

**ZĀĻU APRAKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BCG-medac pulveris un šķīdinātājs intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Pēc sagatavošanas viens flakons satur:

no *Mycobacterium bovis* atvasinātu BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) baktēriju RIVM celmu, kas iegūts no 1173-P2 celma ..... $2 \times 10^8$   
līdz  $3 \times 10^9$  dzīvotspējīgas vienības.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Pulveris un šķīdinātājs intravezikāli lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Balts pulveris un bezkrāsains, dzidrs šķīdums.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA****4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Neinvazīvas uroteliālas urīnpūšļa karcinomas ārstēšana:

- ārstnieciska *carcinoma in situ* terapija;
- profilaktiska recidīvu ārstēšana:
  - uroteliālai gļotādā lokalizētai karcinomai;
    - Ta G1-G2, ja multifokāls un/vai atkārtots audzējs;
    - Ta G3;
  - uroteliālai karcinomai zemgļotādā (*lamina propria*), bet kas neskar urīnpūšļa muskuļus (T1);
  - *carcinoma in situ*.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

BCG-medac jāievada ārstiem ar pieredzi šajā terapijā.

BCG-medac ir paredzēts intravezikāli lietošanai pēc sagatavošanas.

Norādījumus par BCG-medac suspensijas sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Devas*Pieaugušie un gados vecāki pacienti*

Viena flakona saturs, kas sagatavots un atšķaidīts, kā norādīts, ir paredzēts vienai ievadīšanai (instilācijai) urīnpūslī.

*Indukcijas terapija*

BCG terapija jāsāk apmēram 2 – 3 nedēļas pēc transuretrālas rezekcijas (TUR) vai urīnpūšļa biopsijas, un bez traumatiskas katetrizācijas, un jāatkārto ar nedēļas intervālu 6 nedēļas. Vidēja un

augsta riska audzēja gadījumā jāturpina uzturošā terapija. Uzturošās terapijas shēmas aprakstītas tālāk.

#### *Uzturošā terapija*

Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, pēc indukcijas ļoti ieteicama uzturošā terapija. Ieteicamā uzturošās terapijas shēma sastāv no 3 instilācijām ar nedēļas intervālu, tās ievada vismaz 1 gadu, bet ne ilgāk par 3 gadiem 3., 6., 12., 18., 24., 30. un 36. mēnesī. Šajā shēmā 3 gadu laikā tiek veiktas ne vairāk kā 27 instilācijas.

Lai gan uzturošā terapija mazina recidīvus un var mazināt progresēšanu, ārstēšanas izraisītās nevēlamās blakusparādības un neērtības dažiem pacientiem var pārsniegt ieguvumus. Tāpēc pirms uzturošās terapijas sākšanas vai turpināšanas ir svarīgi novērtēt ieguvuma un riska attiecību, kā arī ņemt vērā pacienta izvēli. Uzturošās terapijas nepieciešamība ik pēc 6 mēnešiem pēc pirmā ārstēšanas gada ir jānovērtē, pamatojoties uz audzēju klasifikāciju un klīnisko atbildes reakciju.

#### *Pediātriskā populācija*

BCG-medac drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, nav pierādīti.

#### Lietošanas veids

Pacients nedrīkst dzert 4 stundas pirms instilācijas un 2 stundas pēc instilācijas.

Uretrālais katetrs tiek ievadīts urīnpūslī aseptiskos apstākļos. Jāizmanto pietiekams daudzums lubrikanta, lai samazinātu urīna gļotādas traumēšanas iespēju un līdz ar to smagu komplikāciju risku, kā arī samazinātu diskomfortu pacientam, kas saistīts ar šo procedūru. Pirms BCG instilācijas jāiztukšo urīnpūslis. Pēc katetrizācijas pilnīga urīnpūšļa iztukšošana samazina lubrikanta atlikumu, kas varētu būt sasniedzis urīnpūslī pirms BCG-medac instilācijas.

BCG-medac tiek ievadīts urīnpūslī ar katetera palīdzību un ar zemu spiedienu. Ja iespējams, instilētajai BCG-medac suspensijai jāatrodas urīnpūslī 2 stundas. Šajā laikā suspensijai ir pietiekami jāsasaskaras ar visu urīnpūšļa gļotādas virsmu. Tādēļ pacientam ir pēc iespējas vairāk jākustas vai guļoša pacienta gadījumā pacients jāpagriež no muguras uz vēderu un atpakaļ ik pēc 15 minūtēm. Pēc 2 stundām pacientam jāiztukšo urīnpūslis no instilētās suspensijas sēdus stāvoklī.

