

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BCG-medac, prášok a vehikulum na intravezikálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po nariadení jedna liekovka obsahuje:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) baktérií odvodených od Mycobacterium bovis, kultúra RIVM odvodená od kultúry 1173-P2..... 2×10^8 až 3×10^9 životaschopných jednotiek

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a vehikulum na intravezikálnu suspenziu.

Biely prášok a bezfarebný číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba neinvazívneho karcinómu urotelu močového mechúra:

- kuratívna liečba karcinómu *in situ*
- profylaktická liečba rekurencie:
 - urotelového karcinómu obmedzeného na mukózu:
 - Ta G1-G2 pri multifokálnom a/alebo rekurentnom tumore
 - Ta G3
 - urotelového karcinómu v lamina propria nezasahujúcom do svalového tkaniva močového mechúra (T1)
 - karcinómu *in situ*

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

BCG-medac musia podávať lekári, ktorí majú skúsenosti s touto liečbou.

BCG-medac je určený na intravezikálne použitie po rekonštitúcii.

Pre pokyny na rekonštitúciu suspenzie BCG-medac pred podaním, pozri časť 6.6.

Dávkovanie

Dospelé a staršie osoby

Obsah jednej liekovky, rekonštituovaný a zriedený podľa pokynov, je určený na jednu instiláciu do močového mechúra.

Indukčná terapia

Liečba s BCG sa má začať asi 2 – 3 týždne po transuretrálnej resekcii (TUR) alebo biopsii močového mechúra bez traumatickej katetrizácie a má sa opakovať v týždňových intervaloch počas 6 týždňov. U

stredne a vysoko rizikových tumorov má nasledovať udržiavacia terapia. Schémy udržiavacej liečby sú opísané ďalej.

Udržiavacia terapia

Na základe klinických štúdií sa po indukcii dôrazne odporúča udržiavacia liečba. Odporúčaná udržiavacia liečba pozostáva z 3 instilácií v týždňových intervaloch podávaných počas minimálne 1 roku až 3 rokov v 3., 6., 12., 18., 24., 30. a 36. mesiaci. Pri použití tejto schémy sa aplikuje až 27 instilácií v priebehu 3 rokov.

Hoci udržiavacia terapia znižuje výskyt rekurencie a môže znížiť progresiu, nežiaduce reakcie a diskomfort liečby môžu u niektorých pacientov prevážiť nad výhodami. Pred začatím alebo pred pokračovaním udržiavacej terapie je preto dôležité posúdiť jej prínosy a riziká a vziať do úvahy preferencie pacienta. Potreba udržiavacej liečby po prvom roku liečby sa má ďalej vyhodnotiť na základe klasifikácie nádoru a klinickej odpovede každých 6 mesiacov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku BCG-medac u detí neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Pacient nemá piť 4 hodiny pred instiláciou a 2 hodiny po jej vykonaní.

Do močového mechúra sa zavedie močový katéter za aseptických podmienok. Je potrebné použiť dostatočné množstvo lubrikantu na zníženie pravdepodobnosti traumatizácie sliznice močového mechúra, a tým aj rizika závažných komplikácií, a tiež na zmiernenie diskomfortu pacienta súvisiaceho s postupom. Pred instiláciou BCG-medac sa musí močový mechúr vyprázdniť. Úplné vyprázdnenie močového mechúra po katetrizácii zťažuje zvyšný lubrikant, ktorý sa mohol dostať do močového mechúra pred instiláciou lieku BCG-medac.

BCG-medac sa podáva do mechúra pomocou katétra pod nízkym tlakom. Ak je to možné, instilovaná suspenzia BCG-medac musí zostať v mechúri 2 hodiny. Počas tohto času má mať suspenzia dostatočný kontakt s celým mukóznym povrchom močového mechúra, preto sa má pacient čím najviac pohybovať, alebo v prípade pacienta pripútaného na lôžko má byť pacient otočený z chrbta na brucho a naopak každých 15 minút. Po 2 hodinách má pacient vymočiť instilovanú suspenziu posediačky.

