SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BCG-medac prašak i otapalo za intravezikalnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži:
BCG (Bacillus Calmette Guérin) bakterija izvedena iz *Mycobacterium bovis*, živa, atenuirana, soj RIVM izveden iz soja 1173-P2
$2x10^8$ do $3x10^9$ vijabilnih jedinica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za intravezikalnu suspenziju

Prašak:
Bijeli ili gotovo bijeli prašak ili porozni kolačić s nijansama žute i sive boje
Otapalo:
Bezbojna, bistra otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje neinvazivnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura:

- kurativno liječenje *carcinoma in situ*
- profilaktičko liječenje ponovne pojave:
  - urotelnog karcinoma ograničenog na sluznicu:
    - Ta G1-G2 ako se radi o višežarišnom i/ili opetovanom tumoru
    - Ta G3
  - urotelnog karcinoma lamine proprije ali ne mišićnog tkiva mjehura (T1)
  - *carcinoma in situ*

4.2 Doziranje i način primjene

BCG-medac mora davati zdravstveni radnik koji ima iskustva s ovom terapijom.

BCG-medac namijenjen je za intravezikalnu upotrebu nakon rekonstitucije.
Prije davanja, upute o pripravljanju BCG-medac suspenzije potražite u dijelu 6.6.

Doziranje

Odrasle i starije osobe
Sadržaj jedne bočice, resuspendiran kako je indicirano, potreban je za jedno ukapavanje u mokraćni mjehur.

Početna terapija

BCG terapiju treba započeti oko 2-3 tjedna nakon transuretralne resekcije (TUR) ili biopsije mjehura te u stanju bez traumatske kateterizacije, i ponavljati je u tjednim razmacima kroz 6 tjedana. Kod srednje i visoko rizičnih tumora nakon toga treba uslijediti terapija održavanja. Sheme za terapiju održavanja opisane su u nastavku.

Terapija održavanja
Na temelju kliničkih ispitivanja preporučuje se terapija održavanja nakon početne terapije. Preporučena shema održavanja sastoji se od 3 ukapavanja koja se provode u tjednim intervalima, u trajanju od najmanje 1 godine do najviše 3 godine u 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. mjesecu. Prema ovoj shemi, kroz razdoblje od tri godine primijeni se do 27 ukapavanja.

Iako terapija održavanja smanjuje ponovnu pojavu bolesti i može smanjiti njezino napredovanje, nuspojave i nelagoda liječenja mogu prevladati nad koristima za neke bolesnike. Stoga je prije početka ili nastavka terapije održavanja važno procijeniti rizike i koristi te uzeti u obzir želje bolesnika. Na temelju klasifikacije tumora i kliničkog odgovora treba procijeniti je li potrebno i dalje davati terapiju održavanja svakih 6 mjeseci nakon prve godine liječenja.

Djeca i adolescenti
Sigurnost i djelotvornost lijeka BCG-medac nije utvrđena u djece. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Bolesnik ne smije uzimati tekućinu kroz 4 sata prije ukapavanja sve do 2 sata nakon ukapavanja.

Uretralni kateter umeće se u mjehur u aseptičkim uvjetima. Treba upotrijebiti dovoljnu količinu lubrikanta da bi se smanjila mogućnost traume urinarne sluznice i time rizik teških komplikacija te da bi se smanjila nelagoda koju bolesnik osjeća tijekom postupka. Mjehur se mora isprazniti prije ukapavanja BCG-a. Potpuno pražnjenje mjehura nakon kateterizacije smanjuje ostatke lubrikanta koji su možda došli do mjehura nakon ukapavanja lijeka BCG-medac.

BCG-medac se uvodi u mjehur pomoću katetera pod niskim tlakom. Ukapana suspenzija BCG-medac treba ostati u mjehuru kroz 2 sata. Za to vrijeme bi suspenzija trebala doći u kontakt s čitavom površinom sluznice mjehura. Zato se bolesnik treba kretati što je više moguće. Ako je bolesnik vezan za krevet, treba ga svakih 15 minuta preokretati s leđa na trbuh i obrnuto. Nakon 2 sata bolesnik treba isprazniti ukapanu suspenziju u sjedećem položaju.

U slučaju da nema specifičnih medicinskih kontraindikacija, preporuča se hiperhidratacija bolesnika kroz 48 sati poslije svakog ukapavanja.
Pacijenti liječeni lijekom BCG-medac trebaju dobiti uputu o lijeku i karticu s upozorenjima za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

BCG-medac se ne smije primjenjivati u bolesnika s imunosupresijom, kao ni u osoba s prirođenom ili stečenom imunodeficijencijom, bila ona uzrokovana istodobno postojećom bolešću (npr. pozitivna serologija na HIV, leukemija, limfom), liječenjem raka (npr. citostatici, zračenje) ili imunosupresivnom terapijom (npr. kortikosteroidi).

BCG-medac se ne smije davati osobama s aktivnom tuberkulozom. Rizik od razvoja aktivne tuberkuloze mora se isključiti odgovarajućom anamnezom te ako je indicirano pomoću dijagnostičkih ispitivanja u skladu s lokalnim smjernicama.

Radioterapija mjehura u anamnezi.

Liječenje BCG-medacom kontraindicirano je u žena za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6.).

BCG-medac se ne smije ukapavati najmanje 2 do 3 tjedna nakon TUR-a, biopsije mjehura ili traumatske kateterizacije.

Perforacija mjehura koja može stvoriti povećani rizik teških sistemskih infekcija (vidjeti dio 4.4.).

Akutna infekcija mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4.). Asimptomatska, izolirana leukociturija i asimptomatska bakteriurija nisu kontraindikacije za intravezikalnu terapiju lijekom BCG-medac, a antibiotička profilaksa nije nužna.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

BCG-medac se ne smije davati potkožno, intradermalno, intramuskularno, intravenski, kao ni cijepljenjem.

Liječenje simptoma, znakova ili sindroma

Vidjeti dio 4.8.

Mjere opreza pri rukovanju
BCG-medacom ne smije se rukovati u istoj prostoriji niti njime smije rukovati isto osoblje koje pripravlja citotoksične lijekove za primjenu u venu. BCG-medacom ne smije rukovati osoba s poznatom imunodeficijencijom. Treba izbjegavati dodir BCG-medaca s kožom i sluznicom. Kontaminacija može dovesti do reakcije preosjetljivosti ili infekcije obuhvaćenog područja.

Istjecanje BCG-medaca
Ako se suspenzija BCG-medaca prolije, treba je očistiti dezinficijensom koji ima dokazano djelovanje protiv mikobakterija. Ako se prolije po koži, treba je očistiti prikladnim dezinficijensom.

Općenita higijena za bolesnika
Preporučuje se prati ruke i genitalno područje nakon mokrenja. To se posebno odnosi na prva mokrenja nakon ukapavanja BCG-a. Preporučuje se uporaba prikladnog dezinficijensa ako dođe do kontaminacije kožnih lezija.

Tuberkulinski testovi
Kožni testovi
Intravezikalno liječenje BCG-medacom može izazvati osjetljivost na tuberkulin i poremetiti naknadnu interpretaciju tuberkulinskih kožnih testova za dijagnosticiranje mikobakterijske infekcije. Zato se reaktivnost na tuberkulin treba ispitati prije davanja BCG-medaca.