Ja nav speciālu medicīnisku kontraindikāciju, 48 stundas pēc katras instilācijas ieteicama pacienta hiperhidratācija.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar BCG-medac jāiedod lietošanas instrukcija un pacienta brīdinājuma karte.

### **4.3. Kontraindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

BCG-medac nedrīkst lietot pacientiem ar nomāktu imunitāti vai personām ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu vienlaicīgas slimības (piemēram, pozitīva HIV seroloģija, leukēmija, limfoma), vēža terapijas (piemēram, citostatiskas zāles, starojums) vai imūnsupresīvas terapijas (piemēram, kortikosteroīdi) rezultātā.

BCG-medac nedrīkst lietot personām ar aktīvu tuberkulozi. Aktīvas tuberkulozes risks jāizslēdz ar atbilstošu anamnēzi un, ja norādīts, vietējām vadlīnijām atbilstošām diagnostikas pārbaudēm.

Urīnpūšļa staru terapija anamnēzē.

Terapija ar BCG-medac ir kontraindicēta sievietēm bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

BCG-medac nedrīkst instilēt ātrāk kā 2 – 3 nedēļas pēc TUR, urīnpūšļa biopsijas vai traumatiskas katetrizācijas.

Urīnpūšļa perforācija, kas var izraisīt paaugstinātu smagu sistēmisku infekciju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūtas urīnceļu infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Asimptomātiska, izolēta leukocitūrija un asimptomātiska bakteriūrija nav kontraindikācijas intravezikālai terapijai ar BCG-medac, un profilakse ar antibiotikām nav nepieciešama.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**BCG-medac nedrīkst lietot subkutāni, intradermāli, intramuskulāri, intravenozi vai vakcinācijai.**

##### Simptomu, pazīmju vai sindromu ārstēšana

Skatīt 4.8. apakšpunktu.

##### Piesardzības pasākumi rīkojoties

Ar BCG-medac nedrīkst rīkoties vienā telpā vai tas pats personāls, kas sagatavo citotoksiskās zāles intravenozai ievadīšanai. Ar BCG-medac nedrīkst rīkoties persona ar zināmu imūndeficītu. Jāizvairās no BCG-medac saskares ar ādu un gļotādām. Piesārņojums var izraisīt paaugstinātas jutības reakciju vai infekciju attiecīgajā zonā.

##### BCG-medac izšķīdināšanās

Izšķīdinot BCG-medac šķīdums jāuzkopj ar dezinfekcijas līdzekli, kas ir aktīvs pret mikobaktērijām. Uz ādas izšķīdinot BCG-medac šķīdums jāapstrādā ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

##### Vispārējā pacienta higiēna

Pēc urinēšanas ieteicams nomazgāt rokas un dzimumorgānu zonu. Jo īpaši tas attiecas uz pirmo urinēšanu pēc BCG instilācijas. Ja piesārņoti ādas bojājumi, ieteicams izmantot atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

##### Tuberkulīna testi

###### Ādas testi

BCG-medac intravezikāla ārstēšana var ierosināt jutību pret tuberkulīnu un sarežģīt turpmāku tuberkulīna ādas testu interpretāciju mikobaktēriju infekcijas diagnosticēšanai. Tādēļ reaktivitāte uz tuberkulīnu jānosaka pirms BCG-medac lietošanas.

##### Bacillus Calmette Guérin noteikšana

Ārstiem jāzina, ka negatīvs baktēriju rezultāts biopsijā un negatīvi testa rezultāti neizslēdz sistēmisku BCG infekciju. Vairākos gadījumos baktēriju noteikšana nebija veiksmīga, kaut arī pacientam bija sistemātiska BCG infekcija. Pieejamās metodes (mikroskopija, PQR un/vai kultūras un/vai ar tuberkulozi saderīgas histoloģijas noteikšana) nav uzticamas.

##### Smaga sistēmiska BCG infekcija/reakcija

Traumatiska instilācija var veicināt BCG septicēmijas gadījumus ar iespējamu septisku šoku un dzīvībai bīstamu situāciju. Ārstēšanas iespējas skatīt 4.8. apakšpunktā.

Pirms katras BCG instilācijas urīnpūslī jāizslēdz urīnizvadsistēmas infekcija (urīnpūšļa gļotādas iekaisums var palielināt BCG hematoloģiskas diseminācijas risku). Ja BCG terapijas laikā diagnosticē urīnizvadsistēmas infekciju, terapija ir jāpārtrauc, līdz urīna analīzes ir normalizējušās un pabeigts ārstēšanas kurss ar antibiotikām.

