

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 2×10^8 do 3×10^9 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

Prašek:

bel ali skoraj bel prašek ali porozna pogača z odtenki rumene in sive

Vehikel:

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 zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje s to vrsto zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli in starejši

Za eno instilacijo v sečni mehur je potrebna vsebina ene viala, resuspendirana, 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 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. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo BCG-medac je namenjeno intravezikalni uporabi po rekonstituciji.

Za navodila glede priprave 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. 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 osebje, 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 sistemsko okužbo 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 okužbo 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 azoospermijo. 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.

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>Zelo pogosti:</u> cistitis in vnetne reakcije (granulomi) v mehurju, asimptomatski granulomatozni prostatitis <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) <u>Redki:</u> vaskularna okužba (npr. okužena anevrizma), ledvični absces <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 glavice moškega spolnega uda, orhitis ali epididimitis, odporen proti protituberkuloznemu zdravljenju
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Občasni:</u> citopenija, anemija <u>Zelo redki:</u> cervikalni limfadenitis <u>Neznana:</u> hemofagocitni sindrom
Bolezni imunskega sistema	<u>Zelo pogosti:</u> prehodna sistemska BCG reakcija (zvišana telesna temperatura < 38,5 °C, gripi podobni simptomi, vključno s splošnim slabim počutjem, vročino, mrzlico, splošnim nelagodjem, mialgijo) <u>Zelo redki:</u> preobčutljivostna reakcija (npr. edem vek, kašelj)
Očesne bolezni	<u>Zelo redki:</u> horiorretinitis, konjunktivitis, uveitis
Žilne bolezni	<u>Občasni:</u> hipotenzija <u>Zelo redki:</u> žilna fistula <u>Neznana:</u> vaskulitis (vključno z vaskulitisom centralnega živčnega sistema)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>Občasni:</u> pljučni granulom
Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti:</u> navzea <u>Pogosti:</u> diareja, bolečine v trebuhu <u>Zelo redki:</u> bruhanje, črevesna fistula
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>Občasni:</u> hepatitis
Bolezni kože in podkožja	<u>Občasni:</u> kožni izpuščaj

Organski sistem	Pogostnost in neželeni učinek
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>Pogosti:</u> mialgija <u>Občasni:</u> artritis, artralgijska
Bolezni sečil	<u>Zelo pogosti:</u> pogosto uriniranje z nelagodjem in bolečinami <u>Pogosti:</u> urinska inkontinenca <u>Občasni:</u> makroskopska hematurija, retrakcija mehurja, obstrukcija sečil, kontrahiran mehur <u>Neznana:</u> odpoved ledvic, pielonefritis, nefritis (vključno s tubulointersticijskim nefritsom, intersticijskim nefritsom in glomerulonefritsom)
Motnje reprodukcije in dojk	<u>Neznana:</u> motnje spolovila (npr. bolečine v nožnici, disparevnija), oligospermija, azospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti:</u> utrujenost <u>Pogosti:</u> zvišana telesna temperatura > 38,5 °C <u>Zelo redki:</u> periferni edem
Preiskave	<u>Občasni:</u> zvišani jetrni encimi <u>Neznana:</u> zvišan za prostato specifični antigen (PSA)

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/artralgijska in kožni izpuščaji. V večini primerov artritisa, artralgijske 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 neznano pogostnostjo pojavljajo motnje spolovila (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 sistemske okužbe 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 (npr. pljuč ali jeter) in drugih imunsko posredovanih reakcij bi lahko bila priporočljiva dodatna uporaba kortikosteroidov.

Za priporočila o zdravljenju glejte spodnjo preglednico.

Zdravljenje simptomov, znakov in sindroma	
Simptomi, znaki ali sindrom	Zdravljenje
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 izpuščaj, artralgijske ali artritis ali Reiterjev sindrom	Prekinite zdravljenje z zdravilom BCG-medac. Po potrebi se posvetujte s specialistom za nalezljive bolezni.

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

National version: 03/2025

JAZMP – WS/036 (WS/1293) – 12.3.2025

Zdravljenje simptomov, znakov in sindroma	
Simptomi, znaki ali sindrom	Zdravljenje
	Uporabite antihistaminik ali nesteroidna protivnetna zdravila. V primeru imunske 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.
7. Sistemska reakcija na BCG/okužba z BCG** brez znakov septičnega šoka	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.

**glejte definicijo zgoraj

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, druga 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 α .