Otkrivanje bakterija Bacillus Calmette Guérin
Liječnici trebaju znati da negativna biopsija na bakterije i negativni rezultati pretraga ne isključuju sistemsku infekciju BCG-om. U nekoliko slučajeva nisu uspješno otkrivene bakterije iako je bolesnik patio od sistemske infekcije BCG-om. Dostupne metode nisu pouzdane (mikroskopija, lančana reakcija polimeraze i/ili kulture i/ili otkrivanje histologije kompatibilne s tuberkulozom).

Teške sistemske infekcije BCG-om / reakcije na BCG
Traumatsko ukapavanje može potaknuti ispade BCG septikemije uz mogući septični šok i situacije opasne po život. Mogućnosti liječenja navedene su u dijelu 4.8.

Prije svakog ukapavanja BCG-a u mjehur treba isključiti infekciju mokraćnog sustava (upala sluznice mjehura može povećati rizik od hematološkog širenja BCG-a). Ako se infekcija mokraćnog sustava dijagnosticira za vrijeme terapije BCG-om, liječenje treba prekinuti dok se nalazi mokraće ne normaliziraju i liječenje antibioticima završi.

Prije početka terapije BCG-om treba razmotriti mogućnost teških infekcija BCG-om koje zahtijevaju antituberkuloznu terapiju, posebice u starijih bolesnika (vidjeti Stariji bolesnici) i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Teške sistemske infekcije BCG-om / reakcije na BCG prijavljene su u manje od 5 % slučajeva. Znakovi i simptomi navedeni su u dijelu 4.8.

Postoji li sumnja na sistemsku infekciju, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti. Infekcija BCG-om može biti smrtonosna. Dodatne informacije potražite u dijelu 4.8.

Za razliku od sistemskih infekcija, Reiterov sindrom očituje se kao poglavito imunosno posredovana reakcija koja nije nužno uzrokovana širenjem BCG-a, već je također može uzrokovati BCG lokaliziran samo u mokraćnom sustavu.

Povišena tjelesna temperatura ili masivna hematurija
Liječenje treba odgoditi dok se ne riješi istodobno prisutna povišena tjelesna temperatura ili masivna hematurija.

Mali kapacitet mjehura
Rizik od kontrakture mjehura može biti povećan u bolesnika s malim kapacitetom mjehura.

HLA-B27
U bolesnika s pozitivnim HLA-B27 moguća je veća pojavnost reaktivnog artritisa ili Reiterova sindroma.

Razbuktavanje latentne infekcije BCG-om (uključujući zakašnjelu dijagnozu)
Prijavljeni su pojedinačni slučajevi u kojima su bakterije BCG-a ostale u organizmu nekoliko godina. Takve latentne infekcije BCG-om mogu se razbuktati godinama nakon prvotne infekcije, posebno kao posljedica granulomatoznog pneumonitisa, apscesa, inficiranih aneurizma, infekcija usatka, presatka ili okolnog tkiva.
Bolesnik mora biti svjestan da je moguće kasno razbuktavanje latentnih infekcija BCG-om te biti informiran o mjerama koje treba poduzeti ako se jave simptomi kao vrućica i gubitak težine nepoznatog uzroka.
Postoji li sumnja na razbuktavanje latentne infekcije BCG-om, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti.

Stariji bolesnici
Davanje BCG-a starijim bolesnicima nije kontraindicirano. Međutim, prije prvog davanja treba razmotriti rizik sistemske infekcije BCG-om / reakcije na BCG. Stariji bolesnici možda pate od oštećenja funkcije bubrega ili jetre, što može utjecati na liječenje antituberkuloznim lijekovima u slučaju teške sistemske infekcije BCG-om / reakcije na BCG. Poseban oprez potreban je u slučaju starijih bolesnika s pogoršanim općim zdravstvenim stanjem.

Trudnoća
BCG-medac se ne preporuča za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici u kontaktu s osobama s imunosupresijom
Bolesnici liječeni lijekom BCG-medac moraju primjenjivati odgovarajuće higijenske mjere ako su u kontaktu s bolesnicima s imunosupresijom. Bakterija *M. bovis* manje je patogena od bakterije *M. tuberculosis* i još nije prijavljen prijenos s jedne osobe na drugu, no ta se mogućnost ne može isključiti u bolesnika s imunosupresijom.

Prijenos spolnim putem
Dosad nije zabilježen prijenos BCG-a spolnim putem, ali se preporuča rabiti kondom kod seksualnog kontakta kroz tjedan dana nakon liječenja pomoću BCG-a.

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bakterije BCG osjetljive su na antituberkulozne lijekove (npr. etambutol, streptomicin, p-aminosalicilna kiselina [PAS], izoniazid [INH] i rifampicin), antibiotike i antiseptike. Opisana je otpornost na pirazinamid i cikloserin.

Za vrijeme liječenja intravezikalnim ukapavanjem BCG-a treba izbjegavati istodobno davanje antituberkulotika i antibiotika kao što su fluorokinolon, doksiciklin ili gentamicin zbog osjetljivosti BCG-a na te lijekove.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema podataka ili su podaci o primjeni BCG-medaca u trudnica ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama. Ne preporučuje se koristiti lijek BCG-medac tijekom trudnoće.

Dojenje
Nema dovoljno podataka o izlučivanju BCG-a/metabolita u majčino mlijeko. Lijek BCG-medac je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost
Ustanovljeno je da intravezikalna terapija BCG-om štetno utječe na spermatogenezu i može prouzročiti oligospermiju ili azoospermiju. Ispitivanja provedena na životinjama pokazuju da ti učinci mogu biti prolazni i reverzibilni. Ipak, prije početka terapije muškarci bi trebali zatražiti savjet o mogućnosti pohrane sperme.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lokalni ili sistemski simptomi za vrijeme liječenja BCG-medacom mogli bi utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U nastavku su navedene nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalosti su sljedeće: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥1/10.000 do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10.000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine prema učestalosti nuspojave su navedene prema težini, od težih do najblažih.

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost i nuspojava**
Infekcije i infestacije	Vrlo često cistitis i upalne reakcije (granulomi) mjehura, asimptomatski granulomatozni prostatitis Manje često infekcija mokraćnog sustava, orhitis, epididimitis, simptomatski granulomatozni prostatitis, teška sistemska BCG reakcija/infekcija, BCG sepsa, milijarna pneumonija, kožni apsces, Reiterov sindrom (konjunktivitis, asimetrični oligoartritis i cistitis)