Ak to nie je kontraindikované, počas nasledujúcich 48 hodín po instilácii sa odporúča hyperhydratácia pacienta.

Pacientom, ktorí sú liečení liekom BCG-medac, je potrebné poskytnúť písomnú informáciu pre používateľa a pohotovostnú kartu pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

BCG-medac sa nesmie použiť u imunosuprimovaných pacientov alebo u ľudí s vrodenou alebo získanou deficienciou imunity, bez ohľadu na to, či ide o pridružené ochorenie (napr. sérologická pozitivita HIV, leukémia, lymfóm), protinádorovú terapiu (napr. cytostatiká, radiácia) alebo imunosupresívnu liečbu (napr. kortikosteroidy).

BCG-medac sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. Riziko aktívnej tuberkulózy sa musí vylúčiť vhodnou anamnézou a ak je to indikované, diagnostickými vyšetreniami podľa miestnych postupov.

Rádioterapia močového mechúra v anamnéze.

Liečba s BCG-medac je kontraindikovaná u žien počas laktácie (pozri časť 4.6).

BCG-medac sa nesmie instilovať skôr ako 2 až 3 týždne po TUR, biopsii močového mechúra alebo traumatickej katetrizácii.

Perforácia močového mechúra, ktorá by mohla viesť k zvýšenému riziku závažných systémových infekcií (pozri časť 4.4).

Akútna infekcia močových ciest (pozri časť 4.4). Asymptomatická izolovaná leukocytúria a asymptomatická bakteriúria nie sú kontraindikácie intravezikálnej liečby liekom BCG-medac a antibiotická profylaxia nie je potrebná.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

BCG-medac nesmie byť použitý na subkutánnu, intradermálnu, intramuskulárnu alebo intravenóznou aplikáciu alebo vakcináciu.

Liečba symptómov, príznakov alebo syndrómu

Pozri časť 4.8.

Upozornenia na zaobchádzanie s liekom

S liekom BCG-medac sa nemá manipulovať v tej istej miestnosti ako s cytotoxickými liekmi, ani tým istým personálom, ktorý pripravuje cytotoxické lieky na intravenóznou aplikáciu. S liekom BCG-medac nemá manipulovať človek so známou imunodeficienciou. Je potrebné vyhýbať sa kontaktu lieku BCG-medac s kožou a sliznicou. Kontaminácia môže viesť k hypersenzitívnej reakcii alebo infekcii v postihnutej oblasti.

Vyliatie lieku BCG-medac

Vyliatu suspenziu BCG-medac je potrebné umyť dezinfekčným prípravkom s preukázaným účinkom voči mykobaktériám. Obliatu kožu je potrebné umyť vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Všeobecná hygiena pacienta

Po močení sa odporúča umyť ruky a oblasť pohlavných orgánov. To sa týka obzvlášť prvého močenia po instilácii BCG. V prípade kontaminácie kožných lézií sa odporúča používanie vhodného dezinfekčného prostriedku.

Tuberkulínové testy

Kožné testy

Intravezikálna liečba liekom BCG-medac môže indukovať senzitivitu na tuberkulín a komplikovať následnú interpretáciu tuberkulínových kožných testov na diagnózu mykobaktériovej infekcie. Preto sa reaktivita na tuberkulín má vyšetriť pred podaním lieku BCG-medac.

Detekcia baktérie Bacillus Calmette-Guérin

Lekári si majú byť vedomí toho, že negatívny výsledok kultivácie na baktérie zo vzorky biopsie nevylučuje systémovú BCG infekciu. V niekoľkých prípadoch detekcia baktérií nebola úspešná, hoci mal pacient systémovú BCG infekciu. Dostupné metódy (mikroskopia, PCR a/alebo kultivácia a/alebo histologická detekcia kompatibilná s tuberkulózou) nie sú spoľahlivé.

Závažné systémové BCG infekcie/reakcie

Traumatická instilácia môže spôsobiť BCG septikémiu s rizikom septického šoku a život ohrozujúcu situáciu. Možnosti liečby sú uvedené v časti 4.8.

