

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BCG-medac milteliai ir tirpiklis šlapimo pūslės suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Paruošus viename flakone yra:

ne mažiau kaip 2×10^8 ir ne daugiau kaip 3×10^9 gyvybingų BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) bakterijų, išvestų iš *Mycobacterium bovis* (RIVM padermės, išvestos iš 1173-P2).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis šlapimo pūslės suspensijai.

Balti milteliai ir skaidrus bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Neinvazinės šlapimo pūslės karcinomos gydymas:

- karcinomos *in situ* gydymas,
- atkryčių profilaktika:
 - urotelio karcinomos, apimančios tik gleivinę:
 - daugiažidininio ir (arba) recidyvavusio naviko TaG₁-G₂,
 - TaG₃;
 - urotelio karcinomos, apimančios *lamina propria*, bet neišplitusios į raumeninį sluoksnį (T₁);
 - karcinomos *in situ*.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

BCG-medac gali skirti tik gydytojai, turintys patirties šioje srityje.

Dozavimas

Suaugusiesiems ir senyviems pacientams

Vieno flakono turinys, paruoštas ir praskiestas kaip nurodyta, skirtas vienai instiliacijai į šlapimo pūslę.

Pradinis gydymas

Gydymą BCG reikia pradėti praėjus maždaug 2–3 savaitėms po transuretrinės rezekcijos (TUR) arba šlapimo pūslės biopsijos ir jei nėra traumuojančios kateterizacijos. Vaistinio preparato leidžiama kas savaitę 6 savaites. Jei navikas yra vidutinės ar didelės rizikos grupės, reikia tęsti palaikomąjį gydymą. Palaikomojo gydymo schemos pateiktos toliau.

Palaikomasis gydymas

Remiantis klinikiniais tyrimais, po pradinio gydymo labai rekomenduojama taikyti palaikomąjį gydymą. Pagal rekomenduojamą palaikomojo gydymo schemą ne trumpiau kaip 1 metus ir ne ilgiau kaip 3 metus kas savaitę atliekamos 3 instiliacijos 3 – iąjį, 6 – ajį, 12 – ajį, 18 – ajį, 24 – ajį, 30 – ajį ir 36 – ajį mėnesį. Pagal šią schemą per trejus metus atliekamos ne daugiau kaip 27 instiliacijos.

Nors palaikomasis gydymas mažina atkrytį ir gali mažinti ligos progresavimą, kai kuriems pacientams nepageidaujamos reakcijos ir gydymo sukeltas diskomfortas gali būti didesnis už naudą. Todėl prieš pradėdant arba tęsiant palaikomąjį gydymą svarbu įvertinti naudą ir riziką bei apsvarstyti paciento pageidavimus. Poreikį skirti palaikomąjį gydymą reikia toliau įvertinti kas 6 mėnesius po pirmųjų gydymo metų remiantis naviko klasifikacija ir klinikiniu atsaku.

Vaikų populiacija

BCG-medac saugumas ir veiksmingumas vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

BCG-medac skirtas vartoti į šlapimo pūslę po paruošimo. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4 valandas iki instiliacijos ir 2 valandas po jos pacientas turi negerti.

Šlaplės kateteris aseptinėmis sąlygomis įvedamas į šlapimo pūslę. Norint sumažinti šlapimo takų gleivinės traumas tikimybę ir su tuo susijusių sunkių komplikacijų riziką, taip pat sumažinti su procedūra susijusį paciento diskomfortą, reikia naudoti pakankamą kiekį lubrikanto. Prieš BCG instiliaciją pacientas turi nusišlapinti. Visiškas šlapimo pūslės ištuštinimas po kateterizacijos sumažina lubrikanto likutį, kuris galėjo pasiekti šlapimo pūslę prieš BCG-medac instiliaciją.

BCG-medac leidžiamas į šlapimo pūslę nedideliu spaudimu pro kateterį. Suleista BCG-medac suspensija turi likti pūslėje 2 valandas, jei įmanoma. Per tą laiką suleista suspensija turi turėti pakankamą kontaktą su visu šlapimo pūslės gleivinės paviršiumi, todėl pacientui reikia kiek galima daugiau judėti arba, jeigu pacientas negali atsikelti iš lovos, jį reikia apversti ant pilvo ir atgal kas 15 minučių. Po 2 valandų pacientas turi nusišlapinti sėdėdamas.