Pirms BCG terapijas sākšanas jāapsver smagu sistēmisku BCG infekciju iespēja ar prettuberkulozes terapijas nepieciešamību, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt sadaļu “Gados vecāki pacienti”) un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Par smagām sistēmiskām BCG infekcijām/reakcijām ziņots mazāk nekā 5% gadījumu. Pazīmes un simptomus skatīt 4.8. apakšpunktā.

Gadījumā, ja pastāv aizdomas par sistēmisku infekciju, jākonsultējas ar ārstu, kas specializējies infekciju slimībās. BCG infekcija var būt potenciāli letāla. Papildu informāciju skatīt 4.8. apakšpunktā.

Pretstatā sistēmiskām infekcijām Reitera sindroms ir galvenokārt imūnmediēta reakcija, kuru ne vienmēr izraisa diseminētas BCG, bet to var izraisīt arī BCG, kas lokalizētas tikai urīnceļu sistēmā.

#### Drudzis vai masīva hematūrija

Ārstēšana ir jāatliek līdz tiek novērsts vienlaikus esošais drudzis vai masīvā hematūrija.

#### Mazu urīnpūšļa tilpums

Urīnpūšļa kontraktūras risks var paaugstināties pacientiem ar mazu urīnpūšļa tilpumu.

#### HLA-B27

Pacientiem ar pozitīvu HLA-B27 var palielināties reaktīva artrīta vai Reitera sindroma rašanās biežums.

#### Latentas BCG infekcijas uzliesmojums (ieskaitot aizkavētu diagnozi)

Ir bijuši ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem, kad BCG baktērijas saglabājušās organismā vairākus gadus. Šīs latentās BCG infekcijas var uzliesmot vairākus gadus pēc sākotnējās inficēšanās un pēc tam galvenokārt izpaužas kā granulomatozs pneimonīts, abscesi, inficētas aneirismas un implantu, transplantātu vai apkārtējo audu infekcijas.

**Pacients jāinformē par latentas BCG infekcijas aizkavētu uzliesmojumu un jāinformē, kā rīkoties, ja rodas tādi simptomi kā drudzis un nezināmas izcelsmes ķermeņa masas zudums.**

Ja pastāv aizdomas par latentas BCG infekcijas uzliesmojumu, jākonsultējas ar ārstu, kurš specializējies infekciju slimībās.

#### Gados vecāki pacienti

BCG ievadīšana gados vecākiem pacientiem nav kontrindicēta. Tomēr pirms pirmās ievadīšanas jāapsver sistēmiskas BCG infekcijas/reakcijas risks. Gados vecākiem pacientiem var būt nieru vai aknu darbības traucējumi, kas smagas sistēmiskas BCG infekcijas/reakcijas gadījumā varētu ietekmēt ārstēšanu ar prettuberkulozes zālēm. Īpaša piesardzība jāievēro arī gados vecākiem pacientiem ar pasliktinātu vispārējo stāvokli.

#### Grūtniecība

BCG-medac nav ieteicams grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### Pacienti, kuriem ir saskare ar personām ar nomāktu imūnsistēmu

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar BCG-medac, jāievēro atbilstoša higiēna, ja viņi ir saskarē ar pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu. *M. bovis* ir mazāk patogēns nekā *M. tuberculosis*, un par tā pārņemšanu no cilvēka uz cilvēku vēl nav ziņots, taču to nevar izslēgt, īpaši pacientiem ar nomāktu imūnsistēmu.

#### Seksuāla transmisija

Līdz šim nav ziņots par BCG pārņemšanu dzimumceļā, tomēr vienu nedēļu pēc BCG terapijas ieteicams lietot prezervatīvu dzimumakta laikā.

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

BCG baktērijas ir jutīgas pret prettuberkulozes zālēm (piemēram, etambutols, streptomīns, p-aminosalicilskābe (PAS), izoniazīds (INH) un rifampicīns), antibiotikām un antiseptiskiem līdzekļiem. Ir aprakstīta rezistence pret pirazinamīdu un cikloserīnu.

