</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p><u>Občasni:</u> hepatitis</p>
Bolezni kože in podkožja	<p><u>Občasni:</u> kožni izpuščaj</p>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<p><u>Pogosti:</u> mialgija</p> <p><u>Občasni:</u> artritis, artralgijska</p>

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost in neželeni učinek</b>
Bolezni sečil	<u>Zelo pogosti:</u> pogosto uriniranje z nelagodjem in bolečinami <u>Občasni:</u> makroskopska hematurija, retrakcija mehurja, obstrukcija sečil, kontrahiran mehur <u>Neznana:</u> odpoved ledvic, pielonefritis, nefritis (vključno s tubulointersticijskim nefritisom, intersticijskim nefritisom in glomerulonefritisom)
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Neznana:</u> motnje spolovil (npr. bolečine v nožnici, disparevnija), oligospermija, azospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Pogosti:</u> zvišana telesna temperatura > 38,5 °C <u>Občasni:</u> hipotenzija

Neželeni učinki pri zdravljenju z BCG so pogosti, vendar običajno blagi in prehodni. Neželeni učinki s številom instilacij BCG običajno naraščajo.

Pogosto se lahko pojavi mialgija, občasno pa artritis/artralgije in kožni izpuščaji. V večini primerov artritisa, artralgi in kožnih izpuščajev lahko te simptome pripišemo preobčutljivostnim reakcijam bolnika na BCG. Včasih je treba uporabo zdravila BCG-medac prekiniti.

#### Lokalni neželeni učinki

Nelagodje in bolečine med uriniranjem ter pogosto uriniranje se pojavijo pri do 90 % bolnikov. Cistitis in vnetna reakcija (granulomi) so lahko ključen del protitumorskega delovanja. Nadaljnji lokalni neželeni učinki, ki se pojavljajo občasno, pa so: makroskopska hematurija, okužbe sečil, retrakcija mehurja, obstrukcija sečil, kontrahiran mehur, simptomatski granulomatozni prostatitis, orhitis in epididimitis. Redko se pojavi ledvični absces. Nadalje se lahko z neznanu pogostnostjo pojavljajo motnje spolovil (npr. bolečine v nožnici, disparevnija).

#### Prehodna sistemska reakcija na BCG

Lahko se pojavijo rahlo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi in splošno slabo počutje. Ti simptomi navadno izzvenijo v 24 do 48 urah in zanje uporabimo standardno simptomatsko zdravljenje. Te reakcije so znaki začenjajoče se imunske reakcije. Vse bolnike, ki dobivajo to zdravilo, je treba pozorno spremljati in jim svetovati, naj poročajo o vsakem pojavu zvišane telesne temperature in drugih dogodkih zunaj sečil.

#### Hude sistemske neželene reakcije/okužbe

Prepoznati in ločiti med okužbo z BCG in imunsko reakcijo na BCG je zahtevno, saj so simptomi na začetku zelo podobni. V nasprotju z omenjenim je prehodna sistemska reakcija na BCG zelo pogost neželeni učinek, ki ga je treba razlikovati.

Klinični znaki in simptomi okužbe z BCG/reakcije so na začetku zvišana telesna temperatura > 39,5 °C, ki traja vsaj 12 ur, zvišana telesna temperatura > 38,5 °C, ki traja vsaj 48 ur, in slabšanje splošnega zdravstvenega stanja. Značilni znaki okužbe, ki se razvijejo sčasoma, so miliarna pljučnica, granulomatozni hepatitis, nenormalni rezultati testov jetrnih funkcij (zlasti zvišanje ravni alkalne fosfataze), disfunkcija organov (razen urogenitalnega trakta) z granulomatoznim vnetjem pri biopsiji. V primeru suma na sistemska okužbo se je treba posvetovati s specialistom za nalezljive bolezni. Okužba z BCG je lahko potencialno smrtno nevarna.

Čeprav se simptomi sistemske okužbe z BCG ne razlikujejo od tuberkuloze, bolnika ni treba izolirati, ker so bakterije *M. bovis* za človeka manj patogene kot bakterije *M. tuberculosis*.

**V primeru izbruha latentne okužbe** imajo bolniki navadno simptome zvišane telesne temperature in hujšanja iz neznanega razloga. Več poročil o primerih kaže, da je diagnosticiranje zahtevno, saj se simptomi razlikujejo in zdravniki ne posumijo na vzročno zvezo z okužbo z BCG.