Pred každou instiláciou BCG do močového mechúra je potrebné vylúčiť infekciu močových ciest (zápal mukóznej membrány močového mechúra môže zvýšiť riziko hematologickej diseminácie BCG). Ak sa infekcia močových ciest diagnostikuje počas liečby s BCG, liečbu je potrebné prerušiť až kým sa výsledky vyšetrenia moču normalizujú a ukončí sa liečba antibiotikami.

Pred začatím liečby BCG je potrebné zvážiť možnosť závažných systémových BCG infekcií s potrebou antituberkulózneho liečby, najmä v prípade starších pacientov (pozri Starší pacienti) a pacientov s poruchou funkcie pečene.

Závažné systémové BCG infekcie/reakcie boli hlásené u menej ako 5 % pacientov. Prejavy a príznaky sú uvedené v časti 4.8.

V prípade podozrenia na systémovú infekciu je potrebná konzultácia s lekárom špecializovaným na infekčné choroby. BCG infekcia môže byť potenciálne smrteľná. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.8.

Na rozdiel od systémových infekcií sa Reiterov syndróm prejavuje najmä ako reakcia sprostredkovaná imunitným systémom, ktorá nie je nevyhnutne spôsobená rozšírením BCG, ale mohla by byť vyvolaná aj BCG, ktorá sa nachádza len v močovom trakte.

Horúčka alebo výrazná hematúria

Liečba sa má odložiť pokiaľ sa nevyrieši pridružená horúčka alebo výrazná hematúria.

Nízka kapacita močového mechúra

Riziko kontraktúry močového mechúra môže byť zvýšené u pacientov s jeho nízkou kapacitou.

HLA-B27

Pacienti s HLA-B27 môžu mať zvýšený výskyt reaktívnej artritídy alebo Reiterovho syndrómu.

Vzplanutie latentnej BCG infekcie (vrátane oneskorenej diagnózy)

Boli hlásené jednotlivé prípady, v ktorých baktéria BCG pretrvávala v tele niekoľko rokov. Takéto latentné BCG infekcie by mohli vzplanúť roky po pôvodnej infekcii a potom sa vyskytujú najmä ako granulomatózna pneumonitída, abscesy, infikované aneurizmy, infekcia implantátu, štepu alebo okolitého tkaniva.

Pacient si musí byť vedomý možnosti neskorého vzplanutia latentných BCG infekcií a musí byť informovaný o opatreniach, ak sa vyskytnú také symptómy ako horúčka a úbytok hmotnosti neznámeho pôvodu.

V prípade podozrenia na vzplanutie latentnej BCG infekcie je potrebná konzultácia s lekárom so špecializáciou na infekčné choroby.

Starší pacienti

Podávanie BCG u starších pacientov nie je kontraindikované. Pred prvým podaním je však potrebné posúdiť riziko systémovej BCG infekcie/reakcie. Starší pacienti môžu trpieť poruchou funkcie obličiek alebo pečene, čo by mohlo ovplyvniť liečbu antituberkulotikami v prípade závažnej systémovej BCG infekcie/reakcie. Mimoriadna opatrnosť je potrebná aj u starších pacientov s celkovým zhoršením stavu.

Tehotenstvo

BCG-medac sa počas tehotenstva neodporúča podávať (pozri časť 4.6).

Pacienti s kontaktom na osoby, ktoré majú poruchu imunity

Je potrebné, aby pacienti liečení liekom BCG-medac dodržiavali primerané hygienické opatrenia, ak sú v kontakte s pacientmi, ktorí majú poruchu imunity. Baktéria *M. bovis* je menej patogénna ako baktéria *M. tuberculosis* a doteraz nebol hlásený prenos baktérií z človeka na človeka, nemožno to však vylúčiť, najmä v prípade pacientov s poruchou imunity.

Prenos pohlavným stykom

Prenos BCG pohlavným stykom nebol dosiaľ zaznamenaný, ale odporúča sa používať kondóm počas koitu po dobu jedného týždňa po liečbe s BCG.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

BCG baktérie sú citlivé na antituberkulotiká (napr. etambutol, streptomycín, p-aminosalicylová kyselina [PAS], izoniazid [INH] a rifampicín), antibiotiká a antiseptiká. Bola popísaná rezistencia na pyrazínamid a cykloserín.