Intravezikālas BCG instilācijas terapijas laikā jāizvairās no vienlaicīgas prettuberkulozes līdzekļu un antibiotiķu, piemēram, fluorhinolonu, doksiciklīna vai gentamicīna, lietošanas, jo BCG ir jutīgs pret šīm zālēm.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par BCG lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. BCG-medac grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

##### Barošana ar krūti

Informācija par BCG/metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. BCG-medac ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Konstatēts, ka intravezikāla BCG terapija negatīvi ietekmē spermatogēnēzi un var izraisīt oligospermiju vai azoospermiju. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka šāda iedarbība var būt pārejoša un atgriezeniska. Tomēr vīriešiem pirms terapijas uzsākšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanas iespēju.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lokāli vai sistēmiski simptomi BCG-medac terapijas laikā var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas tālāk pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma. Tālāk norādītais biežums definēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežums un blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	<p><u>Ļoti bieži</u> Cistīts un urīnpūšļa iekaisuma reakcijas (granuloma), asimptomātisks granulomatozs prostatīts.</p> <p><u>Retāk</u> Urīnizvadceļu infekcija, orhīts, epididimīts, simptomātisks granulomatozs prostatīts, smaga sistēmiska BCG reakcija/infekcija, BCG sepse, miliārs pneimonijs, ādas abscess, Reitera sindroms</p>

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Sastopamības biežums un blakusparādības</b>
	(konjunktivīts, asimetrisks oligoartrīts un cistīts). <u>Reti</u> Vaskulāra infekcija (piemēram, inficēta aneirisma), nieru abscess. <u>Ļoti reti</u> Implantu un apkārtējo audu BCG infekcija (piemēram, aortas transplantāta, sirds defibrilatora, gūžas vai ceļa locītavas endoprotēžu infekcija), reģionālo limfmezglu infekcija, osteomielīts, kaulu smadzeņu infekcija, peritonīts, ciskas muskuļa abscess, dzimumlocekļa galviņas infekcija, orhīts vai epididimīts, kas ir rezistenti pret tuberkulozes terapiju
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Citopēnija, anēmija <u>Ļoti reti</u> Dzemes kakla limfadenīts <u>Nav zināmi</u> Hemofagocītisks sindroms
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Pārejoša sistēmiska BCG reakcija (drudzis < 38,5 °C, gripai līdzīgi simptomi, tajā skaitā savārgums, drudzis, drebuļi, vispārējs diskomforts, mialģija) <u>Ļoti reti</u> Paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, plakstiņu tūska, klepus)
Acu bojājumi	<u>Ļoti reti</u> Horioretinīts, konjunktivīts, uveīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Ļoti reti</u> Vaskulāra fistula
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>Retāk</u> Pulmonāla granuloma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Slikta dūša <u>Bieži</u> Caureja <u>Ļoti reti</u> Vemšana, zarnu fistulas
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<u>Retāk</u> Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Retāk</u> Izsitumi uz ādas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Bieži</u> Mialģija <u>Retāk</u> Artrīts, artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Bieža urinēšana ar diskomfortu un sāpēm <u>Retāk</u> Makroskopiska hematūrija, urīnpūšļa retence, urīnizvades sistēmas nosprostošanās, urīnpūšļa sarūkums <u>Nav zināmi</u> Nieru mazspēja, pielonefrīts, nefrīts ieskaitot tubulointerstiālu nefrītu, interstiālu nefrītu un glomerulonefrītu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Nav zināmi</u> Dzimumorgānu traucējumi (piemēram, sāpes makstī, disparēnija), oligospermija, azospermija

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Sastopamības biežums un blakusparādības</b>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Bieži</u> Drudzis > 38,5 °C. <u>Retāk</u> Hipotensija

BCG ārstēšanas nevēlamās blakusparādības ir biežas, bet parasti vieglas un pārejošas. Nevēlamās blakusparādības parasti pastiprinās līdz ar BCG instilāciju skaita palielināšanos.

Bieži var parādīties mialģija un retākos gadījumos var parādīties artrīts/artralģija un ādas izsitumi. Lielāko daļu artrīta, artralģijas un ādas izsitumu gadījumu var izskaidrot ar pacienta paaugstinātas jutības reakciju pret BCG. Dažos gadījumos BCG-medac lietošanu var būt nepieciešams pārtraukt.

#### Lokālas blakusparādības

Līdz 90 % pacientu parādās diskomforts un sāpes urinēšanas laikā un bieža urinēšana. Cistīts un iekaisuma reakcija (granulomas) var būt pretaudzēja aktivitātes būtiski svarīga daļa. Papildu lokālas nevēlamās blakusparādības, kuras ir retāk novērotas: makroskopiska hematūrija, urīnceļu infekcija, urīnpūšļa retrakcija, urīnceļu nosprostošanās, urīnpūšļa kontraktūra, simptomātisks granulomatozs prostatīts, orhīts un epididimīts. Reti ir novērots nieru abscess. Turklāt ar biežumu “nav zināmi” var būt dzimumorgānu bojājumi (piemēram sāpes makstī, disparēnija).