	Rijetko krvožilna infekcija (npr. inficirana aneurizma), bubrežni apsces Vrlo rijetko BCG infekcija implantata i okolnog tkiva (npr. infekcija aortnog implantata, srčanog defibrilatora, artroplastike kuka ili koljena), infekcija regionalnih limfnih čvorova, osteomijelitis, infekcija koštane srži, peritonitis, apsces psoasa, infekcija glansa penisa, orhitis ili epididimitis otporan na antituberkuloznu terapiju
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često citopenija, anemija Vrlo rijetko cervikalni limfadenitis Nepoznato hemofagocitni sindrom
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često prolazna sistemska reakcija na BCG (povišena tjelesna temperatura <38,5 °C, simptomi nalik gripi koji uključuju slabost, povišenu tjelesnu temperaturu, zimicu, opću nelagodu i mijalgiju) Vrlo rijetko reakcija preosjetljivosti (npr. edem očnih kapaka, kašalj)
Poremećaji oka	Vrlo rijetko korioretinitis, konjunktivitis, uveitis
Krvožilni poremećaji	Manje često hipotenzija Vrlo rijetko krvožilna fistula Nepoznato vaskulitis (uključujući vaskulitis središnjeg živčanog sustava)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često plućni granulom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često mučnina Često Diareja, bol u abdomenu Vrlo rijetko povraćanje, crijevna fistula
Poremećaji jetre i žuči	Manje često hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često kožni osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često mijalgija Manje često artritis, artralgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često učestalo mokrenje uz nelagodu i bolnost Često urinarna inkontinencija Manje često makroskopska hematurija, retencija mokraće, opstrukcija mokraćnog sustava, kontrakcija mjehura Nepoznato zatajenje bubrega, pijelonefritis, nefritis (uključujući tubulointersticijski nefritis, intersticijski nefritis i glomerulonefritis)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato genitalni poremećaji (npr. vaginalna bol, dispareunija), oligospermija, azoospermija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor Često povišena tjelesna temperatura >38,5 °C Vrlo rijetko periferni edem
Pretrage	Manje često Povišene razine jetrenih enzima Nepoznato Povišena razina antigena specifičnog za prostatu (PSA)

Nuspojave BCG terapije su česte, ali su uglavnom blage i prolazne. Štetne reakcije obično se povećavaju s brojem ukapavanja BCG-a.

U čestim slučajevima može nastupiti mijalgija, a u manje čestim slučajevima može nastupiti artritis/artralgija i kožni osip. U većini slučajeva artritisa, artralgije i kožnog osipa njihova se pojavnost može pripisati bolesnikovim reakcijama preosjetljivosti na BCG. U nekim slučajevima može se pokazati potrebnim prekinuti davanje BCG-medaca.

Lokalne nuspojave
Tegobe i bolnost pri mokrenju te učestalo mokrenje javljaju se u do 90 % bolesnika. Cistitis i upalna reakcija (granulomi) mogu biti bitan dio antitumorske aktivnosti. Ostale, manje česte lokalne nuspojave: makroskopska hematurija, infekcija mokraćnog sustava, retrakcija mjehura, opstrukcija mokraćnog sustava, kontraktura mjehura, simptomatski granulomatozni prostatitis, orhitis i epididimitis. Rijetka je pojava bubrežnog apscesa.
Osim toga, mogu se pojaviti genitalni poremećaji (npr. vaginalna bol, dispareunija) nepoznate učestalosti.

Prolazna sistemska BCG reakcija
Može nastupiti blago povišena tjelesna temperatura, simptomi nalik gripi i opća nelagoda. Ovi se simptomi obično povlače kroz 24 - 48 sati i treba ih liječiti standardnom simptomatskom terapijom. Ove reakcije označavaju početak imunološke reakcije. Sve bolesnike koji primaju ovaj lijek treba pozorno motriti i uputiti ih da izvijeste o svim slučajevima povišene tjelesne temperature ili drugih tegoba izvan mokraćnog sustava.

Teške sistemske nuspojave/infekcije

Teško je razlikovati infekciju BCG-om od imunosne reakcije na BCG jer su simptomi na početku vrlo slični. Nasuprot tome, prolazna sistemska reakcija na BCG vrlo je česta nuspojava koja se mora razlikovati.

Klinički znakovi i simptomi infekcije BCG-om / reakcije na BCG na početku jesu povišena tjelesna temperatura >39,5 ºC tijekom najmanje 12 sati, povišena tjelesna temperatura > 38,5 ºC tijekom najmanje 48 sati i pogoršavanje općeg zdravstvenog stanja. Tipični su znakovi infekcije pojava milijarne pneumonije i granulomatoznog hepatitisa, nenormalni rezultati pretraga jetrene funkcije (posebno povišene vrijednosti alkalne fosfataze), organska disfunkcija (osim one urogenitalnog sustava) s granulomatoznom upalom na biopsiji tijekom vremena.
Postoji li sumnja na sistemsku infekciju, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti.
Infekcija BCG-om može biti smrtonosna.

Iako se simptomi sistemske infekcije BCG-om ne razlikuju od simptoma tuberkuloze, nije potrebno izolirati bolesnika jer je bakterija *M. bovis* manje patogena za ljude od bakterije *M. tuberculosis*.

U slučaju razbuktavanja latentne infekcije većinom se javljaju simptomi povišene tjelesne temperature i gubitka težine nepoznatog uzroka. Nekoliko izvješća o pojedinačnim slučajevima pokazuju da je teško postaviti dijagnozu jer simptomi variraju i liječnici ne sumnjaju na uzročno-posljedičnu vezu s infekcijom BCG-om.
Ispravna i rana dijagnoza te posljedično odgovarajuće liječenje bitni su za ishod i izbjegavanje smrtonosnih posljedica, posebno u starijih i nemoćnih bolesnika. **Imajte na umu da je na ovu temu dostupna kartica s upozorenjima za bolesnika koju treba predati bolesniku (vidjeti i dio 4.4.).**
Postoji li sumnja na razbuktavanje latentne infekcije BCG-om, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti.

Može se preporučiti dodatna primjena kortikosteroida u slučaju sepse, granulomatoznih reakcija (npr. pluća ili jetra) i drugih imunosno posredovanih reakcija.

Preporuke za liječenje nalaze se niže u tablici.

Liječenje simptoma, znakova i sindroma	
Simptomi, znakovi ili sindrom	**Liječenje**
1) Simptomi vezikalne iritacije koji traju manje od 48 sati	Simptomatsko liječenje.
2) Simptom vezikalne iritacije koji traje 48 sati ili duže	Prekinuti liječenje BCG-medacom i započeti liječenje kinolonima. Ako nakon 10 dana ne dođe do potpunog povlačenja simptoma, davati izoniazid (INH)* kroz 3 mjeseca. U slučaju antituberkulozne terapije treba liječenje BCG-medacom definitivno prekinuti.
3) Istodobna bakterijska infekcija mokraćnog sustava	Odgoditi liječenje BCG-medacom dok se nalazi mokraće ne normaliziraju, a liječenje antibioticima završi.
4) Drugi neželjeni urogenitalni učinci: simptomatski granulomatozni prostatitis, epididimitis i orhitis, uretralna opstrukcija i bubrežni apsces	Prekinuti liječenje BCG-medacom. Davati izoniazid (INH)* i rifampicin* kroz 3 do 6 mjeseci, prema težini poremećaja. U slučaju antituberkulozne terapije treba liječenje BCG-medacom definitivno prekinuti.
5) Povišena tjelesna temperatura ispod 38,5 °C koja traje manje od 48 sati	Simptomatsko liječenje paracetamolom.
6) Kožne erupcije, artralgije ili artritis ili Reiterov sindrom	Prekinuti liječenje BCG-medacom. Razmatrati savjetovanje sa specijalistom za zarazne bolesti. Davati antihistaminike ili nesteroidne protuupalne lijekove. U slučaju imunosno posredovane reakcije treba razmotriti terapiju kortizonom. Ako odgovor izostane, davati izonijazid* kroz 3 mjeseca.