V priebehu intravezikálnej instilačnej liečby s BCG nemajú byť súčasne podávané antituberkulotiká a antibiotiká ako fluorochinolóny, doxycyklín alebo gentamicín vzhľadom na citlivosť BCG na tieto lieky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití BCG u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli vykonané. BCG-medac sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní BCG/metabolitov do ľudského mlieka. BCG-medac je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Zistilo sa, že intravezikálna terapia BCG nepriaznivo ovplyvňuje spermatogézu a môže spôsobiť oligospermiu a azospermiu. Štúdie na zvieratách naznačujú, že tieto účinky môžu byť dočasné a reverzibilné. Pred začatím terapie sa však muži majú informovať o možnostiach uchovania spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lokálne alebo systémové príznaky počas liečby s BCG-medac môžu ovplyvniť schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Ďalej sú uvedené nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine výskytu sú nežiaduce účinky zoradené podľa zostupnej vážnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Cystitída a zápalové reakcie (granulóm) močového mechúra, asymptomatická granulomatózna prostatitída

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduce účinky
	<p><u>Menej časté</u> Infekcia močových ciest, orchitída, epididymitída, symptomatická granulomatózna prostatitída, závažná systémová BCG reakcia/infekcia, BCG sepsa, miliárna pneumónia, kožný absces, Reiterov syndróm (konjunktivitída, asymetrická oligoartritída a cystitída)</p> <p><u>Zriedkavé</u> Infekcia ciiev (napr. infikovaná aneuryzma), renálny absces</p> <p><u>Veľmi zriedkavé</u> BCG infekcia implantátov a okolitého tkaniva (napr. infekcia aortálneho štepu, srdcového defibrilátora, bedrovej alebo kolennej artroplastiky), infekcia regionálnej lymfatickej uzliny, osteomyelitída, infekcie kostnej drene, peritonitída, absces driekového svalu, infekcia žaludka, orchitída alebo epididymitída rezistentná na antituberkulóznú liečbu</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><u>Menej časté</u> Cytopénia, anémia</p> <p><u>Veľmi zriedkavé</u> Cervikálna lymfadenitída</p> <p><u>Neznáme</u> Hemofagocytový syndróm</p>
Poruchy imunitného systému	<p><u>Veľmi časté</u> Prechodná systémová BCG reakcia (horúčka < 38,5 °C, príznaky podobné chrípke vrátane malátnosti, horúčky, zimnice, celkového diskomfortu, myalgie)</p> <p><u>Veľmi zriedkavé</u> Hypersenzitívna reakcia (napr. edém očných viečok, kašeľ)</p>
Poruchy oka	<p><u>Veľmi zriedkavé</u> Chorioretinitída, konjunktivitída, uveitída</p>
Poruchy ciiev	<p><u>Veľmi zriedkavé</u> Cievna fistula</p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p><u>Menej časté</u> Pľúcny granulóm</p>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p><u>Veľmi časté</u> Nauzea</p> <p><u>Časté</u> Hnačka</p> <p><u>Veľmi zriedkavé</u> Vracanie, črevná fistula</p>
Poruchy pečene a žlčových ciiev	<p><u>Menej časté</u> Hepatitída</p>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p><u>Menej časté</u> Kožná vyrážka</p>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p><u>Časté</u> Myalgia</p> <p><u>Menej časté</u> Artritída, artralgia</p>
Poruchy obličiek a močových ciiev	<p><u>Veľmi časté</u> Časté močenie s diskomfortom a bolesť</p> <p><u>Časté</u> Urinárna inkontinencia</p> <p><u>Menej časté</u> Makroskopická hematúria, retencia moču, obštrukcia urinárneho traktu, kontrahovaný močový mechúr</p> <p><u>Neznáme</u> Renálne zlyhanie, pyelonefritída, nefritída (vrátane tubulointersticiálnej</p>