Jei nėra medicininių kontraindikacijų, 48 valandas po kiekvienos instiliacijos pacientui rekomenduojama vartoti daugiau skysčių.

BCG-medac gydomiems pacientams reikia duoti pakuotės lapelį ir paciento išpėjimąją kortelę.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs arba yra įgimtas ar įgytas imunodeficitas, neatsižvelgiant į tai, ar jo priežastis – kitos ligos (pvz., teigiama serologinė reakcija į ŽIV, leukemija, limfoma), vėžio gydymas (pvz., citostatiniais vaistinėmis preparatais, spinduline terapija) ar gydymas imunosupresantais (pvz., kortikosteroidais).

Aktyvi tuberkuliozė. Atitinkama anamnezė ir, jei reikia, diagnostiniai tyrimai, atlikti pagal vietinius reikalavimus, turi paneigti aktyvios tuberkuliozės riziką.

Anksčiau yra taikyta šlapimo pūslės spindulinė terapija.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

BCG-medac negalima instiliuoti nepraėjus 2 – 3 savaitėms po TUR, šlapimo pūslės biopsijos ar traumuojančios kateterizacijos.

Šlapimo pūslės perforacija, dėl kurios gali padidėti sunkių sisteminių infekcijų rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ūminė šlapimo takų infekcija (žr. 4.4 skyrių). Besimptomė, izoliuota leukociturija ir besimptomė bakteriurija nėra kontraindikacijos BCG-medac vartojimui į šlapimo pūslę, todėl profilaktika antibiotikais nebūtina.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

BCG-medac suspensijos negalima leisti po oda, į odą, į raumenis ar į veną, ja negalima vakcinuoti.

Simptomų, požymių ar sindromų gydymas

Žr. 4.8 skyrių.

Atsargumo priemonės ruošiant vaistinį preparatą

BCG-medac negali ruošti tas pats personalas ar toje pačioje patalpoje, kurioje ruošiami leidžiamieji į veną citotoksiniai vaistiniai preparatai. BCG-medac negali ruošti asmenys, kuriems nustatytas imunodeficitas. Reikia vengti BCG-medac kontakto su oda ir gleivinėmis. Po kontakto gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos arba paveiktos vietos infekcija.

BCG-medac išsiliejimas

Išsiliejus BCG-medac suspensijai reikia naudoti dezinfekantą, kurio veikimas prieš mikobakterijas yra žinomas. Ant odos patekusį tirpalą nuvalyti atitinkamu dezinfekuojančiu tirpalu.

Bendroji paciento higiena

Nusišlapinus rekomenduojama plauti rankas ir lytinius organus. Tai ypač aktualu po pirmojo pasišlapinimo po BCG instiliacijos. Jei vaistinio preparato patenka ant pažeistų odos vietų, rekomenduojama naudoti tinkamą dezinfekantą.

Tuberkulino mėginiai

Odos mėginiai

Gydant BCG-medac instiliacijomis į šlapimo pūslę gali padidėti jautrumas tuberkulinui, dėl to gali būti sunku vertinti tuberkulino odos mėginius mikobakterinei infekcijai diagnozuoti. Reakciją į tuberkuliną reikia patikrinti prieš pradedant gydymą BCG-medac.

Bacillus Calmette-Guérin aptikimas

Gydytojai turėtų žinoti, kad neigiami bakterijų biopsijos ir tyrimo rezultatai neatmeta sisteminės BCG sukeltos infekcijos. Keliais atvejais bakterijų aptikti nepavyko, nors pacientui pasireiškė sisteminė BCG sukelta infekcija. Galimi metodai (mikroskopija, PGR ir (arba) pasėlis, ir (arba) histologinis tuberkuliozės nustatymas) nėra patikimi.

Sunkios sisteminės BCG sukeltos infekcijos arba reakcijos

Traumuojanti instiliacija gali sudaryti sąlygas pasireikšti BCG septicemijai ir septiniam šokui, įskaitant gyvybei pavojingą. Dėl gydymo metodų žr. 4.8 skyrių.

Prieš kiekvieną BCG instiliaciją į šlapimo pūslę reikia nustatyti, ar nėra šlapimo takų infekcijos (šlapimo pūslės gleivinės uždegimas gali didinti BCG hematogeninės diseminacijos pavojų). Jei gydant BCG suspensija nustatoma šlapimo takų infekcija, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol sunormalės šlapimo tyrimo rezultatai ir bus baigtas gydymas antibiotikais.