#### Pārejoša sistēmiska BCG reakcija

Var būt neliels paaugstināta ķermeņa temperatūra, gripai līdzīgi simptomi un vispārējs diskomforts. Šie simptomi parasti mazinās 24 – 48 stundu laikā, un tos kontrolē ar standarta simptomātisku ārstēšanu. Šīs reakcijas ir imūnās reakcijas sākuma pazīmes. Visi pacienti, kuriem tiek lietotas zāles, rūpīgi jānovēro, un viņiem jāiesaka ziņot par visiem drudža gadījumiem un citām blakusparādībām ārpus urīnizvades sistēmas.

#### Smagas sistēmiskas blakusparādības/infekcijas

BCG infekcijas atšķiršana no BCG imūnreakcijas ir apgrūtināta, jo sākumā simptomi ir ļoti līdzīgi. Pretstatā tam ļoti bieži sastopama nevēlama blakusparādība ir pārejoša sistēmiska BCG reakcija, kas ir jādiferencē.

BCG infekcijas/reakcijas klīniskās pazīmes un simptomi sākumā ir drudzis ar > 39,5 °C temperatūru, tai saglabājoties vismaz 12 stundas, drudzis ar > 38,5 °C temperatūru, tai saglabājoties vismaz 48 stundas, un vispārējā stāvokļa pasliktināšanās. Tipiskas infekcijas pazīmes ir miliāras pneimonijas, granulomatoza hepatīta attīstīšanās, novirzes aknu funkcionālo testu rādītājos (it īpaši sārmainās fosfatāzes paaugstināšanās), organiski traucējumi (izņemot uroģenitālo traktu) ar granulomatozu iekaisumu biopsijā laika gaitā.

Ja ir aizdomas par sistēmisku infekciju, jākonsultējas ar ārstu, kurš specializējas infekcijas slimībās. BCG infekcija var būt potenciāli letāla.

Lai gan sistēmiskas BCG infekcijas simptomi neatšķiras no tuberkulozes, pacients nav jāizolē, jo *M. bovis* cilvēkiem ir mazāk patogēns nekā *M. tuberculosis*.

**Latentas infekcijas uzliesmojuma gadījumā** pacientiem parasti ir drudža un nezināmas izcelsmes ķermeņa masas zuduma simptomi. Vairāku gadījumu ziņojumi liecina, ka diagnozes noteikšana ir apgrūtināta, jo simptomi ir atšķirīgi, un ārstiem nav aizdomas par cēloņsakarību ar BCG infekciju. Pareiza un savlaicīga diagnoze un attiecīgi atbilstoša ārstēšana ir svarīga rezultāta sasniegšanai, īpaši gados vecākiem vai novājinātiem pacientiem, lai izvairītos no letālām sekām. **Lūdzu, ņemiet vērā, ka ir pieejama pacienta brīdinājuma kartīte, kurā šis aspekts ir uzsvērts un kura jānodod pacientam (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).**

Ja ir aizdomas par latentas BCG infekcijas uzliesmojumu, jākonsultējas ar ārstu, kurš specializējas infekcijas slimībās.

Var būt ieteicama papildu kortikosteroīdu lietošana sepses, granulomatozu reakciju (plaušās vai aknās) un citu imūnsistēmas izraisītu reakciju, piemēram, konjunktivīta, artrīta vai Reitera sindroma gadījumā.

Ārstēšanas ieteikumus skatīt nākamajā tabulā.