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 5×10^8 cfu/vialo, vendar nikakor ne več kot 4 leta od dneva odvzema.

Fizikalna in kemična stabilnost med uporabo je bila dokazana 24 ur, če je zdravilo shranjeno zaščiteno pred svetlobo pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C) ali v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če se ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika in običajno ne smejo biti daljši od 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

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 in aluminijasto zaporko ter 50 ml vehikla v vreči (APP*) s priključkom za vialo in priključkom za kateter, kateter in Luer-Lock na stožčasti priključek.

*APP = polipropilen (poliolefin/polipropilen/stiren, blok kopolimer)

Velikosti pakiranja: 1, 3 ali 5 vial, vreč z vehiklom, Luer-Lock na stožčaste priključke, kateter (katetri).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pomembne informacije o uporabi BCG-medac

BCG-medac lahko uporabljajo samo izkušeni zdravstveni delavci.

Zagotovite ustrezno skladiščenje (glejte poglavje 6.4) in celovitost embalaže.

Zdravilo BCG-medac je treba aplicirati v pogojih, potrebnih za intravezikalno endoskopijo.

BCG-medac se ne sme dajati subkutano, intradermalno, intramuskularno, intravensko ali za cepljenje proti tuberkulozi.

Priključek za Luer-Lock kateter na vreči z vehiklom se sme uporabljati samo za intravezikalno instilacijo!

Osnovna načela in zaščitni ukrepi pri uporabi BCG-medac

Na splošno se je treba izogibati neposrednemu stiku z zdravilom BCG-medac. BCG-medac je zdravilo, ki lahko povzroči okužbo pri ljudeh in predstavlja tveganje za zdravstvene delavce.

Nevarnost lahko nastopi, če lahko zdravilo pride v telo preko poškodovane kože, če pride do vdihavanja aerosolov, če pridejo kapljice v oči, če pride v stik s sluznico ali če se zaužije. V delovnih prostorih ne jejte, pijte in ne kadite ter tu ne shranjujte hrane, pijače ali tobačnih izdelkov. Z BCG-medac se ne sme rokovati v prostoru, kjer se pripravljajo citotoksična zdravila za intravensko uporabo, niti ne sme z njim rokovati osebe, ki pripravlja citotoksična zdravila za intravensko uporabo.

Z zdravilom ne smejo rokovati osebe z znano imunsko pomanjkljivostjo.

Priporočljivo je, da kot osebno zaščitno opremo med rovanjem nosite zaprto zaščitno obleko, odporno na škropljenje, rokavice za enkratno uporabo, masko za dihanje FFP2 in zaščitna očala s stranskimi ščitniki. BCG-medac se lahko prevaža le v zaprtih vsebnikih (za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3).

Po končanem delu obrišite delovne površine z ustreznim razkužilom. Po delu in v primeru stika s kožo si roke razkužite z razkužilom za roke, pustite jih, da se posušijo, umijte jih in uporabite izdelke za nego kože.

Tuberkulinski kožni testi

Intravezikalno zdravljenje z BCG-medac bi lahko povzročilo občutljivost za tuberkulin in zapletlo kasnejšo interpretacijo tuberkulinskih kožnih testov za diagnozo mikobakterijske okužbe. Zato je treba reaktivnost na tuberkulin izmeriti pred dajanjem zdravila BCG-medac.

Priprava rekonstituirane intravezikalne suspenzije

Pred uporabo je treba zdravilo resuspendirati v aseptičnih pogojih s sterilno 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida (glejte navodila za uporabo, korak 7). Kateter je treba namestiti posebno previdno, da se izognemo poškodbam epitelijske sečnice in sečnega mehurja, kar lahko povzroči sistemsko okužbo z BCG. Priporočljiva je uporaba lubrikanta, da zmanjšate tveganje poškodb pri kateterizaciji in naredite postopek bolj udoben. Ženske morda potrebujejo manj lubrikanta kot moški. Ni bilo ugotovljeno, da bi morebitni antiseptični učinek lubrikanta lahko vplival na učinkovitost izdelka. Preden daste BCG-medac, po kateterizaciji izpraznite mehur, da zmanjšate količino lubrikanta, ki bi se lahko vnesla. Suspenzijo pred uporabo premešamo z nežnim vrtenjem. Makroskopsko vidni delci nimajo vpliva na učinkovitost in varnost zdravila.

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo/enkratni odmerek. Morebitno preostalo suspenzijo je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Obnašanje v nujnih primerih in razlitju BCG-medac

Nosite zaščitno obleko in se izogibajte dvigovanju prahu.