Prieš pradedant gydymą BCG, reikia apsvarstyti sunkios sisteminės BCG sukeltos infekcijos, kurią būtina gydyti vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės, galimybę, ypač senyviems pacientams (žr. poskyrį „Senyvi pacientai“) ir pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Sunkios sisteminės BCG sukeltos infekcijos arba reakcijos pasireiškė mažiau nei 5 % pacientų. Dėl jų požymių ir simptomų žr. 4.8 skyrių.

Įtarus sisteminę infekciją, būtina konsultuotis su gydytoju, kuris specializuojasi infekcinių ligų srityje. BCG infekcija gali būti mirtina. Daugiau informacijos žr. 4.8 skyriuje.

Priešingai nei sisteminės infekcijos, Reiterio sindromas yra daugiausia imuninės sistemos sukelta reakcija, kurią nebūtinai sukelia išplitusi BCG, tačiau ją taip pat gali sukelti ir tik šlapimo takuose lokalizuota BCG.

Karščiavimas arba makrohematurija

Gydymą reikia atidėti, kol praeis karščiavimas arba makrohematurija.

Maža šlapimo pūslės talpa

Jei šlapimo pūslės talpa maža, gali padidėti jos kontraktūros rizika.

HLA-B27

Pacientams, turintiems HLA-B27 antigeną, gali dažniau pasireikšti reaktyvusis artritas ir Reiterio sindromas.

Latentinės BCG infekcijos paūmėjimas (įskaitant uždelstą diagnozę)

Buvo pavienių atvejų, kai BCG bakterijos išliko organizme keletą metų. Šios latentinės BCG infekcijos gali paūmėti praėjus keletui metų po pirminės infekcijos, ypač dėl granulominio pneumonito, abscesų, infekuotų aneurizmų, implanto, transplantato ar aplinkinių audinių infekcijos.

Pacientą reikia informuoti apie galimą vėlyvą latentinių BCG infekcijų paūmėjimą ir supažindinti su veiksmais, kurių reikia imtis, jei pasireikštų tokie simptomai kaip karščiavimas ir svorio kritimas dėl nežinomos priežasties.

Įtarus latentinės BCG infekcijos paūmėjimą, būtina konsultuotis su gydytoju, kuris specializuojasi infekcinių ligų srityje.

Senyvi pacientai

Nėra kontraindikacijų BCG skirti senyviems pacientams. Tačiau prieš pirmąjį paskyrimą reikia apsvarstyti sisteminės BCG sukeltos infekcijos arba reakcijos riziką. Senyviems pacientams gali būti sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, o tai gali turėti įtakos gydymui vaistiniaisiais preparatais nuo tuberkuliozės, jei pasireiškia sunki sisteminė BCG sukelta infekcija arba reakcija. Ypač atsargiai reikia skirti vyresnio amžiaus pacientams, kurių bendroji būklė pablogėjusi.

Nėštumas

BCG-medac suspensija nerekomenduojama gydyti nėštumo metu (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai, bendraujantys su asmenimis, kurių sutrikusi imuninė sistema

BCG-medac gydomi pacientai turi imtis tinkamų higienos priemonių, jei jie bendrauja su asmenimis, kurių sutrikusi imuninė sistema. *M. bovis* yra mažiau patogeniška nei *M. tuberculosis* ir žmogaus perdavimo žmogui atvejų kol kas nenustatyta, tačiau to negalima atmesti, ypač asmenims, kurių sutrikusi imuninė sistema.

Perdavimas lytiniu keliu

Duomenų apie BCG perdavimą lytiniu keliu kol kas nėra, vis dėlto rekomenduojama savaitę po BCG instiliacijos lytinių santykių metu naudoti prezervatyvą.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

BCG bakterijos jautrios vaistiniams preparatams nuo tuberkuliozės, pavyzdžiui, etambutoliui, streptomycinui, para-aminosalicilo rūgščiai (PAS), izoniazidui (INH), rifampicinui, taip pat antibiotikams ir antiseptikams, bet gali būti atsparios pirazinamidui ir cikloserinui.