<b>Simptomu un sindromu ārstēšana</b>	
<b>Simptomi vai sindroms</b>	<b>Ārstēšana</b>
1) Urīnpūšļa kairinājuma simptomi, kas ilgst mazāk nekā 48 stundas	Simptomātiska ārstēšana
2) Urīnpūšļa kairinājuma simptomi, kas ilgst 48 stundas vai ilgāk	Pārtrauc terapiju ar BCG-medac un sāk ārstēšanu ar hinoloniem. Ja pēc 10 dienām nenovēro pilnīgu atveseļošanos, jālieto izoniazīds (INH)* 3 mēnešus. Tuberkulozes ārstēšanas gadījumā terapija ar BCG-medac ir pilnīgi jāpārtrauc.
3) Līdztekus noritoša urīnizvades sistēmas bakteriāla infekcija	Atlikt terapiju ar BCG-medac līdz urīna analīzes ir normalizējušās un pabeigta ārstēšana ar antibiotiskiem līdzekļiem.
4) Citas uroģenitālas blakusparādības: simptomātisks granulomatozs prostatīts, epididimīts un orhīts, urīnizvadkanāla obstrukcija un nieru abscess	Pārtrauc terapiju ar BCG-medac. Lieto izoniazīdu (INH)* un rifampicīnu* 3 – 6 mēnešus atkarībā no smaguma. Tuberkulozes ārstēšanas gadījumā terapija ar BCG-medac ir pilnīgi jāpārtrauc.
5) Drudzis ar mazāk nekā 38,5 °C temperatūru, kas ilgst mazāk nekā 48 stundas	Simptomātiska ārstēšana ar paracetamolu.
6) Ādas izsitumi, artralģija vai artrīts, vai Reitera sindroms	Pārtrauc terapiju ar BCG-medac. Apsver konsultēšanos ar infekciju slimību speciālistu. Lieto antihistamīnus vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus. Imūnmediētas reakcijas gadījumā jāapsver kortizona terapija. Ja nav atbildes reakcijas, lieto izoniazīdu* 3 mēnešus. Tuberkulozes ārstēšanas gadījumā terapija ar BCG-medac ir pilnīgi jāpārtrauc.
7) Sistēmiska BCG reakcija/infekcija** bez septiska šoka pazīmēm  **sk. noteikto BCG sistēmisko reakciju/infekciju	Pilnīgi pārtrauc BCG-medac terapiju. Apsver konsultāciju ar infekciju slimību speciālistu. Lieto trīskāršu prettuberkulozes terapiju* 6 mēnešus un zemas devas kortikosteroīdu terapiju.
8) Sistēmiska BCG reakcija/infekcija ar septiska šoka pazīmēm	Pilnīgi pārtrauc terapiju ar BCG-medac. Nekavējoties uzsāk trīskāršu prettuberkulozes terapijas kombināciju* ar lielām devām ātras darbības kortikosteroīdiem. Nepieciešama infekciju slimību speciālista konsultācija.

\*Brīdinājums: BCG baktērijas ir jutīgas pret visām pašreiz lietotām prettuberkulozes zālēm, izņemot pirazinamīdu. Ja nepieciešama trīskārša prettuberkulozes terapija, parasti ieteiktā kombinācija ir izoniazīds (INH), rifampicīns un etambutols.



### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšana ir maz ticama, jo viens BCG-medac flakons atbilst vienai devai.

Nav datu, kas norādītu, ka pārdozēšana var izraisīt citus simptomus nekā aprakstītās blakusparādības.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulējošs līdzeklis, ATĶ kods: L03AX03

BCG-medac ir dzīvu *Bacillus Calmette-Guérin* baktēriju ar zemu infekcijas iespējamību liofilizēta suspensija, un tās iegūtas no *Mycobacterium bovis*, RIVM celma.

### Darbības mehānisms

BCG-medac stimulē imūno sistēmu un tam piemīt pretaudzēja aktivitāte.

Pētījumu dati liecina, ka BCG darbojas kā nespecifisks imūnstimulators, ne tikai ar vienu mehānismu, bet ar virkni darbību, iesaistot imūnās sistēmas šūnas. BCG stimulējoši iedarbojas uz liesu, palielina makrofāgu funkciju liesā un aktivē dabīgās galētājšūnas. BCG instilācija stimulē granulocītu, monocītu/makrofāgu un T limfocītu skaita palielināšanos, norādot uz imūnās sistēmas lokālu aktivāciju. Citokīnu IL1, IL2, IL6 un TNF $\alpha$  skaits arī ir palielināts.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Lielākā daļa nūjiņu izdalās urīnā pirmajās stundās pēc instilācijas. Līdz šim nav zināms, vai mikobaktērijas ir spējīgas šķērsot neskartu urotēlija sienu. Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par gadījumiem, kuros BCG baktērijas urīnceļos saglabājās vairāk nekā 16 mēnešus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

BCG RIVM celmam tika testēta toksicitāte, imūnstimulējošās īpašības un pretaudzēja aktivitāte daudziem dzīvniekiem. Lielas BCG devas pelēm aizkavēja pieņemšanos svarā un novēroja arī aknu funkciju traucējumus. Intravenoza injekcija trušiem izrādījās pirogēna. Atkārtotas instilācijas jūrascūciņām izraisīja urīnpūšļa sienas iekaisuma reakciju. Pēc lielu devu lietošanas kā nevēlamās blakusparādības novēroja granulomatozus bojājumus aknās un plaušās. Intravezikāla lietošana suņiem parādīja minimālu mehānisku urotēlija bojājumu, turpretim suburoteliālā stromā netika novērotas nekādas aktīva iekaisuma pazīmes.