Trieda orgánových systémov	Frekvencia a nežiaduce účinky
	nefritídy, intersticiálnej nefritídy a glomerulonefritídy)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Neznáme</u> Poruchy pohlavných orgánov (napr. vaginálna bolesť, dyspareunia), oligospermia, azoospermia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Časté</u> Horúčka > 38,5 °C <u>Menej časté</u> Hypotenzia <u>Veľmi zriedkavé</u> Periférny edém

Nežiaduce reakcie BCG liečby sú časté, ale zvyčajne mierne a prechodné. Výskyt nežiaducich reakcií sa zvyčajne zvyšuje pri vyššom počte BCG instilácií.

V častých prípadoch sa môže objaviť myalgia a v menej častých prípadoch artritída/artralgia a kožné vyrážky. Vo väčšine prípadov vzniká artritída, artralgia a kožné vyrážky ako hypersenzitívna reakcia pacienta na BCG. Niekedy môže byť nutné liečbu s BCG-medac prerušiť.

Lokálne nežiaduce reakcie

Až u 90 % pacientov sa vyskytuje diskomfort a bolesť pri močení a časté močenie. Cystitída a zápalová reakcia (granulómy) môžu byť najdôležitejšou súčasťou protinádorovej aktivity. Ďalšie lokálne nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali menej často: makroskopická hematúria, infekcia močových ciest, retrakcia močového mechúra, urinárna obštrukcia, kontraktúra močového mechúra, symptomatická granulomatózna prostatitída, orchitída a epididymitída. Zriedkavo sa pozoroval renálny absces. Okrem toho sa môžu vyskytovať poruchy pohlavných orgánov (napr. vaginálna bolesť, dyspareunia) s neznámou frekvenciou.

Prechodná systémová reakcia BCG

Môže sa vyskytovať mierna horúčka, príznaky podobné chrípke a celkový diskomfort. Tieto príznaky zvyčajne vymiznú v priebehu 24 - 48 hodín a majú sa liečiť štandardnou symptomatickou liečbou. Tieto reakcie sú prejavmi začínajúcej imunitnej reakcie. Všetci pacienti, ktorí dostávajú liek, majú byť starostlivo sledovaní a poučení, aby oznámili každý výskyt horúčky alebo iných udalostí mimo urinárneho traktu.

Závažné systémové nežiaduce reakcie/infekcie

Odlíšenie BCG infekcie od imunitnej reakcie na BCG je náročné, pretože symptómy sú na začiatku veľmi podobné. Prechodná systémová reakcia na BCG je však veľmi častou nežiaducou reakciou, ktorá sa musí rozlíšiť.

Klinické prejavy a symptómy BCG infekcie/reakcie na začiatku sú horúčka > 39,5 °C trvajúca 12 hodín a viac, horúčka > 38,5 °C trvajúca 48 hodín a viac a zhoršenie celkového stavu. K typickým prejavom infekcie patrí vznik miliárnej pneumónie, granulomatózna hepatitída, abnormality testov pečenej funkcie (najmä zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy), orgánová dysfunkcia (iná než urogenitálneho traktu) s granulomatóznym zápalom pri biopsii v priebehu času. V prípade podozrenia na systémovú infekciu je potrebná konzultácia s lekárom so špecializáciou na infekčné choroby. BCG infekcia môže byť potenciálne smrteľná.

Hoci sa symptómy systémovej BCG infekcie nelíšia od tuberkulózy, pacient nemusí byť izolovaný, pretože baktéria *M. bovis* je menej patogénna pre ľudí ako baktéria *M. tuberculosis*.

V prípade vzplanutia latentnej infekcie sa u pacienta zvyčajne prejavujú symptómy horúčky a straty hmotnosti neznámeho pôvodu. Niekoľko prípadových hlásení dokazuje, že stanovenie diagnózy je náročné, pretože symptómy sú rôzne a lekári nemajú podozrenie na príčinný vzťah k BCG infekcii.