Reikia vengti vienu metu gydyti BCG instiliacijomis ir vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės, kai kuriais antibiotikais, pavyzdžiui, fluorchinolonais, doksiciklinu, gentamicinu, nes BCG jautrus šiems vaistiniams preparatams.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie BCG vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. BCG-medac nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar BCG/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. BCG-medac draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Nustatyta, kad į šlapimo pūslę vartojamas BCG neigiamai veikia spermatogenezę ir gali sukelti oligospermiją arba azospermiją. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad šis poveikis gali būti laikinas ir grįžtamas. Tačiau prieš pradėdant gydymą vyrai turi pasitarti dėl galimybės išsaugoti spermą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bendrieji arba lokalūs simptomai, atsirandantys gydant BCG-medac suspensija, gali trikdyti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis yra išvardytas toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis ir nepageidaujamas poveikis
Infekcijos ir infestacijos	<u>Labai dažni</u> Cistitas ir uždegiminės šlapimo pūslės reakcijos (granulomos), besimptomis granulominis prostatitas. <u>Nedažni</u> Šlapimo takų infekcija, orchitas, epididimitas, simptominis granulominis prostatitas, sunkios sisteminės BCG sukeltos reakcijos/infekcijos, BCG sepsis, miliarinė pneumonija, odos abscesas, Reiterio sindromas (konjunktyvitas, nesimetrinis oligoartritas ir cistitas). <u>Reti</u> Kraujagyslių infekcija (pvz., infekcija aneurizmoje), inkstų abscesas. <u>Labai reti</u> Implantų ir aplinkinių audinių BCG infekcija (pvz., aortos

	implanto infekcija, infekcija po širdies defibriliatoriaus implantacijos, klubo arba kelio artroplastikos), lokali limfmazgių infekcija, osteomielitas, kaulų čiulpų infekcija, peritonitas, <i>m. psoas</i> abscesas, varpos galvutės infekcija, orchitas arba epididimitas, atsparūs gydymui vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Nedažni</u> Citopenija, anemija. <u>Labai reti</u> Kaklo limfadenitas. <u>Dažnis nežinomas</u> Hemofagocitozės sindromas.
Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Laikina sisteminė reakcija į BCG (karščiavimas < 38,5 °C, į gripą panašūs simptomai, įskaitant nuovargį, karščiavimą, šaltkrėtį, bendrąjį negalavimą, mialgiją). <u>Labai reti</u> Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., akių vokų edema, kosulys).
Akių sutrikimai	<u>Labai reti</u> Chorioretinitas, konjunktyvitas, uveitas.
Kraujagyslių sutrikimai	<u>Labai reti</u> Kraujagyslių fistulė.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<u>Nedažni</u> Plaučių granuloma.
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Pykinimas. <u>Dažni</u> Viduriavimas. <u>Labai reti</u> Vėmimas, žarnų fistulė.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<u>Nedažni</u> Hepatitas.
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Nedažni</u> Odos išbėrimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> Mialgija. <u>Nedažni</u> Artritas, artralgija.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Dažnas šlapinimasis, nemalonus jutimas ir skausmas šlapinantis. <u>Dažni</u> Šlapimo nelaikymas. <u>Nedažni</u> Makrohematurija, šlapimo susilaikymas, šlapimo takų obstrukcija, šlapimo pūslės susitraukimas. <u>Dažnis nežinomas</u> Inkstų nepakankamumas, pielonefritas, nefritas (įskaitant tubulointerstininį nefritą, interstininį nefritą ir glomerulonefritą).
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u> Lyties organų sutrikimai (pvz., makšties skausmas, skausmingas lytinis aktas), oligospermija, azospermija.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Dažni</u> Karščiavimas > 38,5 °C.

	<u>Nedažni</u> Hipotenzija. <u>Labai reti</u> Periferinė edema.
--	--

Gydymo BCG suspensija sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra dažnos, tačiau paprastai būna nesunkios ir laikinos. Juo daugiau BCG instiliacijų, tuo dažnesnės nepageidaujamos reakcijos.

Dažnai pasitaiko mialgija, o nedažnai – artritas arba artralgija ir odos išbėrimas. Dažniausiai artritą, artralgią ir odos išbėrimą sukelia paciento padidėjusio jautrumo į BCG reakcijos. Kartais dėl to reikia nutraukti gydymą BCG-medac.

Lokaliios nepageidaujamos reakcijos

Nemalonus jautimas ir skausmas šlapinantis, dažnas šlapinimasis pasitaiko iki 90 % pacientų. Cistitas ir uždegimo reakcija (granulomos) gali būti esminė antinavikinio poveikio išraiška. Kitos lokaliios nepageidaujamos reakcijos stebėtos nedažnai: makrohematurija, šlapimo takų infekcija, šlapimo pūslės susitraukimas, šlapimo takų obstrukcija, šlapimo pūslės susitraukimas, simptominis granulominis prostatitas, orchitas ir epididimitas. Inkstų abscesas pasitaiko retai. Be to, lyties organų sutrikimų (pvz., makšties skausmas, skausmingas lytinis aktas) pasireiškimo dažnis nežinomas.