Mutagenitātes, karcinogenitātes un ietekmes uz reproduktivitāti pētījumi nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Pulveris: poligelīns, bezūdens glikoze un polisorbāts 80.

Šķīdinātājs: nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

## 6.2. Nesaderība

BCG-medac nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar hipertoniem un hipotoniem šķīdumiem

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi vai 3 gadi, ja dzīvotspējīgo vienību skaits ir lielāks par  $5 \times 10^8$  KVV/flakonā, bet ne ilgāk kā 4 gadi pēc izgatavošanas.

Pēc sagatavošanas zāles izlietojamas nekavējoties.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris flakonā (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni + 50 ml šķīdinātāja maisiņā (PVH) ar savienotājdetaļu un katetra adapteru (konisks adapters vai Luera vītnes savienojuma adapters).

Iepakojuma lielums (konisks adapters): 1, 3 vai 5 ar katetru vai bez tā.

Iepakojuma lielums (Luera vītnes savienojuma adapters): 1 vai 3 ar katetru vai bez tā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

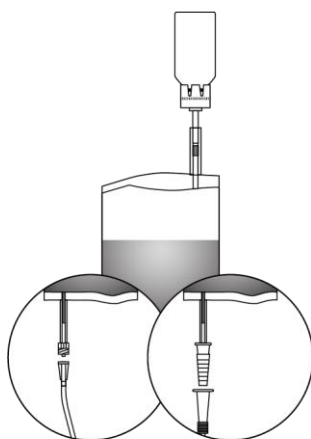
### Norādījumi par lietošanu/rīkošanos

Katetrs jāievada uzmanīgi, lai izvairītos no epitēlija savainošanas, kā dēļ var veidoties sistēmiska BCG infekcija. Ieteicama lubrikanta izmantošana, lai mazinātu traumatiskas katetrizācijas risku un diskomfortu pacientam. Sievietēm var būt nepieciešams mazāk lubrikanta nekā vīriešiem. Urīnpūšļa drenēšana pēc katetrizācijas un pirms BCG ievadīšanas mazina atlikušo lubrikantu.

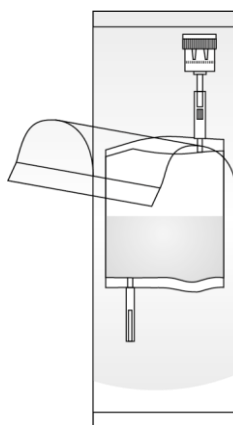
Pirms lietošanas aseptiskos apstākļos zāles jāresuspendē ar sterilu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu (skat. zemāk). Viegli rotējot, pirms lietošanas no jauna sajauciet suspensiju. Izvairieties no BCG-medac saskares ar ādu. Ieteicams lietot cimdus.

Redzamas mikroskopiskas daļiņas neietekmē zāļu efektivitāti un drošumu.

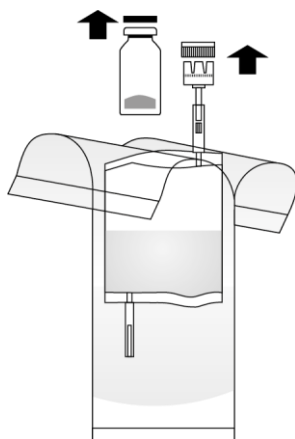
Tālākie norādījumi par rīkošanos paredzēti sistēmai ar konisko vai Luera vītnes savienojuma adapteru.