Pre výsledok je dôležité správne a včasné stanovenie diagnózy a takisto príslušná liečba, najmä u starších alebo oslabených pacientov, aby sa zabránilo fatálnym následkom. **Upozorňujeme, že k dispozícii je pohotovostná karta pacienta so zameraním na túto tému, ktorú treba poskytnúť pacientovi (pozri tiež časť 4.4).**

V prípade podozrenia na vzplanutie latentnej BCG infekcie je potrebná konzultácia s lekárom špecializovaným na infekčné choroby.

Ďalšie použitie kortikosteroidov by sa mohlo odporučiť v prípade sepsy, granulomatózných reakcií (pľúca alebo pečeň) a iných reakcií sprostredkovaných imunitným systémom, ako je konjunktivitída, artritída alebo Reiterov syndróm.

Odporúčania pre liečbu sú uvedené v tabuľke nižšie.

Liečba symptómov, príznakov a syndrémov	
Symptómy, príznaky a syndrémov	Liečba
1) Symptómy iritácie močového mechúra trvajúce menej ako 48 hodín	<i>Symptomatická liečba</i>
2) Symptómy iritácie močového mechúra trvajúce 48 hodín alebo dlhšie	Prerušte terapiu s BCG-medac a začnite liečbu chinolónmi. Ak po 10 dňoch nenastane kompletný ústup príznakov, podávajte izoniazid (INH)* počas 3 mesiacov. Ak sa podáva antituberkulózna terapia, liečba s BCG-medac sa má definitívne ukončiť.
3) Súbežná bakteriálna infekcia urinárneho traktu	Odložte terapiu BCG-medac pokým nie sú výsledky vyšetrenia moču normalizované a liečba antibiotikami ukončená.
4) Iné urogenitálne nežiaduce účinky: symptomatická granulomatózna prostatitída, epididymitída a orchitída, uretrálna obštrukcia a renálny absces	Prerušte terapiu s BCG-medac. Podávajte izoniazid (INH)* a rifampicín* počas 3 až 6 mesiacov podľa závažnosti ochorenia. Ak sa podáva antituberkulózna liečba, terapia BCG-medac sa má definitívne ukončiť.
5) Horúčka menej ako 38,5 °C trvajúca menej ako 48 hodín	Symptomatická liečba paracetamolom.
6) Kožné erupcie, artralgia alebo artritída alebo Reiterov syndróm	Prerušte terapiu s BCG-medac. Zvážte konzultáciu so špecialistom na infekčné choroby. Podajte antihistaminiká alebo nesteroidné antiflogistiká. V prípade reakcie sprostredkovanej imunitným systémom je potrebné zvážiť liečbu kortizónom. Ak pacient nereaguje, podávajte izoniazid (INH)* počas 3 mesiacov. Ak sa podáva antituberkulózna terapia, liečba BCG-medac sa má definitívne ukončiť.
7) Systémová BCG reakcia/infekcia** bez známk septického šoku	Definitívne ukončíte terapiu s BCG-medac. Zvážte konzultáciu so špecialistom na infekčné choroby. Podávajte trojkombináciu antituberkulotík* počas 6 mesiacov a liečbu kortikosteroidmi v nízkej dávke.
8) Systémová BCG reakcia/infekcia so známkami septického šoku	Definitívne ukončíte terapiu s BCG-medac. Okamžite podajte trojkombináciu antituberkulotík* kombinovanú s vysokými dávkami rýchlo pôsobiacich kortikosteroidov. Požiadajte o stanovisko špecialistu na infekčné choroby.

* Pozor: BCG baktérie sú citlivé na všetky v súčasnosti používané antituberkulotiká s výnimkou pyrazínamidu. Ak je potrebná trojkombinácia antituberkulotík, zvyčajne sa odporúča izoniazid (INH), rifampicín a etambutol.

** definícia je uvedená vyššie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie je pravdepodobné, že sa predávkovanie vyskytne, pretože jedna liekovka BCG-medac zodpovedá jednej dávke.