Sisteminės laikinos BCG nepageidaujamos reakcijos

Gali pasireikšti subfebrilus karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendrasis negalavimas. Šie simptomai dažniausiai praeina per 24–48 valandas, jiems reikia taikyti įprastinį simptominių gydymą. Jie yra prasidedančios imuninės reakcijos požymiai. Visus vaistiniu preparatu gydomus pacientus reikia reguliariai stebėti ir jiems turi būti patarta pranešti apie bet kokį karščiavimą ir kitus simptomus, nesusijusius su šlapimo takais.

Sisteminės sunkios nepageidaujamos reakcijos ar infekcijos

Gali kilti sunkumų atskiriant BCG infekciją nuo imuninės reakcijos į BCG, nes simptomai pradžioje yra labai panašūs. Tačiau laikina sisteminė reakcija į BCG yra labai dažna nepageidaujama reakcija, kurią reikia diferencijuoti.

Klinikiniai BCG infekcijos arba reakcijos požymiai ir simptomai pradžioje yra karščiavimas $> 39,5$ °C ne trumpiau kaip 12 valandų, karščiavimas $> 38,5$ °C ne trumpiau kaip 48 valandas ir bendrosios būklės pablogėjimas. Tipiški infekcijos požymiai yra miliarinė pneumonija, granulominis hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai (ypač padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija), kitų organų (išskyrus šlapimo ir lyties organus) funkcijos sutrikimas, kurį po tam tikro laiko parodo biopsijos metu nustatytas granulominis uždegimas.

Įtarus sisteminę infekciją, būtina pasitarti su gydytoju, kuris specializuojasi infekcinių ligų srityje. BCG infekcija gali būti mirtina.

Nors sisteminės BCG infekcijos simptomai nesiskiria nuo tuberkuliozės, paciento izoliuoti nereikia, nes *M. bovis* žmonėms yra mažiau patogeniška nei *M. tuberculosis*.

Latentinės infekcijos paūmėjimo atvejais pacientams paprastai būna karščiavimas ir svorio kritimas be aiškios priežasties. Keli klinikiniai atvejai rodo, kad diagnozę nustatyti sudėtinga, nes simptomai skiriasi ir gydytojai neįtaria priežastinio ryšio su BCG infekcija.

Teisinga ir ankstyva diagnozė bei tinkamai parinktas gydymas yra svarbūs išėjims, ypač senyviems ar nusilpusiems pacientams, siekiant išvengti mirtinų padarinių. Atkreiptinas dėmesys, kad paciento įspėjamoji kortelė šiai temai skiria daugiausia dėmesio ir šią kortelę reikia paduoti pacientui (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Įtarus latentinės BCG infekcijos paūmėjimą, būtina pasitarti su gydytoju, kuris specializuojasi infekcinių ligų srityje.

Sepsio, granulominių (plaučių ar kepenų) reakcijų ir kitų imuninės sistemos sukeltų reakcijų, tokių kaip konjunktyvitas, artritas ar Reiterio sindromas, atvejais rekomenduojama papildomai skirti kortikosteroidų.

Gydymo rekomendacijos nurodytos žemiau esančioje lentelėje.