Razlito suspenzijo BCG-medac prekrijemo s celulozo in navlažimo z razkužilom, ki je dokazano učinkovito proti mikobakterijam. Po brisanju razlite suspenzije BCG-medac ponovno očistite površino z razkužilom in pustite, da se posuši. Razlitje na koži očistite z ustreznim razkužilom.

Prva pomoč

V primeru kontaminacije se vedno posvetujte z zdravnikom.

V primeru stika s kožo: odstraniti kontaminirana oblačila. Razkužite in očistite kožo ter preverite kontaminacijo ran.

V primeru stika z očmi: izperite prizadeto oko z zadostno količino raztopine za izpiranje oči ali alternativno z vodo. Po potrebi odstranite kontaktne leče.

V primeru zaužitja: izpirajte usta z obilo vode.

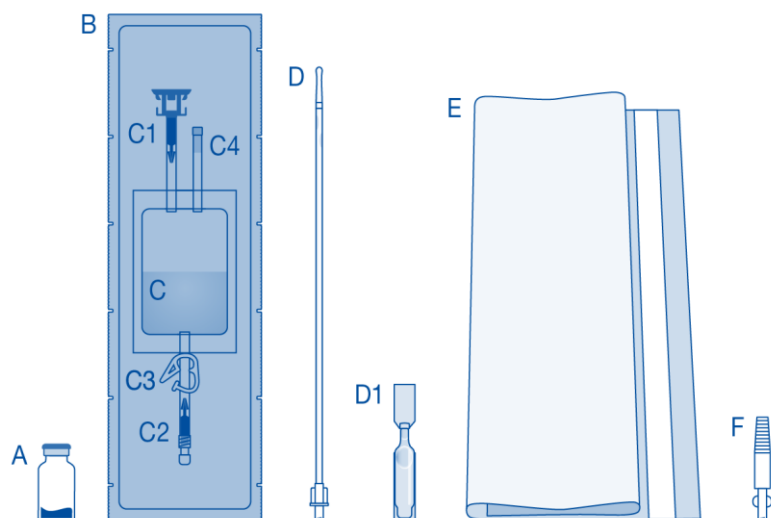
V primeru vdihavanja: zagotovite zadosten dotok svežega zraka.

Za dodatne informacije o katetru glejte ustrezna navodila za uporabo.

Navodila za uporabnike BCG-medac

Sestavine in uporaba kompleta za vkapanje <s katetrom in Luer-Lock na stožčasti priključek>

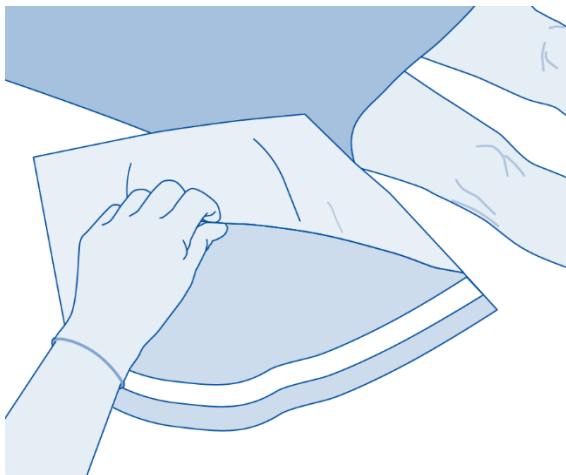
Glavne sestavine kompleta za instilacijo



Glavni sestavni deli	Opis
A	Viala s praškom
B	Zaščitni pokrovček
C	Vreča z vehiklom z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida
C1	Priključek za vialo z zaščitnim pokrovčkom in tesnilom, ki se zlomi
C2	Priključek za Luer-Lock kateter z zaščitnim pokrovčkom in tesnilom, ki se zlomi
C3	Tlačna objemka
C4	Polnilna odprtina brez funkcije aplikacije
D	Luer-Lock kateter
D1	Lubrikant
E	Vreča za odlaganje
F	Luer-Lock na stožčasti priključek