Pravilna in zgodnja diagnoza ter posledično ustrezno zdravljenje sta pomembna za izid, zlasti pri starejših ali oslabeledih bolnikih, da se izognemo usodnim posledicam. **Na voljo je opozorilna kartica za bolnika, ki je izdana za ta namen in jo je treba izročiti bolniku (glejte tudi poglavje 4.4).**

V primeru suma na izbruh latentne okužbe z BCG se je treba posvetovati s specialistom za nalezljive bolezni.

V primeru sepse, granulomatoznih reakcij (pljuč ali jeter) in drugih imunsko posredovanih reakcij, kot so konjunktivitis, artritis ali Reiterjev sindrom, bi lahko bila priporočljiva dodatna uporaba kortikosteroidov.

Za priporočila o zdravljenju glejte spodnjo preglednico.

<b>Zdravljenje simptomov, znakov in sindroma</b>	
<b>Simptomi, znaki ali sindrom</b>	<b>Zdravljenje</b>
1. Simptomi draženja mehurja, ki trajajo manj kot 48 ur	<i>Simptomatsko zdravljenje</i>
2. Simptomi draženja mehurja, ki trajajo 48 ur ali več	Prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac in začnite zdravljenje s kinoloni. Če po 10 dneh ni popolnega izboljšanja, 3 mesece dajajte izoniazid (INH)*. V primeru zdravljenja proti tuberkulozi je treba zdravljenje z zdravilom BCG-medac dokončno prekiniti.
3. Sočasna bakterijska okužba sečil	Odložite zdravljenje z zdravilom BCG-medac, dokler se urinski izvid ne normalizira in dokler se zdravljenje z antibiotiki ne konča.
4. Drugi neželeni genitourinarni učinki: simptomatski granulomatozni prostatitis, epididimitis in orhitis, zapora sečnice in ledvični absces	Prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac. Od 3 do 6 mesecev dajajte izoniazid (INH)* in rifampicin*, odvisno od izraženosti neželenega učinka.  V primeru zdravljenja proti tuberkulozi je treba zdravljenje z zdravilom BCG-medac dokončno prekiniti.
5. Zvišana telesna temperatura manj kot 38,5 °C, ki traja manj kot 48 ur	Simptomatsko zdravljenje s paracetamolom.
6. Kožni izpuščaji, artralgie ali artritis ali Reiterjev sindrom	Prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac. Po potrebi se posvetujte s specialistom za nalezljive bolezni. Uporabite antihistaminik ali nesteroidna protivnetna zdravila. V primeru imunsko posredovane reakcije, je treba razmisliti o zdravljenju s kortizonom. Če ni odziva, 3 mesece dajajte izoniazid*.  V primeru zdravljenja proti tuberkulozi je treba zdravljenje z zdravilom BCG-medac dokončno prekiniti.



<b>Zdravljenje simptomov, znakov in sindroma</b>	
<b>Simptomi, znaki ali sindrom</b>	<b>Zdravljenje</b>
7. Sistemska reakcija na BCG/okužba z BCG** brez znakov septičnega šoka  ** glejte definicijo sistemske reakcije na BCG/okužbe z BCG	Dokončno prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac. Po potrebi se posvetujte s specialistom za nalezljive bolezni. 6 mesecev uporabljajte tritirno zdravljenje s tuberkulostatiki* in zdravljenje z majhnimi odmerki kortikosteroidov.
8. Sistemska reakcija na BCG/okužba z BCG z znaki septičnega šoka	Dokončno prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac. Takoj uporabite tritirno zdravljenje s tuberkulostatiki* v kombinaciji z velikimi odmerki hitro delujočih kortikosteroidov.  Posvetujte se s specialistom za nalezljive bolezni.

\*Opozorilo: Bakterije BCG so občutljive za vse trenutno uporabljane tuberkulostatike, razen za pirazinamid. Če je potrebno tritirno zdravljenje proti tuberkulozi, je običajno priporočena kombinacija izoniazida (INH), rifampicina in etambutola.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje je malo verjetno, saj ena viala zdravila BCG-medac ustreza enemu odmerku.

Ni podatkov, ki bi kazali, da lahko preveliko odmerjanje vodi do drugih simptomov kot do opisanih neželenih učinkov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX03

Zdravilo BCG-medac je liofilizirana suspenzija živih bakterij *Bacillus Calmette-Guérin* z majhnim infekcijskim potencialom, pridobljenih iz *Mycobacterium bovis*, sev RIVM.

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo BCG-medac spodbuja imunski sistem in deluje protitumorsko.