Simptomų, požymių ir sindromo gydymas	
Simptomai, požymiai arba sindromas	Gydymas
1) Šlapimo pūslės dirginimo simptomai, trunkantys iki 48 valandų	Simptominis gydymas.
2) Šlapimo pūslės dirginimo simptomai, trunkantys 48 valandas ar ilgiau	Nutraukti gydymą BCG-medac ir pradėti gydyti chinolonais. Jei po 10 dienų simptomai neišnyksta, gydyti izoniazidu (INH)* 3 mėnesius. Jei vartojami vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės, gydymas BCG-medac turi būti visiškai nutrauktas.
3) Prisdėjusi bakterinė šlapimo takų infekcija	Atidėti gydymą BCG-medac suspensija, kol šlapimas taps normalus ir gydymas antibiotikais bus baigtas.
4) Kiti šlapimo ir lyties organų nepageidaujami reiškiniai: simptomais pasireiškiantis granulominis prostatitas, epididimitas ir orchitas, šlaplės obstrukcija ir inkstų abscesas	Nutraukti gydymą BCG-medac. 3–6 mėnesius gydyti izoniazidu (INH)* ir rifampicinu*, atsižvelgiant į sunkumą. Jei vartojami vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės, gydymas BCG-medac turi būti visiškai nutrauktas.
5) Karščiavimas iki 38,5 °C, trunkantis iki 48 valandų	Simptominis gydymas paracetamoliu.
6) Odos išbėrimas, artralgija, artritas arba Reiterio sindromas	Nutraukti gydymą BCG-medac. Konsultuotis su infekcinių ligų specialistu. Gydyti antihistaminiais arba nesteroidiniais uždegimą slopinančiais vaistiniais preparatais. Jei pasireiškė imuninės sistemos sukeltos reakcijos, reikia apsvarstyti gydymą kortizonu. Jei šis gydymas neveiksmingas, 3 mėnesius gydyti izoniazidu*. Jei vartojami vaistiniai preparatai nuo tuberkuliozės, gydymas BCG-medac turi būti visiškai nutrauktas.
7) Bendroji BCG sukelta reakcija ar infekcija** be septinio šoko požymių	Visiškai nutraukti gydymą BCG-medac. Konsultuotis su infekcinių ligų specialistu. 6 mėnesius gydyti trimis vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės* ir maža kortikosteroidų doze.
8) Bendroji BCG sukelta reakcija ar infekcija su septinio šoko požymiais	Visiškai nutraukti gydymą BCG-medac. Nedelsiant pradėti gydyti trimis vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės* kartu su didelėmis greitai veikiančių kortikosteroidų dozėmis. Konsultuotis su infekcinių ligų specialistu.

*Ispėjimas. BCG bakterijos yra jautrios visiems dabar vartojamiems vaistiniams preparatams nuo tuberkuliozės, išskyrus pirazinamidą. Jei reikia gydyti trimis vaistiniais preparatais nuo tuberkuliozės, paprastai rekomenduojama vartoti izoniazidą (INH), rifampiciną ir etambutolį.

**žr. pirmiau pateiktą aprašymą

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Perdozavimas nėra tikėtinas, nes viename BCG-medac flakone yra viena vaistinio preparato dozė.

Nėra duomenų, kad perdozavimo simptomai galėtų būti kitokie, negu aprašytas nepageidaujamas poveikis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas – L03AX03.

BCG-medac yra mažai užkrečiamų gyvų *Bacillus Calmette-Guerin* bakterijų, išvestų iš *Mycobacterium bovis* RIVM padermės, liofilizuota suspensija.

Veikimo mechanizmas

BCG-medac skatina imuninę sistemą ir turi antinavikinių savybių. Tyrimais nustatyta, kad BCG yra nespecifinis imunostimuliatorius, veikiantis įvairiais būdais per imuninės sistemos ląsteles. BCG skatinamai veikia blužnį, stiprina blužnies makrofagų veiklą ir aktyvina natūraliuosius kilerius. BCG instiliacija skatina granulocitus, monocitus-makrofagus ir T limfocitus. Tai rodo lokaliai imuninės sistemos suaktyvėjimą. Citokinių IL-1, IL-2, IL-6 ir TNF α taip pat padaugėja.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dauguma bakterijų pašalinama su šlapimu per pirmąsias valandas po suleidimo. Nenustatyta, ar mikobakterijos gali prasiskverbti pro nepažeistą urotelį. Gauta pavienių pranešimų apie BCG bakterijų persistavimo šlapimo takuose ilgiau nei 16 mėnesių atvejus (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atlikta daug eksperimentinių gyvūnų tyrimų BCG RIVM padermės toksiškumui, imunostimuliuojamajam poveikiui ir antinavikinėms savybėms nustatyti. Didelės BCG dozės lėtina pelių svorio didėjimą, taip pat pažeidžia kepenis. Suleidus BCG triušiams į veną kyla pirogeninė reakcija. Po kartotinių instiliacijų į jūrų kiaulyčių šlapimo pūslę pasireiškia jos sienelės uždegimas. Nuo didelių dozių atsiranda nepageidaujamos reakcijos – kepenų ir plaučių granulomos. Po instiliacijų į šunų šlapimo pūslę pastebimas neryškus mechaninis urotelio pažeidimas, bet aktyvaus suburotelinės stromos uždegimo požymių nebūna. Mutageninis ir kancerogeninis poveikis, taip pat poveikis reprodukcijai netirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai:

Poligelinas
Bevandenė gliukozė
Polisorbatas 80

Tirpiklis

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

BCG-medac nesuderinamas su hipotoniniais ir hipertoniciais tirpalais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai arba 3 metai, jeigu išleidžiant seriją gyvybingų ląstelių kiekis flakone yra didesnis kaip 5×10^8 , tačiau ne ilgiau kaip 4 metai nuo ląstelių išauginimo (surinkimo) datos.