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že by predávkovanie viedlo k iným symptómom ako boli popísané pri nežiaducich účinkoch.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, iné imunostimulanciá
ATC kód: L03AX03

BCG-medac je lyofilizovaná suspenzia živých baktérií *Bacillus Calmette-Guérin* s nízkym infekčným potenciálom odvodených od *Mykobakterium bovis*, kmeň RIVM.

Mechanizmus účinku

BCG-medac stimuluje imunitný systém a má antitumoróznú aktivitu.

Údaje zo štúdií naznačujú, že BCG pôsobí ako nešpecifický imunopotenciátor, nie jedným mechanizmom, ale širokým spektrom účinkov ovplyvňujúcich bunky imunitného systému. BCG má stimulujúci účinok na slezinu, podporuje funkciu makrofágov v slezine a aktivuje bunky „natural killers“. BCG instilácia stimuluje zvýšenie počtu granulocytov, monocytov/makrofágov a T-lymfocytov, čo naznačuje lokálnu aktiváciu imunitného systému. Zvýšené sú aj cytokíny IL1, IL2, IL6 a TNF α .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Väčšina bacilov je vylučovaná močom v prvých hodinách po instilácii. Nie je známe, či je mykobaktérium schopné prestúpiť cez neporušenú uroteliálnu stenu. Zaznamenali sa jednotlivé prípady, v ktorých BCG baktérie pretrvávali v močových cestách dlhšie ako 16 mesiacov (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

BCG kmeň RIVM bol testovaný na toxicitu, imunostimulačné vlastnosti a antitumoróznú aktivitu na rôznych zvieratách. Vysoké dávky BCG spôsobili retardáciu hmotnosti u myši a boli pozorované aj pečenevé poruchy. Intravenózna aplikácia králikom pravdepodobne pôsobila pyrogénne. Opakovaná instilácia u morčiat indukovala zápalové reakcie v stene močového mechúra. Pri vysokých dávkach boli ako nežiaduce reakcie prítomné granulomatózne lézie v pečeni a pľúcach. Intravezikálna aplikácia u psov vyvolávala minimálne mechanické lézie urotelu a neboli prítomné žiadne známky aktívneho zápalu v suburoteliálnej stróme.

Štúdie na mutagenitu, karcinogenitu ani reprodukčné štúdie neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok: polygelín, bezvodá glukóza a polysorbát 80.

Vehikulum: chlorid sodný a voda na injekciu.

6.2 Inkompatibility

BCG-medac je inkompatibilný s hypotonickými a hypertonickými roztokmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky alebo 3 roky, keď množstvo životaschopných jednotiek pri použití je väčšie ako 5×10^8 KTJ (počet kolónií tvoriacich jednotiek)/liekovka, v žiadnom prípade nie dlhšie ako 4 roky odo dňa zberu.

Po rekonštitúcii má byť liek použitý okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v injekčnej liekovke (sklo I hydrolytickej triedy) s gumenou zátkou + 50 ml vehikula vo vaku (PVC) so spojovacou časťou a katérovým adaptérom (kónický alebo Luer-Lock adaptér).

Veľkosti balenia (kónický adaptér): 1, 3 alebo 5 s katétrom alebo bez neho.

Veľkosti balenia (Luer-Lock adaptér): 1 alebo 3 bez katétra.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na používanie/zaobchádzanie s liekom

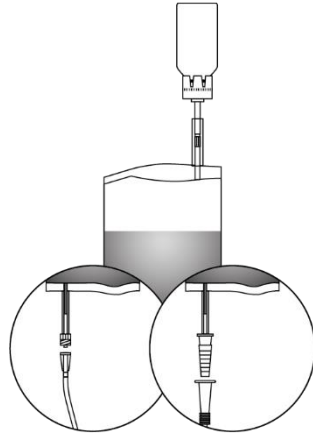
Zavedenie katétra má byť prevedené s opatnosťou, aby sa zamedzilo poraneniám epitelu, ktoré môžu viesť k rozvoju systémovej BCG infekcie. Odporúča sa použitie lubrikantu za účelom minimalizácie rizika traumatickej katetrizácie a na zmiernenie diskomfortu pacienta. U žien môže byť potrebné menej lubrikantu ako u mužov. Zavedenie drénu po katetrizácii močového mechúra znižuje množstvo reziduálneho lubrikantu pred aplikáciou BCG.