Priključitev vial na vrečo z vehiklom

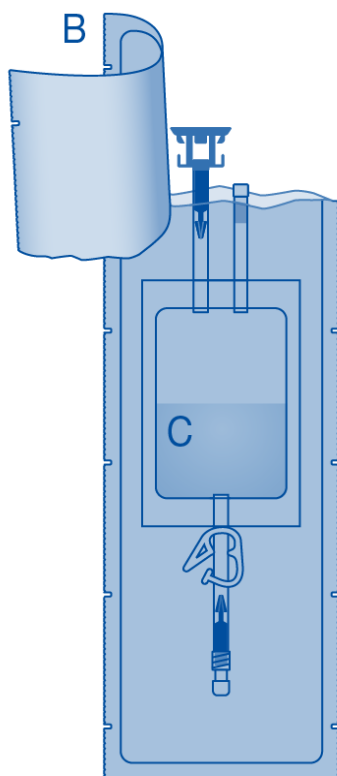
1. Odložite vrečo za odstranjevanje (E), pripravljeno za neposredno odlaganje kompleta po instilaciji, da preprečite kontaminacijo.



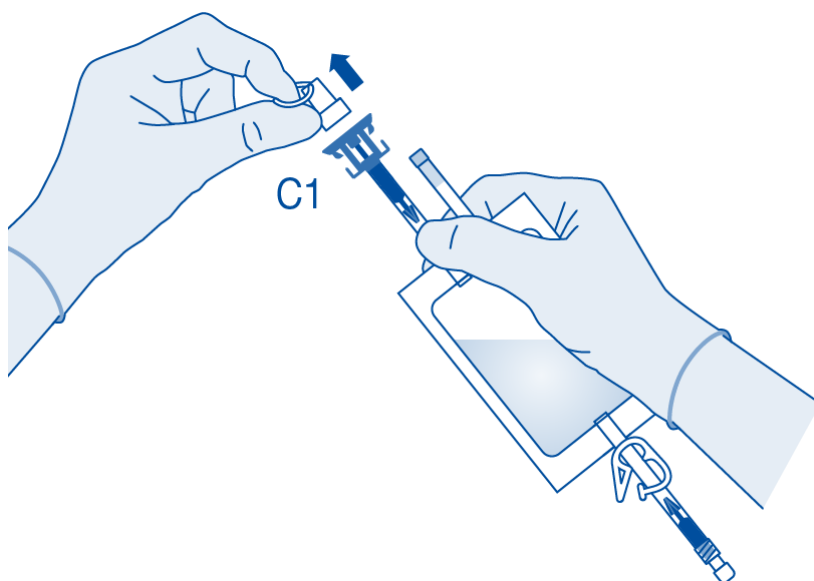
2. Odstranite dvizni pokrovček z viala (A) in razkužite zamašek v skladu z lokalnimi predpisi.



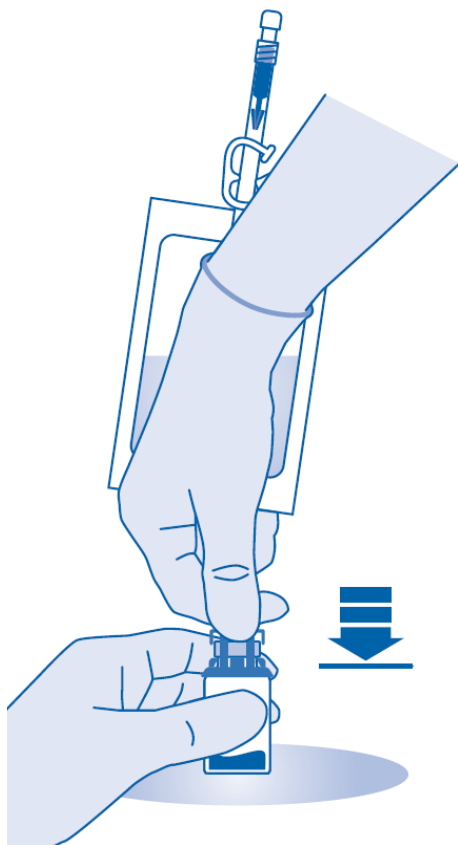
3. Odprite zaščitni pokrovček (B) vreče z vehiklom (C) in popolnoma odstranite zaščitni pokrovček.