Paruoštą suspensiją vartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Miltelių flakonas (I tipo bespalvio stiklo) su guminiu kamščiu, 50 ml tirpiklio maišelis (PVC) su jungtimi ir kateterio adapteriu (kūginiu arba *Luer-Lock* adapteriu) kateteriui prijungti.

Pakuočių dydžiai (kūginis adapteris): 1 arba 3, su kateteriu ar be jo.

Pakuočių dydžiai (*Luer Lock* adapteris): 1 arba 3, su kateteriu ar be jo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

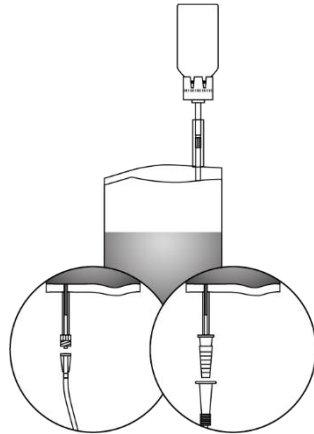
Vaistinio preparato vartojimo ir ruošimo instrukcija

Kateterį reikia naudoti atsargiai, kad būtų išvengta epitelio pažeidimo, dėl kurio gali atsirasti sisteminė BCG infekcija. Rekomenduojama naudoti lubrikantą, kad būtų sumažinta traumuojančios kateterizacijos rizika ir procedūra būtų patogesnė pacientui. Moterims gali reikėti mažiau lubrikanto nei vyrams. Po kateterizacijos ištuštinus šlapimo pūslę sumažinamas lubrikanto likutis prieš suleidžiant BCG.

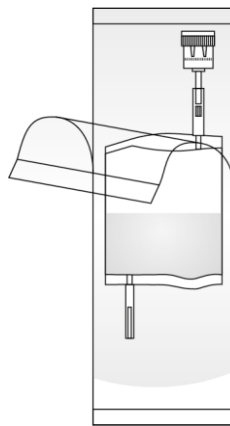
Prieš vartojant aseptinėmis sąlygomis paruošti vaistinio preparato suspensiją steriliame 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpale (žr. toliau). Prieš instiliaciją suspensiją pakartotinai sumaišyti atsargiai pasukiojant. Vengti BCG-medac kontakto su oda. Rekomenduojama mūvėti pirštines.

Matomos dalelės suspensijoje neturi įtakos vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui.

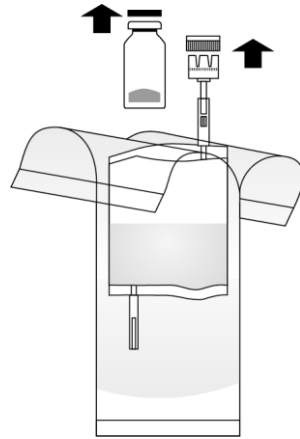
Toliau aprašytos vartojimo instrukcijos taikomos sistemai su kūginiu arba *Luer-Lock* adapteriu.



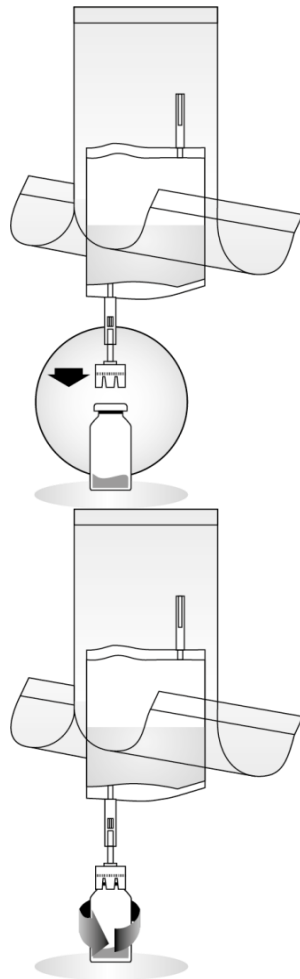
1. Atplėšti apsauginį maišelį, bet visiškai nenuimti! Jis iki procedūros pabaigos saugos instiliacijos sistemos snapelį, kad neužsiterštų.