Podatki, dobljeni v raziskavah, kažejo, da BCG deluje kot nespecifičen spodbujevalec imunskega sistema, in sicer ne prek enega mehanizma, temveč z različnimi delovanji, ki vključujejo celice

imunskega sistema. BCG ima spodbujevalen učinek na vranico, poveča delovanje makrofagov v vranici in aktivira naravne celice ubijalke. Instilacija BCG spodbudi rast števila granulocitov, monocitov/makrofagov in limfocitov T, kar nakazuje na lokalno aktivacijo imunskega sistema. Poveča se tudi količina citokinov IL1, IL2, IL6 in TNF $\alpha$ .

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Večina bacilov se izloči v urinu v prvih urah po instilaciji. Ni še znano, ali lahko mikobakterije prestopajo intaktno urotelijsko steno. Poročali so o posameznih primerih, ko so bakterije BCG vztrajale v sečilih dalj od 16 mesecev (glejte poglavje 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Toksičnost, imunostimulativne lastnosti in protitumorsko delovanje seva RIVM BCG so preskušali na različnih živalih. Veliki odmerki BCG so pri miših povzročili upočasnitev pridobivanja teže; opazili pa so tudi jetrne motnje. Intravensko injiciranje pri kuncih je bilo pirogeno. Ponavljajoče se instilacije pri budrah so izzvale vnetno reakcijo v steni mehurja. Kot neželeni učinki so se pri velikih odmerkih pojavile granulomatozne lezije v jetrih in pljučih. Intravezikalna uporaba pri psih je pokazala minimalne mehanične lezije urotelija, medtem ko znakov aktivnega vnetja v suburotelijski stromi niso opazili.

Raziskave mutagenosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso bile opravljene.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek: poligelin, brezvodna glukoza in polisorbitat 80.

Vehikel: natrijev klorid in voda za injekcije.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo BCG-medac ni kompatibilno s hipotoničnimi in hipertoničnimi raztopinami.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti oziroma 3 leta v primeru, ko je število živih enot pri sproščanju večje od  $5 \times 10^8$  cfu/vialo, vendar nikakor ne več kot 4 leta od dneva odvzema.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prašek v viali (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (butil) in aluminijasto zaporko ter 50 ml vehikla v vreči (PVC) z veznim členom in nastavkom za kateter (stožčasti).

Velikosti pakiranja (stožčasti nastavek): 1, 3 ali 5, s katetrom ali brez njega.

---

spc (SI) BCG-medac powder and solvent for intravesical suspension

National version: 06/2020

JAZMP-II/023/G-22.04.2021

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

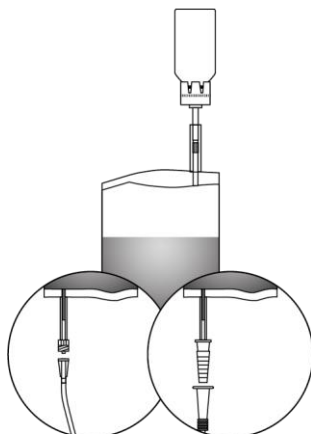
## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Navodila za uporabo/ravnanje

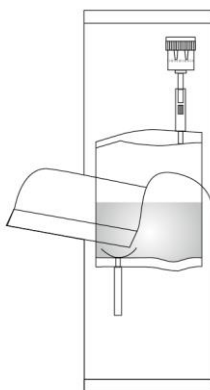
Kateter je treba previdno vstaviti, da ne poškoduje epitela, kar bi lahko povzročilo razvoj sistemske okužbe z BCG. Priporoča se uporaba lubrikanta, da se čim bolj zmanjša tveganje travmatske kateterizacije in da je postopek manj neprijeten za bolnika. Ženske bodo morda potrebovale manj lubrikanta od moških. Izpraznitev mehurja po kateterizaciji zmanjša ostanek lubrikanta in se izvede pred instilacijo BCG.

Pred uporabo je treba zdravilo v aseptičnih pogojih resuspendirati s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida (glejte spodaj). Suspenzijo pred uporabo premešajte tako, da jo nežno vrtite. Izogibajte se stiku zdravila BCG-medac s kožo. Priporočljiva je uporaba rokavic. Vidni makroskopski delci ne vplivajo na učinkovitost in varnost zdravila.

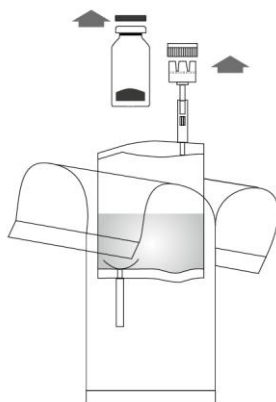
Naslednja navodila za ravnanje z zdravilom se uporabljajo za sistem s stožčastim nastavkom.