4. Odstranite zaščitni pokrovček s priključka viala (C1).

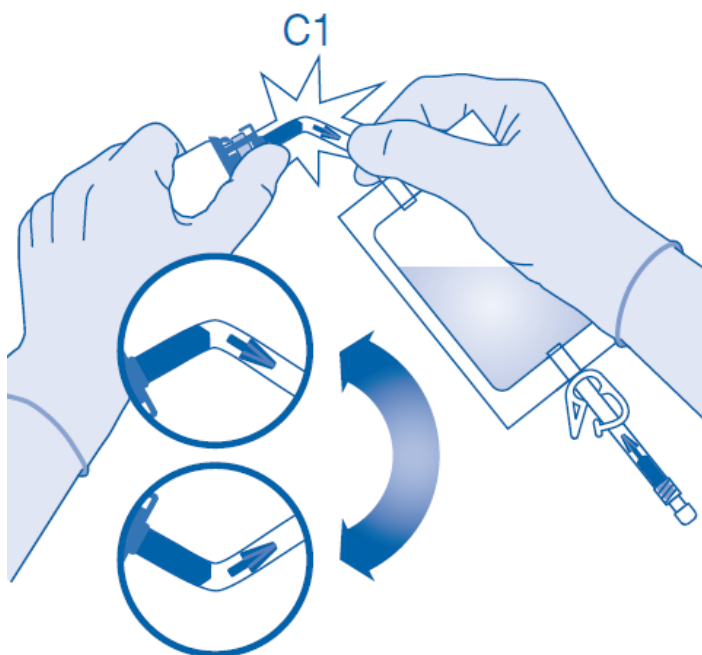


5. Priključek potisnite na vialo do konca.



Mešanje praška z vehiklom

6. Večkrat upognite zlomljivo tesnilo v cevki priključka vial (C1) navzgor in navzdol, da zlomite tesnilo.



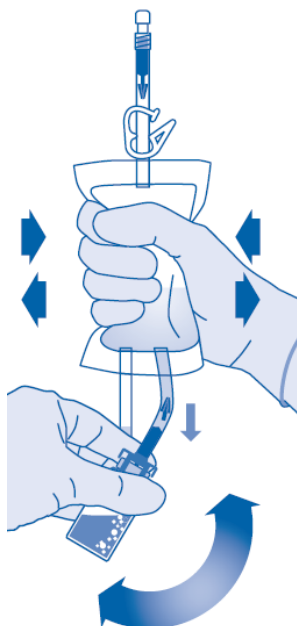
7. Držite **vrečo z vehiklom** tako, da je **viala pod njo**.

Večkrat stisnite vrečo z vehiklom, da prenesete dovolj vehikla v vialo.

Prepričajte se, da viala **ni** popolnoma napolnjena, da omogočite naknadni prenos suspenzije v vrečo z vehiklom. Nekaj vehikla lahko ostane v vreči.

Med mešanjem zdravila z vehiklom **počasi** vrtite vialo, da čim bolj zmanjšate močno penjenje. Če je veliko pene, pustite vialo na kratko počivati (nekaj minut).

Vsebina viala mora tvoriti homogeno suspenzijo. To lahko traja nekaj minut.



8. **Vrečo z vehiklom** obrnite na glavo in jo držite tako, da bo **viala nad njo**.

Držite vialo.

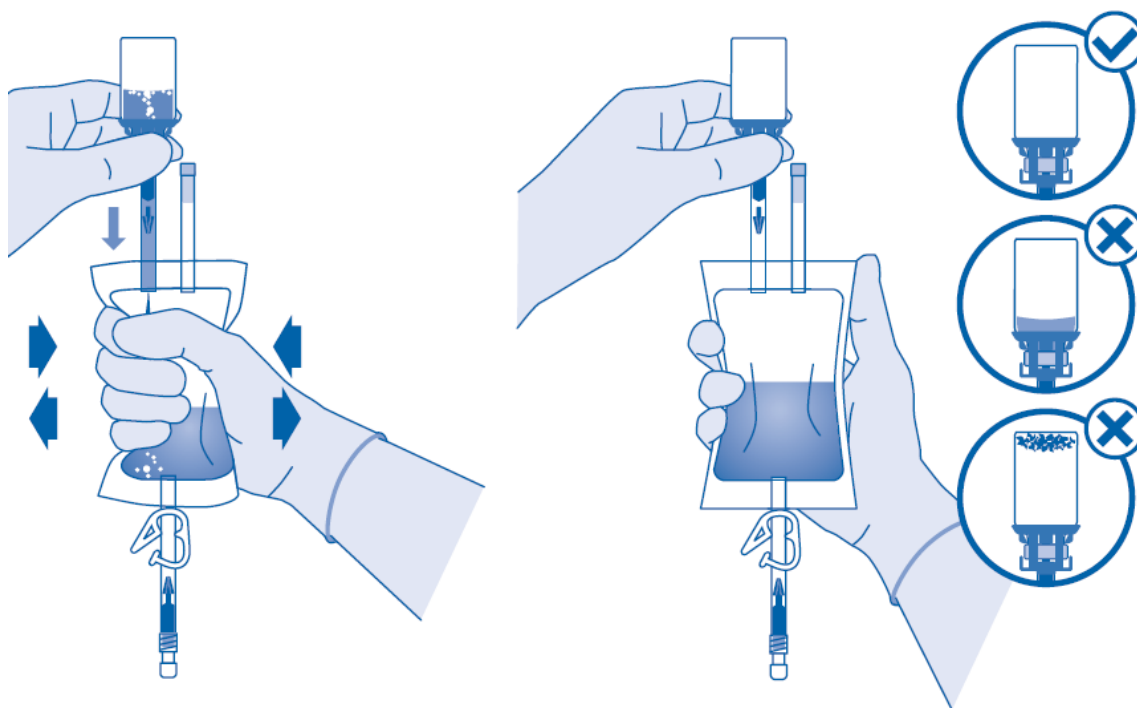
Večkrat stisnite vrečo z vehiklom, dokler ni viala popolnoma prazna.