	U slučaju antituberkulozne terapije treba liječenje BCG-medacom definitivno prekinuti.
7) Sistemska BCG reakcija/infekcija** bez znakova septičnog šoka	Liječenje BCG-medacom definitivno prekinuti. Razmotriti savjetovanje sa specijalistom za zarazne bolesti. Davati trojnu antituberkuloznu terapiju * kroz 6 mjeseci i terapiju kortikosteroidima niske doze.
8) Sistemska BCG reakcija/infekcija sa znacima septičnog šoka	Definitivno prekinuti liječenje BCG-medacom. Smjesta dati antituberkuloznu terapiju trima lijekovima* u kombinaciji s kortikoterapijom visokih doza i brzog učinka. Zatražiti mišljenje specijalista za zarazne bolesti.

***Oprez**: BCG-bakterije su osjetljive na sve antituberkulozne lijekove koji su danas u upotrebi osim pirazinamida. Ako je neophodna trojna antituberkulozna terapija, obično se preporuča kombinacija izoniazida (INH), rifampicina i etambutola.
**vidjeti gore definiciju

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem (vidjeti pojedinosti u nastavku).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

Malo je vjerojatno da može doći do predoziranja, jer jedna bočica BCG-medaca odgovara jednoj dozi.

Nema podataka koji bi ukazivali na to da predoziranje može dovesti do bilo kakvih drugih simptoma osim opisanih nuspojava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX03

BCG-medac je liofilizirana suspenzija živih atenuiranih bakterija Bacillus Calmette-Guérin malog infekcijskog potencijala, izvedenih iz *Mycobacterium bovis*, soj RIVM.

Mehanizam djelovanja

BCG-medac potiče imunološki sustav i ima antitumorsko djelovanje.

Podaci iz ispitivanja pokazuju da BCG djeluje kao nespecifični imunopojačivač i to ne kroz samo jedan mehanizam, nego višestrukim djelovanjem koje obuhvaća stanice imunološkog sustava. BCG djeluje poticajno na slezenu, pojačava funkciju makrofaga u slezeni i aktivira prirodne stanice ubojice. Ukapavanje BCG-a potiče porast granulocita, monocita/makrofaga i T limfocita, što ukazuje na lokalno aktiviranje imunološkog sustava. Citokini IL1, IL2, IL6 i TNFα također bilježe porast.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Većina bacila izlučuje se mokraćom u prvim satima od ukapavanja. Još se ne zna mogu li mikobakterije prijeći neoštećenu urotelnu stijenku. Postoji nekoliko pojedinačno prijavljenih slučajeva gdje je BCG bakterija perzistirala u mokraćnom sustavu više od 16 mjeseci (vidjeti dio 4.4.).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

BCG soj RIVM ispitan je na različitim životinjama na toksičnost, imunostimulacijska svojstva i antitumorsku aktivnost. Visoke doze BCG-a uzrokovale su smanjenje težine kod miševa, a zapažen je i jetreni poremećaj. Injekcija u venu bila je pirogena kod kunića. Opetovano ukapavanje izazvalo je upalne reakcije u stijenci mjehura kod zamoraca. Od nuspojava, kod visokih doza nastala su granulomatozna oštećenja jetre i pluća. Intravezikalna primjena je kod pasa pokazala minimalna mehanička oštećenja urotela, dok nikakvi znaci aktivne upale nisu zapaženi u suburotelnoj stromi. Nisu provedena ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti i reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak: poliželin, bezvodna glukoza i polisorbat 80.
Otapalo: natrijev klorid i voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

BCG-medac nije kompatibilan s hipotoničnim i hipertoničnim otopinama.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti je 2 godine ili 3 godine kad je količina vijabilnih jedinica kod puštanja lijeka u promet veća od $5x10^8$ cfu po bočici, ali ne duže od 4 godine od datuma žetve.

Fizička i kemijska stabilnost pri uporabi dokazano traje 24 sata kada se čuva zaštićeno od svjetla na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) ili temperaturi hladnjaka (2 °C – 8 °C).
S mikrobiološkog gledišta, lijek treba upotrijebiti odmah.
Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno neće biti duže od 24 sata pri 2 °C do 8 °C, osim ako se priprema suspenzije ne obavlja u kontroliranim i potvrđenim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 staklena bočica (staklo tipa I) s praškom u kutiji, 50 mL otapala u vrećici (napredni polipropilen, APP), 1 kateter i 1 Luer-Lock za konični priključak, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Važne informacije za uporabu lijeka BCG-medac
BCG-medac smiju upotrebljavati samo iskusni zdravstveni radnici.
Osigurajte prikladan način čuvanja (pogledajte dio 6.4) i cjelovitost pakiranja.

BCG-medac treba davati u uvjetima potrebnim za intravezikalnu endoskopiju.

BCG-medac ne smije se primjenjivati potkožno ili u kožu, u mišić ili venu ili kao cjepivo protiv tuberkuloze.
Luer-Lock priključak katetera vrećice s otapalom smije se koristiti samo za intravezikalno ukapavanje!

Osnovna načela i zaštitne mjere za uporabu lijeka BCG-medac
Općenito, treba izbjegavati izravan kontakt s lijekom BCG-medac. BCG-medac je lijek koji može uzrokovati infekciju u ljudi i predstavljati rizik za zdravstvene radnike. Opasnost se može javiti ako lijek može prodrijeti u tijelo preko ozlijeđene kože, ako se udahnu aerosoli, kapljice dospiju u oči ili dođu u dodir sa sluznicom ili ako se proguta. Nemojte jesti, piti ili pušiti u radnim prostorijama i nemojte ovdje skladištiti hranu, piće ili duhanske proizvode. Lijekom BCG-medac ne smije se rukovati u prostoriji u kojoj se pripravljaju citotoksični lijekovi za intravensku primjenu, niti njima smije rukovati osoblje koje pripravlja citotoksične lijekove za intravensku primjenu.
Ovim lijekom ne smiju rukovati osobe s poznatom imunodeficijencijom.
Preporučuje se nositi zatvoreni zaštitni mantil otporan na prskanje, jednokratne rukavice, respiratornu masku FFP2 i zaštitne naočale s bočnim štitnicima kao osobnu zaštitnu opremu tijekom rukovanja.
Lijek BCG-medac smije se transportirati samo u zatvorenim spremnicima (za uvjete skladištenja nakon pripreme suspenzije, pogledajte dio 6.3).
Nakon dovršetka postupka, obrišite radne površine prikladnom otopinom za dezinfekciju. Nakon dovršetka postupka i u slučaju kontakta s kožom, dezinficirajte ruke sredstvom za dezinfekciju ruku, pustite ih da se osuše, operite ih i upotrijebiti proizvode za njegu kože.

Tuberkulinski kožni testovi
Intravezikalno liječenje BCG-medacom može izazvati osjetljivost na tuberkulin i poremetiti naknadnu interpretaciju tuberkulinskih kožnih testova za dijagnosticiranje mikobakterijske infekcije. Zato se reaktivnost na tuberkulin treba ispitati prije davanja BCG-medaca.