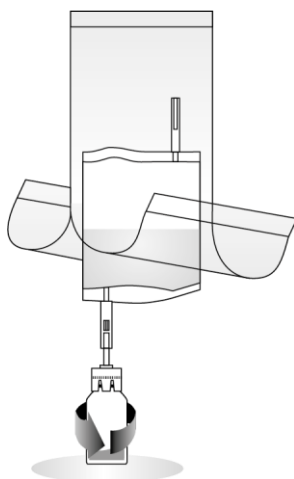
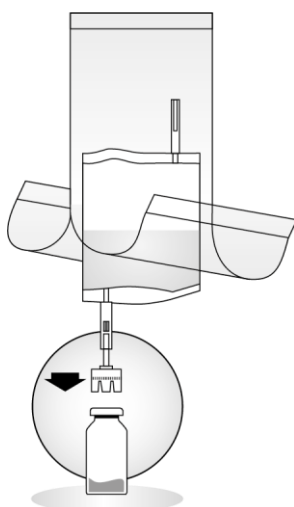
1. Atplēsiet aizsargiepakojumu, bet pilnīgi to nenoņemiet. Tas aizsargās instalācijas sistēmas uzgali no piesārņojuma līdz pēdējai minūtei.



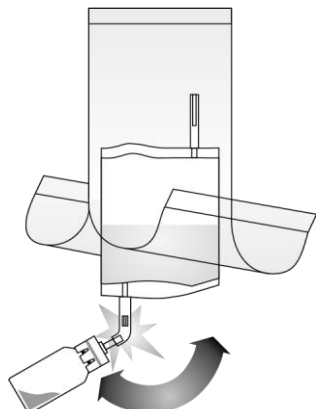
2. Noņemiet flakona un instilācijas sistēmas vāciņus. Paveriet izmetamo maisu.



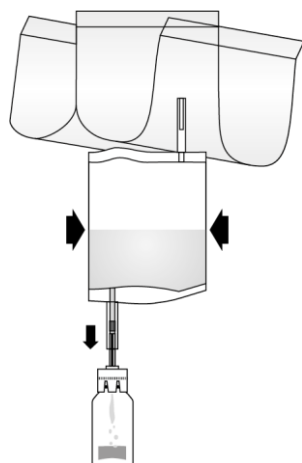
3. Novietojiet BCG-medac flakonu uz cietas virsmas (piem., galda) un stingri uzspiediet instilācijas sistēmas adapteri, turot to vertikāli, uz BCG-medac flakonu. Pagrieziet flakonu pilnībā 2 reizes tai pašā virzienā.



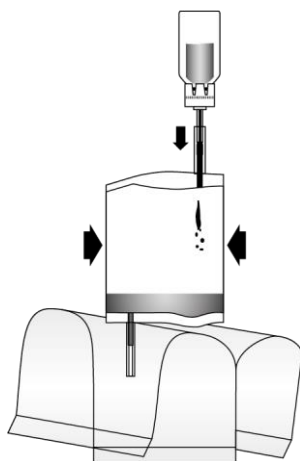
4. Nolauciet mehānismu adaptera caurulītē, atkārtoti lokot uz priekšu un atpakaļ. Tas veido savienojumu. Šī procesa laikā, lūdzu, turiet caurulīti, nevis flakonu!



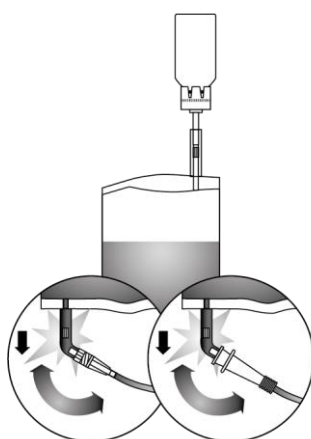
5. Iesūknējiet šķidrumu flakonā, bet nepiepildiet flakonu pilnībā. Ja plūsma nav iespējama, atkal pagrieziet flakonu pilnībā 2 reizes tai pašā virzienā, lai nodrošinātu, ka starpsiena ir pilnībā caurdurta. Atkārtojiet šo darbību, līdz plūsma ir iespējama.



6. Apgrieziet otrādi visu sistēmu. Sūkņējiet gaisu no instilācijas sistēmas flakona augšpusē un ievielciet sagatavoto BCG-medac instilācijas sistēmā. Neatvienojiet flakonu.



7. Turiet instilācijas sistēmu vertikālā stāvoklī. Tagad pilnīgi noņemiet aizsargiekpakojumu. Savienojiet katetru ar instilācijas sistēmu. Tagad nolauziet blīvējuma mehānismu caurules daļā, lokot uz priekšu un atpakaļ, un instilējiet BCG-medac suspensiju pacienta urīnpūslī. Instilācijas beigās iztukšojiet katetru, spiežot cauri gaisu. Turiet instilācijas sistēmu saspiestu un kopā ar katetru ievietojiet izmetamajā maisā.



Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

03-0304

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2003. gada 04. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 25. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2021