Če v viali ostane prašek ponovite koraka 7 in 8.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

Če zdravila ne uporabite takoj, glejte poglavje 6.3 »Rok uporabnosti«.

Suspenzijo ne smete instilirati pri temperaturi hladilnika, da preprečite, da bi bolnik čutil potrebo po uriniranju, kar bi povzročilo skrajšanje časa izpostavljenosti.



Kateterizacija

9. Kateterizirajte bolnika v skladu z lokalnimi predpisi in navodili za uporabo s priloženim Luer-Lock katetrom (D) in lubrikantom (D1) ali drugim primernim katetrom in/ali lubrikantom.

Izpraznite sečni mehur s pomočjo katetra.

Opomba za uporabo s samoizbranim katetrom s stožčastim priključkom:

Za povezavo vreče s samoizbranim katetrom (ni prikazan) je treba uporabiti priložen Luer-Lock na stožčasti priključek (F).

Za to je treba izvesti naslednje dodatne korake:

- Odstranite zaščitni pokrovček s priključka katetra (C2, glejte korak 10).
- Rotirajte in zavrtite vrečo, preden jo povežete, da ponovno premešate morebitne usedline.
- Povežite Luer-Lock na stožčasti priključek (F) na priključek katetra (C2) vreče.
- Previdno povežite vrečo s priključkom (F) na bolnikov kateter.
- Nato nadaljujte z 11. korakom.

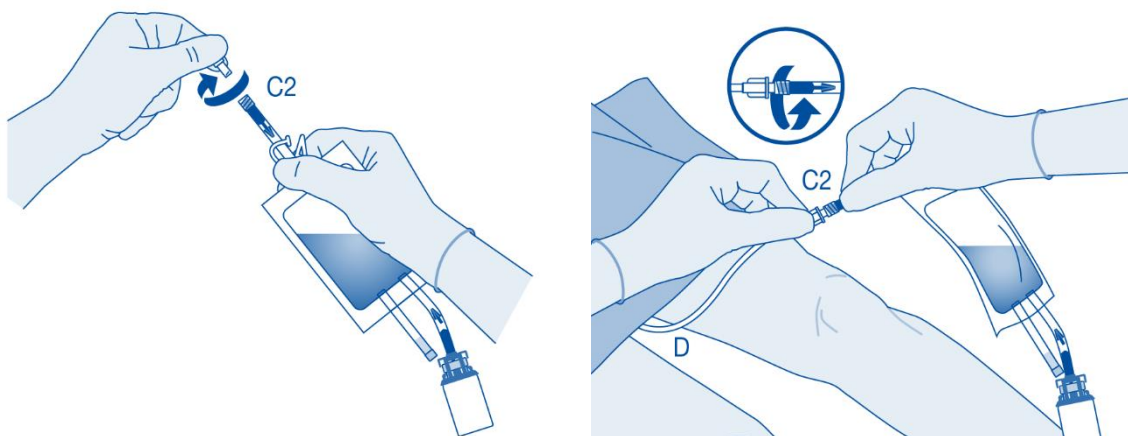
Priključitev katetra na vrečo z vehiklom

10. Če želite mešati morebitne usedline, rotirajte in zavrtite vrečo, preden jo povežete.

Suspenzije ne dajajte pri temperaturi hladilnika.

Odstranite zaščitni pokrovček s priključka katetra (C2).