Pripravljanje rekonstituirane intravezikalne suspenzije
Prije uporabe lijek se mora resuspendirati pod aseptičnim uvjetima sterilnom 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/mL) (vidjeti upute za uporabu, korak 7). Kateter se treba postaviti s posebnom pažnjom kako bi se izbjegle ozljede uretre i epitela mokraćnog mjehura, što može dovesti do sistemske infekcije BCG-om. Preporučuje se primjena lubrikanta kako bi se smanjio rizik od traumatske kateterizacije i postupak učinio ugodnijim. Ženama je možda potrebno manje lubrikanta nego muškarcima. Nije opaženo da bi mogući antiseptički učinak lubrikanta mogao utjecati na lijek.
Prije primjene lijeka BCG-medac, ispraznite mjehur nakon kateterizacije kako bi se smanjila količina lubrikanta koji se možda unio. Suspenzija se miješa laganom vrtnjom prije uporabe. Makroskopski vidljive čestice nemaju utjecaja na učinkovitost i neškodljivost ovoga lijeka.
Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu uporabu/jednu dozu. Sav preostali sadržaj suspenzije mora se zbrinuti.
Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal moraju se zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Ponašanja u hitnim slučajevima i prosipanja lijeka BCG-medac
Nosite zaštitnu odjeću i izbjegavajte podizanje prašine.
Prekrijte prolivenu suspenziju lijeka BCG-medac celulozom i navlažite ju sredstvom za dezinfekciju koje je dokazano učinkovito protiv mikobakterija. Nakon brisanja prosute suspenzije lijeka BCG-medac, ponovo očistite površinu otopinom za dezinfekciju i ostavite da se osuši. Ako se suspenzija prolije po koži, treba ju očistiti odgovarajućim dezinficijensom.

Prva pomoć
U slučaju kontaminacije uvijek se posavjetujte s liječnikom.
U slučaju kontakta s kožom, skinite kontaminiranu odjeću. Dezinficirajte i očistite kožu, i provjerite kontaminaciju rana.
U slučaju kontakta s očima: isperite zahvaćeno oko odgovarajućom otopinom za ispiranje očiju ili vodom. Ako su prisutne, izvadite kontaktne leće.
U slučaju gutanja: isperite usta s puno vode.

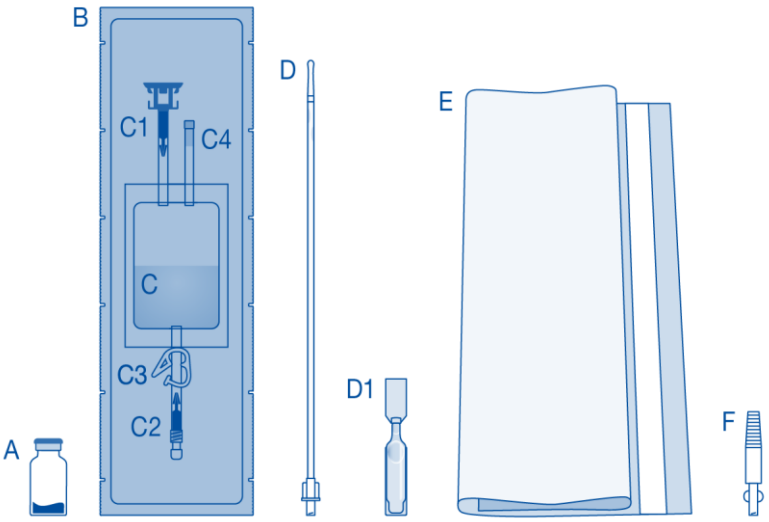
U slučaju udisanja: osigurajte dovoljan dovod svježeg zraka.

Za dodatne informacije o kateteru, vidjeti pripadajuće upute za upotrebu.

Upute za korisnike lijeka BCG-medac

Sastojci i primjena kompleta za ukapavanje

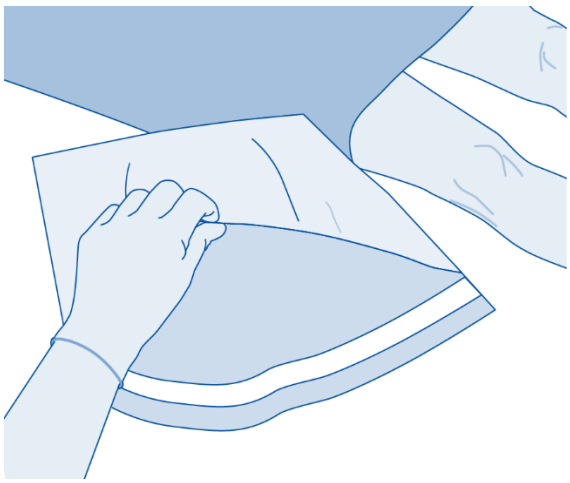
Glavni sastojci kompleta za ukapavanje



Glavni sastojak	Opis
A	Bočica s praškom
B	Zaštitni omot
C	Vrećica s otapalom s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/mL)
C1	Spojnik za bočice sa zaštitnim čepom i zatvaračem koji se treba prelomiti
C2	Luer-Lock priključak za kateter sa zaštitnim čepom i zatvaračem koji se treba prelomiti
C3	Stezaljka za tlak
C4	Otvor za punjenje bez funkcije primjene
D	Luer-Lock kateter
D1	Lubrikant
E	Vrećica za otpad
F	Luer-Lock za konični priključak

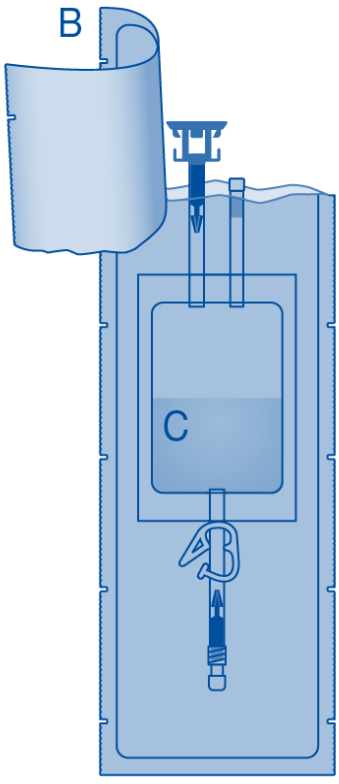
Spajanje bočice s vrećicom s otapalom

1. Rastvorite vrećicu za otpad (E) spremnu za izravno zbrinjavanje kompleta nakon ukapavanja, radi sprječavanja kontaminacije.