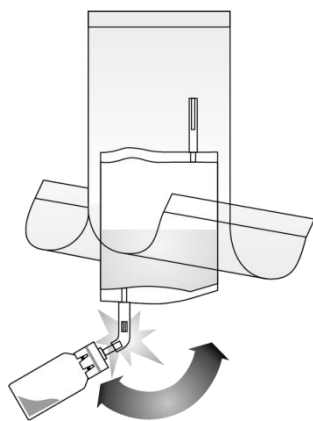
2. Nuimti dangtelius nuo flakono ir instiliacijos sistemos. Pasiruošti atliekų maišą.



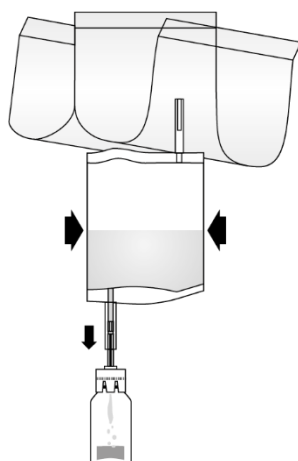
3. BCG-medac flakoną padėti ant kieto paviršiaus (pvz., stalo) ir tiesiai bei tvirtai užspausti instiliacijos sistemos adapterį ant BCG-medac flakono. Pasukti flakoną iki galo 2 kartus ta pačia kryptimi.



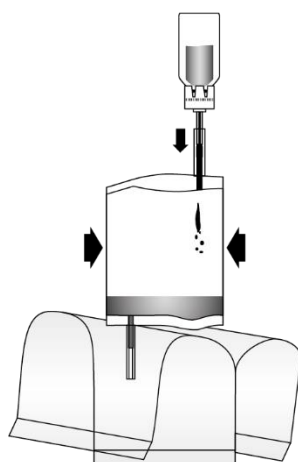
4. Nulaužti mechanizmą adapterio vamzdelyje, keletą kartų palankstant į priekį ir atgal, kad sistema susijungtų. Tai darant laikyti vamzdelį, o ne flakoną.



5. Išspausti skystį į flakoną, bet nepripildyti flakono iki viršaus. Jei nėra tekėjimo, pasukti vėl flakoną 2 kartus ta pačia kryptimi iki galo ir užtikrinti, kad pertvara visiškai prasiskverbė. Pakartokite šį etapą, kol atsiras tekėjimas.

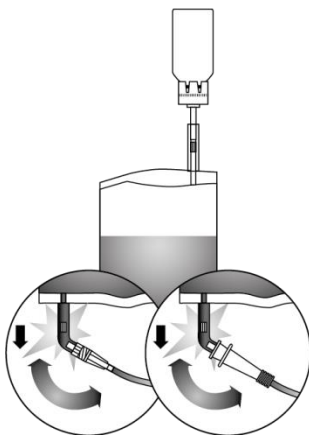


6. Apversti visą sistemą. Išspausti orą iš instiliacijos sistemos į flakoną viršuje ir įtraukti paruoštą BCG-medac į instiliacijos sistemą. Flakono nenuimti.



7. Laikyti instiliacijos sistemą vertikaloje padėtyje. Dabar visai nuimti apsauginį maišelį. Prijungti kateterį prie instiliacijos sistemos. Nulaužti uždaromąjį mechanizmą vamzdelio dalyje lankstant jį

atgal ir į priekį bei suleisti BCG-medac suspensiją į paciento šlapimo pūslę. Instiliacijos pabaigoje ištraukti kateterį, per jį spaudžiant orą. Laikyti suspaustą instiliacijos sistemą ir išmesti ją kartu su kateteriu į atliekų maišą.



Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Flakonas miltelių, maišelis tirpiklio (50 ml):

N1 - LT/1/03/2813/001

N3 - LT/1/03/2813/002

Flakonas miltelių, maišelis tirpiklio (50 ml) ir kateteris:

N1 - LT/1/03/2813/003

N3 - LT/1/03/2813/004

9. REGISTRAVIMO/ PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. rugsėjo 9 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. vasario 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. liepos 14 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.