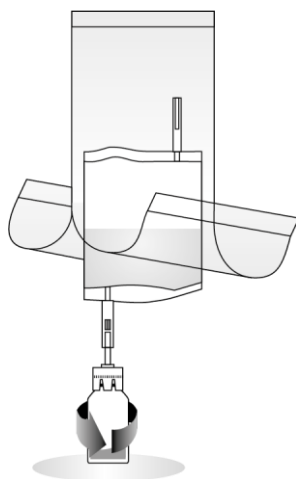
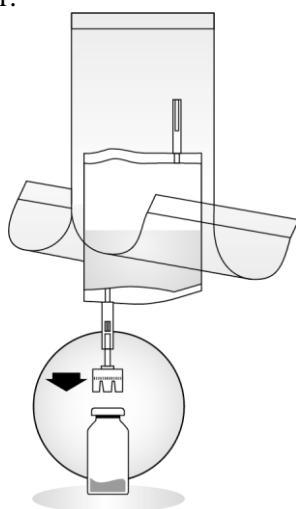
1. Odprite zaščitno vrečko, vendar je ne odstranite povsem! Tako bo konica instilacijskega sistema do zadnjega zaščitena pred kontaminacijo.



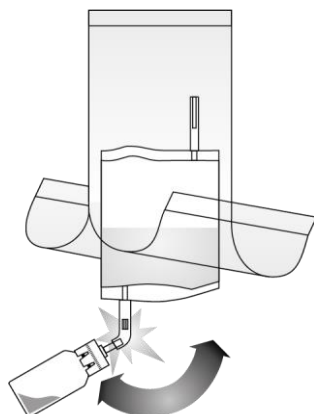
2. Odstranite zaporki viala in instilacijskega sistema. Razprostrite vrečko za odpadke.



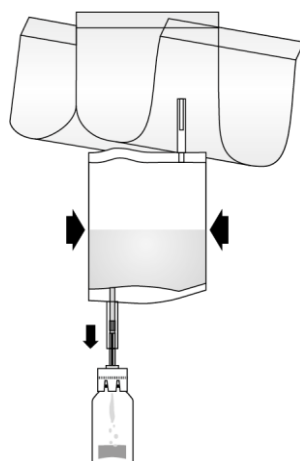
3. Vialo z zdravilom BCG-medac postavite na trdno površino (npr. mizo) in trdno pritisnite nastavek instilacijskega sistema naravnost na vialo z zdravilom BCG-medac. Vialo dvakrat popolnoma zasukajte v isto smer.



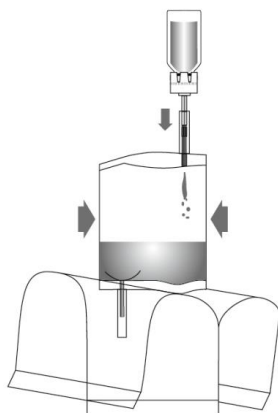
4. Prelomite mehanizem v cevki nastavka z večkratnim upogibanjem v obe smeri. To vzpostavi povezavo. Med tem postopkom držite cevko, ne pa vialo!



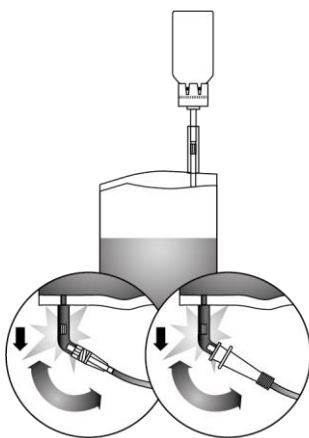
5. Iztisnite tekočino v vialo, vendar vialo ne napolnite do konca. Če se pretok ne vzpostavi, vialo ponovno dvakrat zasukajte v isto smer, da zagotovite popolno preluknjanje septuma. Ta korak ponavljajte, dokler se ne vzpostavi pretok.



6. Celotni sistem obrnite na glavo; iztisnite zrak iz instilacijskega sistema v vialo, ki je na vrhu, in povlecite rekonstituirano zdravilo BCG-medac v instilacijski sistem. Viale ne odstranite.



7. Instilacijski sistem držite pokonci. Zdaj povsem odstranite zaščitno vrečko. Z instilacijskim sistemom povežite kateter. Prelomite zaporni mehanizem v cevki tako, da jo upogibate v obe smeri, in instilirajte suspenzijo zdravila BCG-medac v bolnikov sečni mehur. Po končani instilaciji osvobodite kateter tako, da skozenj potisnete zrak. Instilacijski sistem držite stisnjen in ga skupaj s katetrom odložite v vrečko za odpadke.



Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/00252/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30. 4. 2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 4. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 4. 2021