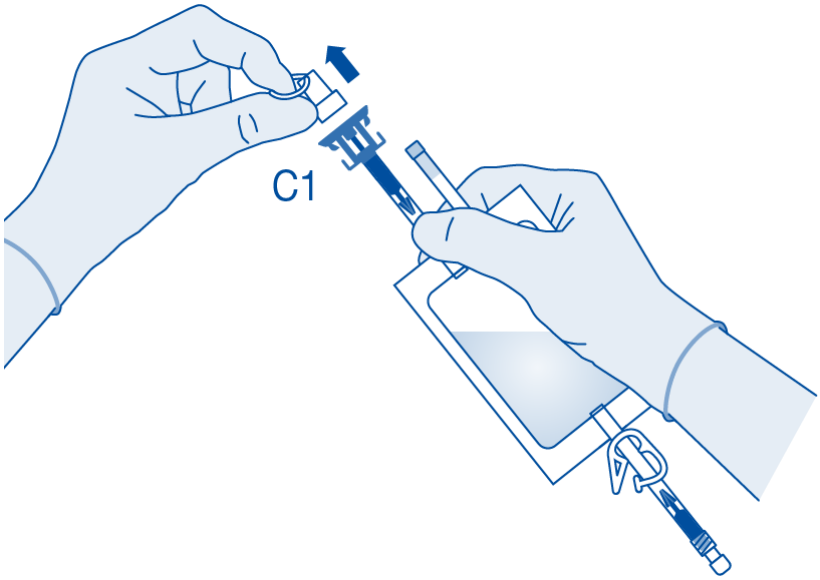


2. Sa bočice (A) skinite čep koji se odvija i dezinficirajte zatvarač u skladu s lokalnim propisima.

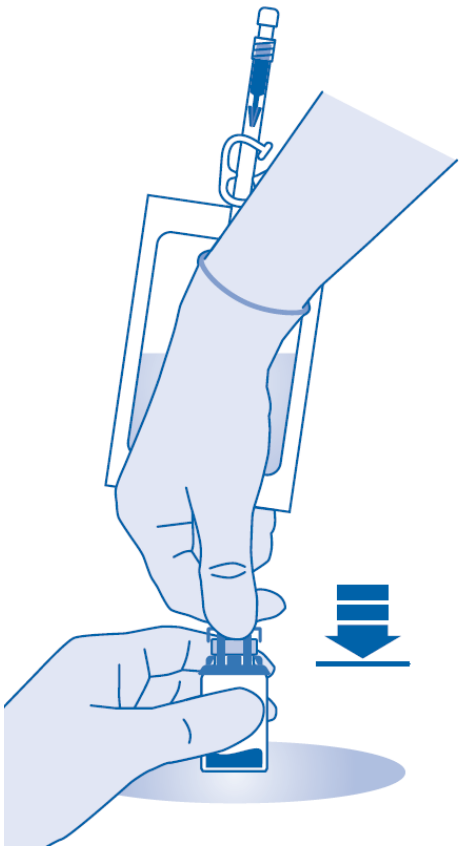
3. Odcijepite zaštitni omot (B) vrećice s otapalom (C) i u cijelosti uklonite zaštitni omot.



4. Skinite zaštitni čep sa spojnika za bočice (C1).



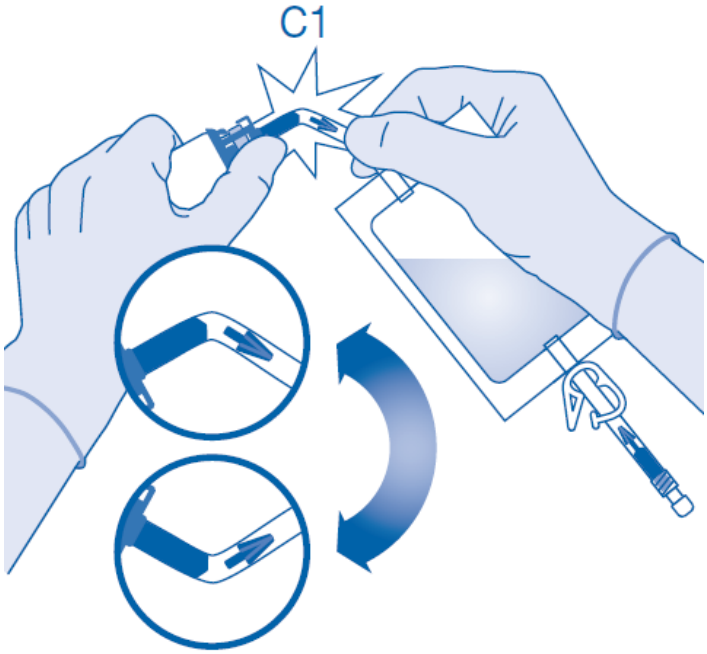
5. Gurnite spojnik na bočicu sve do zatvarača.



Miješanje praška s otapalom

6. Savijte zatvarač koji se treba prelomiti unutar cjevčice spojnika za bočice (C1) gore i dolje

nekoliko puta kako biste prelomili zatvarač.



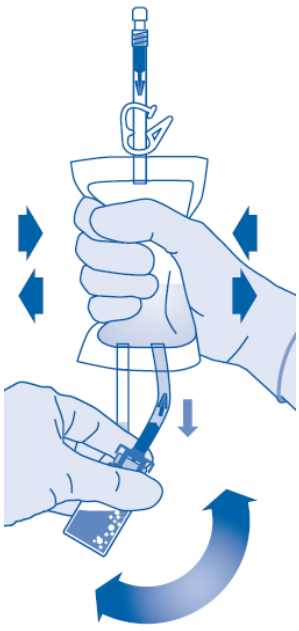
7. Držite **vrećicu s otapalom** tako da je **bočica ispod nje**.

   Nekoliko puta stisnite vrećicu s otapalom kako bi se prenijelo dovoljno otapala u bočicu.

   Osigurajte da bočica **nije** potpuno napunjena kako bi se omogućio naknadni prijenos suspenzije u vrećicu s otapalom. U vrećici može ostati nešto otapala.

   Kružnim kretnjama **polako** protresite bočicu kako bi se minimiziralo stvaranje jake pjene tijekom miješanja lijeka s otapalom. Ako se pojavi puno pjene, ostavite bočicu na kratko (par minuta).

   Sadržaj bočice mora stvoriti homogenu suspenziju. To može potrajati par minuta.



8. Okrenite **vrećicu s otapalom** nadolje i držite je tako da je **bočica iznad nje**.

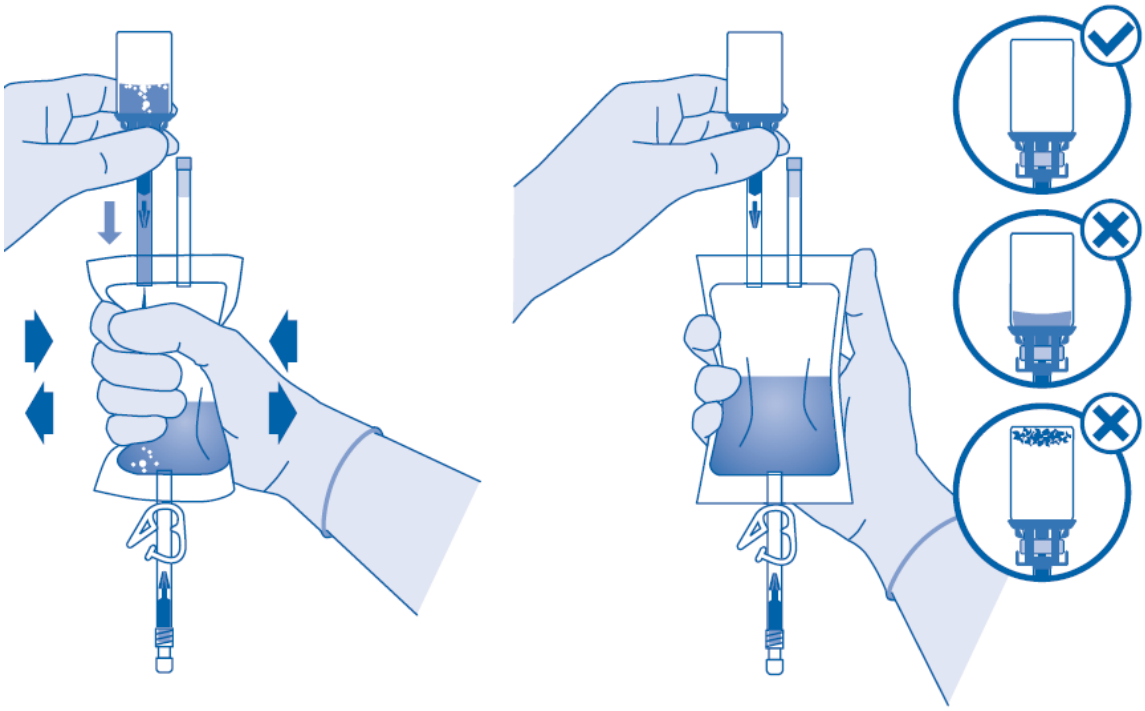
Držite bočicu.