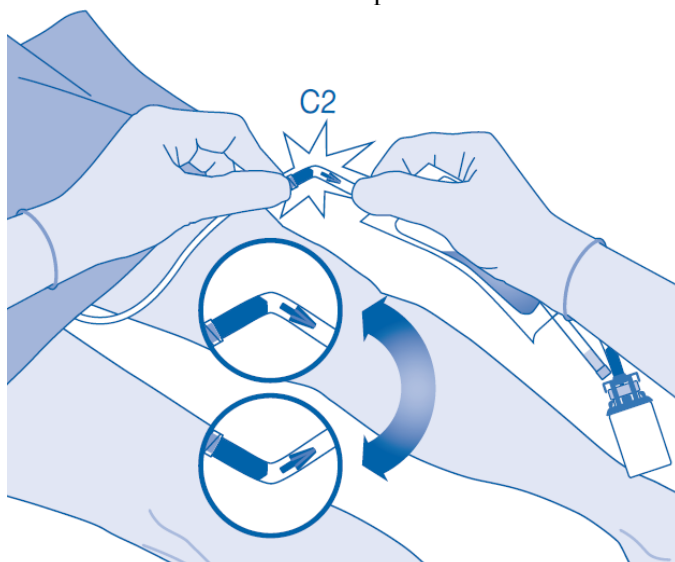
Priključite bolnikov Luer-Lock kateter (D) s priključkom katetra (C2) vreče z vehiklom.



Instilacija

11. Večkrat upognite zlomljivo tesnilo v cevki priključka katetra (C2) navzgor in navzdol, da zlomite tesnilo.

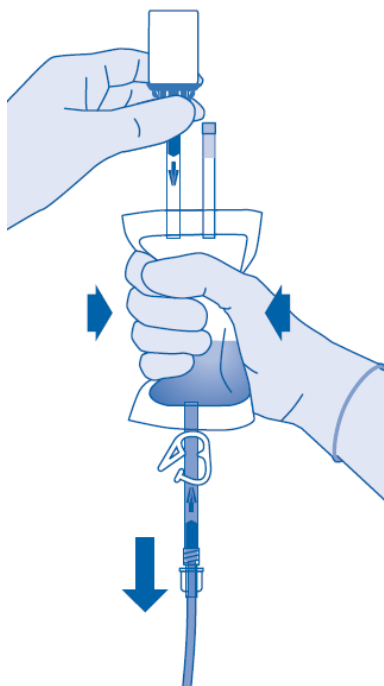
Pri tem držite bolnikov kateter pri miru.



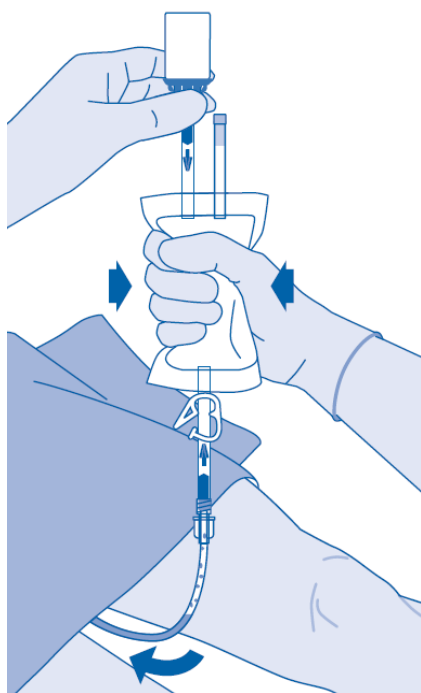
12. Vrečo z vehiklom držite tako, da je viala obrnjena na glavo nad vrečo.

Z drugo roko **nežno** stisnite vrečo z vehiklom, da se zdravilo **počasi** instilira v bolnikov sečni mehur.

Nadaljujte s stiskanjem, dokler vreča z vehiklom in viala nista prazni.