Stisnite vrećicu s otapalom nekoliko puta, sve dok se bočica u potpunosti ne isprazni.

Ako unutar bočice ostane imalo praška, ponovite korake 7 i 8.

S mikrobiološkog gledišta lijek treba upotrijebiti odmah.
Ako se lijek ne upotrijebi odmah, pogledajte dio 6.3 „Rok valjanosti".

Suspenzija se ne smije ukapavati na temperaturi hladnjaka kako bi se spriječilo da bolesnik osjeti potrebu za mokrenjem, što rezultira skraćenim vremenom izloženosti.



Kateterizacija

9. Obavite kateterizaciju bolesnika u skladu s lokalnim propisima i uputama za uporabu koristeći priloženi Luer-Lock kateter (D) i lubrikant (D1) ili drugi prikladan kateter i/ili lubrikant.

Ispraznite mokraćni mjehur pomoću katetera.

<u>Napomena za kateter s koničnim priključkom po osobnom izboru:</u>
Za spajanje vrećice na kateter po osobnom izboru (nije prikazan) mora se koristiti priloženi Luer-Lock priključak (F).

Kako biste to uradili, moraju se provesti sljedeći dodatni koraci:
- Skinite zaštitni čep sa priključak katetera (C2, pogledajte korak 10).
- Okrenite vrećicu i protresite kružnim pokretima prije povezivanja da se talog ponovno promiješa.
- Spojite Luer-Lock za konični priključak (F) na priključak katetera (C2) na vrećici.
- Pažljivo spojite vrećicu sa priključkom (F) na kateter bolesnika.
- Zatim nastavite na 11. korak.

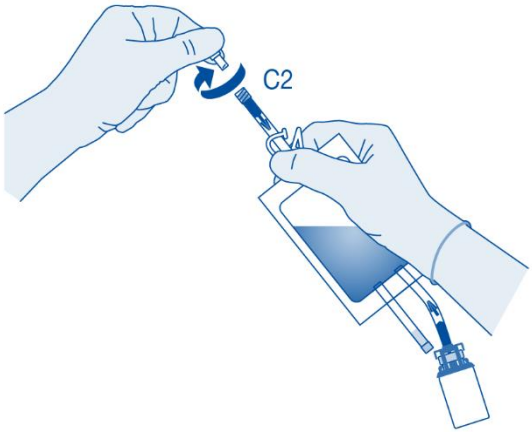
Spajanje katetera s vrećicom s otapalom

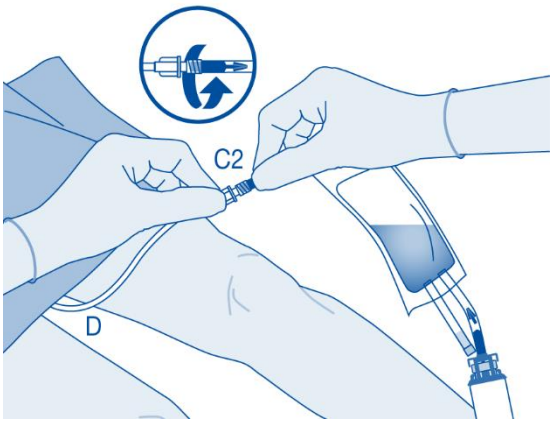
10. Kako biste promiješali talog, okrećite i kružnim pokretima protresite vrećicu prije nego je spojite.

    Nemojte primjenjivati suspenziju na temperaturi hladnjaka.

    Skinite zaštitni čep sa priključka za kateter (C2).

    Spojite Luer-Lock kateter (D) bolesnika sa priključkom katetera (C2) vrećice s otapalom.

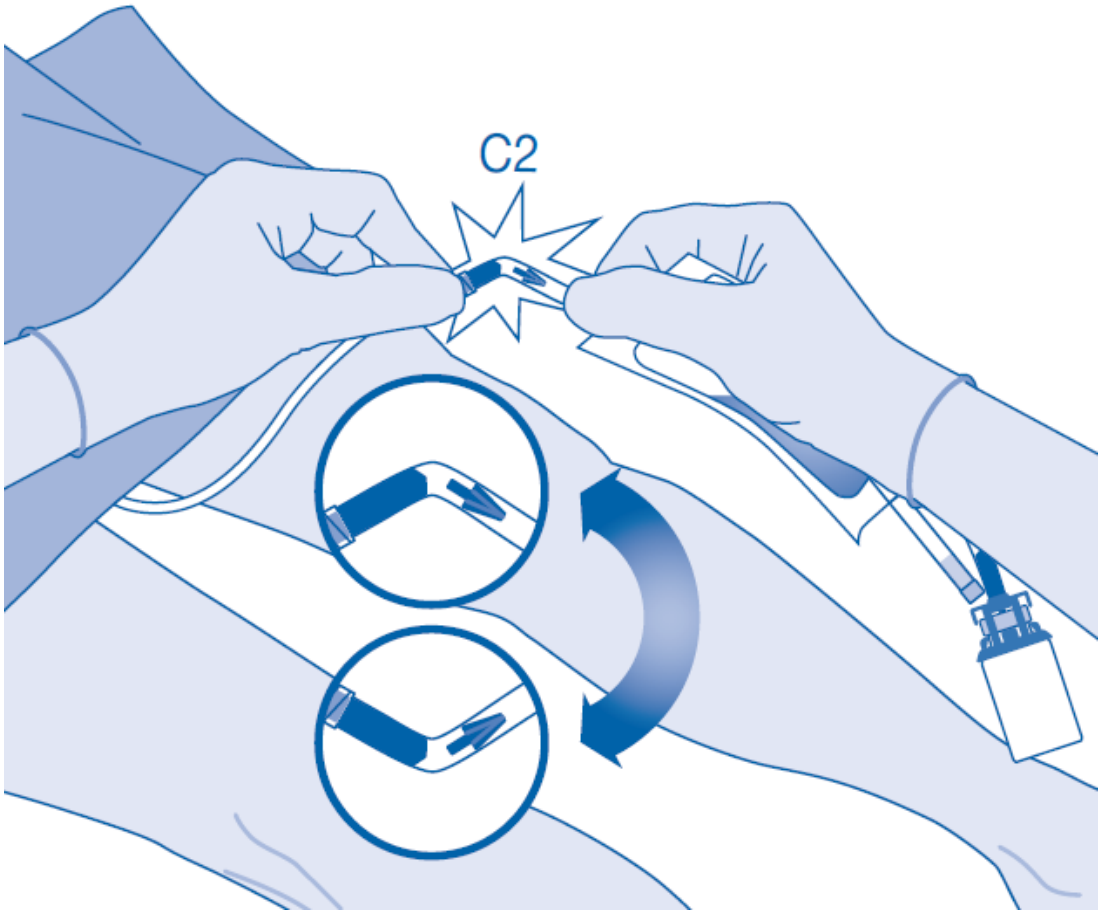




Ukapavanje

11. Savijte zatvarač koji se treba prelomiti unutar priključka katetera (C2) gore i dolje nekoliko puta kako biste prelomili zatvarač.