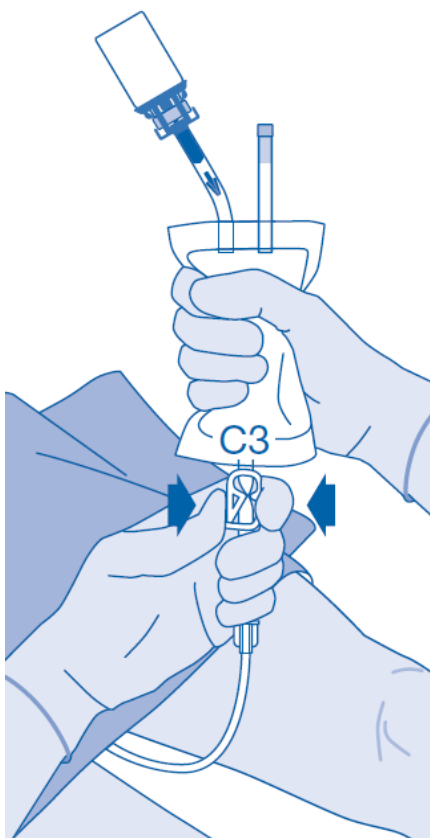


13. Iztisnite preostali zrak iz vreče z vehiklom, da čim bolj izpraznite kateter.

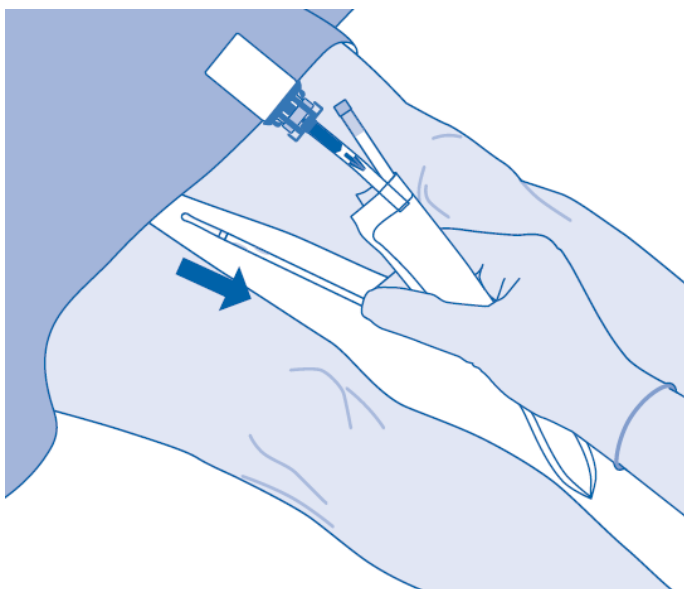


Po instilaciji

14. Zapiranje tlačne objemke (C3) prepreči refluks tekočine v kateter in zmanjša tveganje kontaminacije. Druga možnost je, da med izvajanjem korakov 15 in 16 držite vrečo z vehiklom stisnjeno.

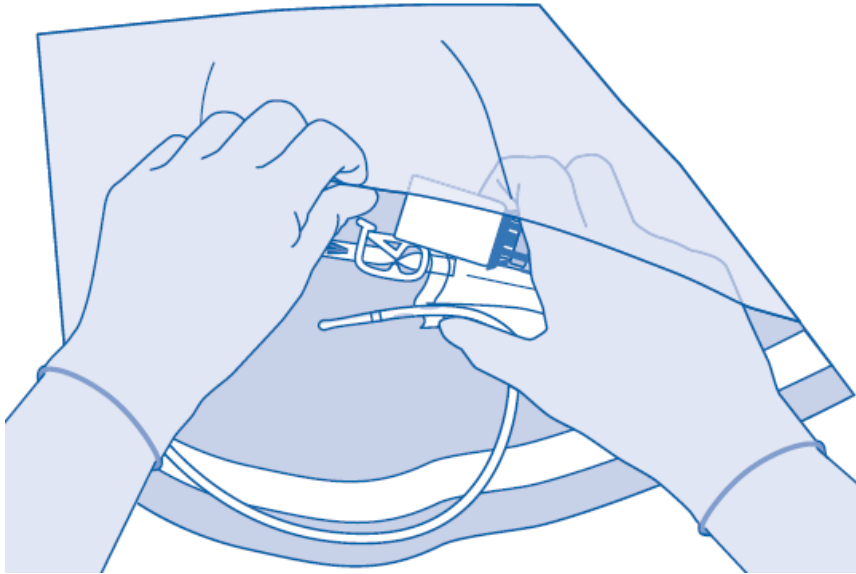


15. **Previdno** odstranite kateter iz mehurja, ne da bi odklopili vreče z vehiklom s katetra. Preprečite kontaminacijo zaradi brizgajočih kapljic.



16. Izdelek zavržite v skladu z nacionalnimi predpisi z uporabo vreče za odstranjevanje.

Vsebina vial je namenjena samo za enkratno uporabo/enkratni odmerki. Morebitno preostalo suspenzijo je treba zavržiti.



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

12. 3. 2025