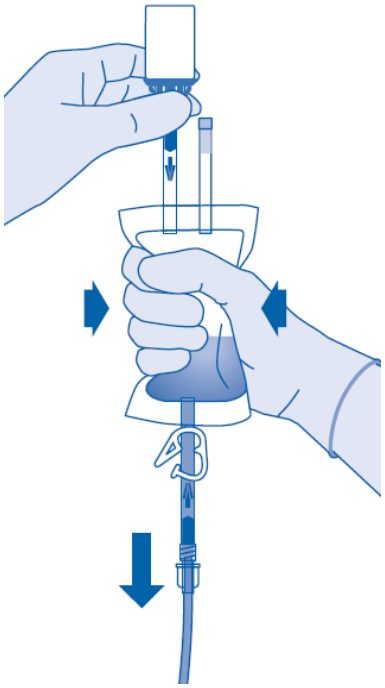
    Držite mirno kateter bolesnika dok to radite.



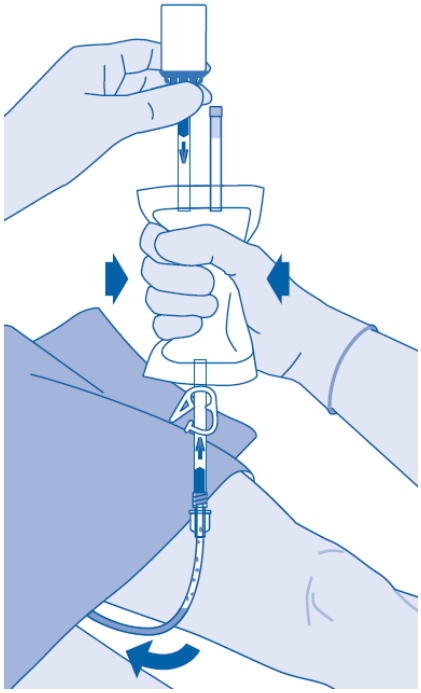
12. Držite **vrećicu s otapalom** s **bočicom okrenutom nadolje iznad vrećice**.

    Drugom rukom **lagano** stisnite vrećicu s otapalom tako da se lijek **polako** ukapava u mokraćni mjehur bolesnika.

    Nastavite stiskati dok se vrećica s otapalom i bočica ne isprazne.

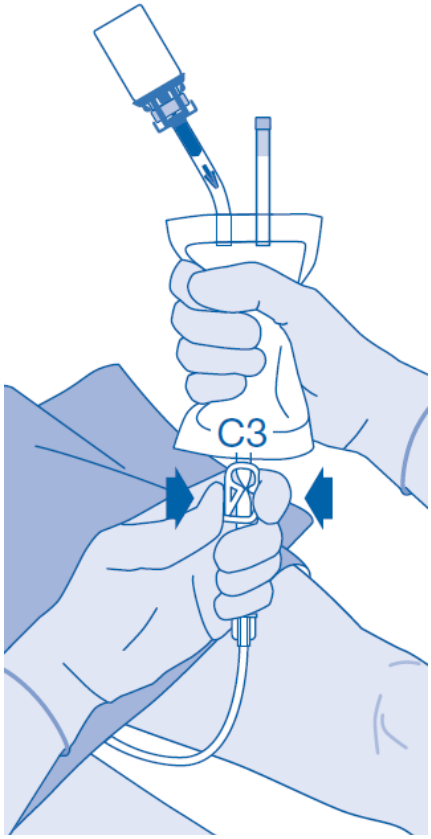


13. Istisnite preostali zrak iz vrećice s otapalom kako biste što je više moguće ispraznili kateter.

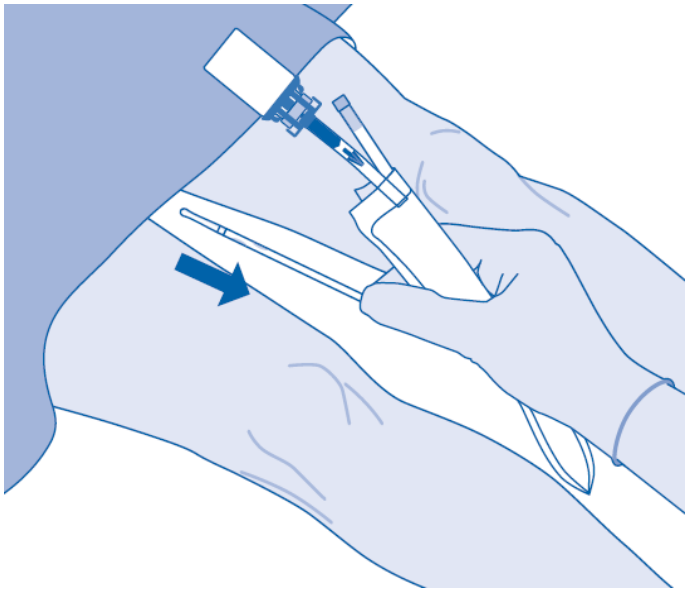


Nakon ukapavanja

14. Zatvaranje stezaljke za tlak (C3) sprječava refluks tekućine u kateter i minimizira rizik od kontaminacije. Ili, vrećicu s otapalom možete držati stisnutom dok izvodite korake 15 i 16.

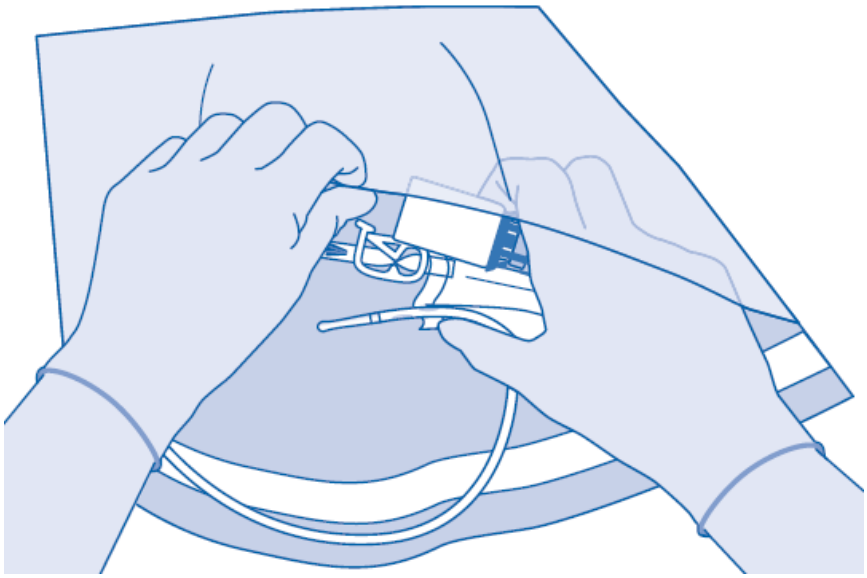


15. **Pažljivo** izvadite kateter iz mjehura bez odvajanja vrećice s otapalom od katetera. Izbjegavajte kontaminaciju od kapljica koje prskaju.



16. Proizvod zbrinite u skladu s nacionalnim propisima o zbrinjavanju vrećica.

    Sadržaj bočice namijenjen je samo za jednokratnu uporabu/jednu dozu. Sav preostali sadržaj suspenzije mora se zbrinuti.



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstraße 6
22880 Wedel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-941213905

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.02.2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

ožujak 2025.