Pred použitím sa musí liek suspendovať za aseptických podmienok so sterilným 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného (pozri ďalej). Premiešajte suspenziu pred použitím jemným točením.

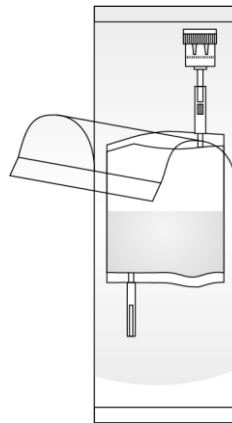
Vyhýbajte sa kontaktu BCG-medac s kožou. Odporúča sa použitie rukavíc.

Viditeľné makroskopické častice neovplyvňujú účinnosť a bezpečnosť lieku.

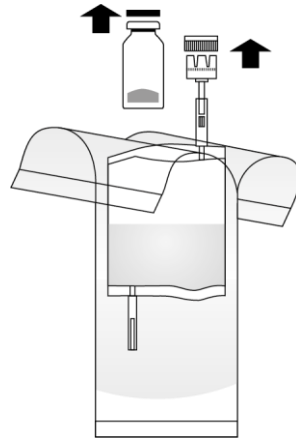
Na systém s kónickým alebo Luer-Lock adaptérom sa vzťahujú nasledujúce pokyny pre zaobchádzanie.



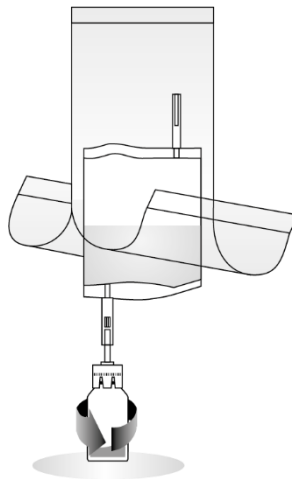
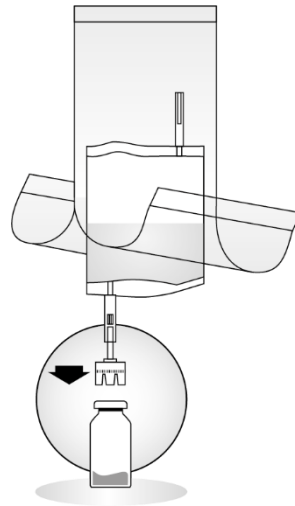
1. Odtrhnite ochranný obal, ale neodstráňte ho úplne! Tým ochránite koniec instilačného systému pred kontamináciou predtým než ho použijete.



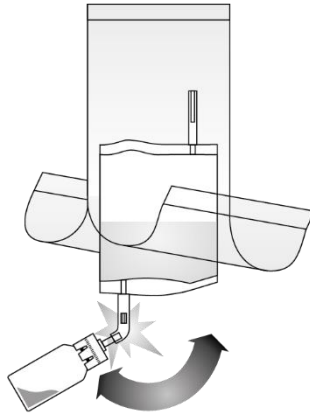
2. Odstráňte ochranné uzávery z injekčnej liekovky a instilačného systému. Pripravte si sáčok na odpad.



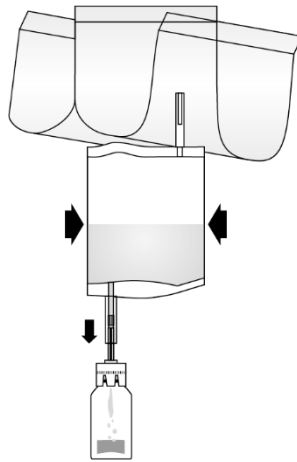
3. Položte injekčnú liekovku s liekom BCG-medac na pevný povrch (napr. na stôl) a pritlačte adaptér instilačného systému kolmo a pevne na injekčnú liekovku BCG-medac. Dvakrát úplne otočte injekčnou liekovkou v rovnakom smere.



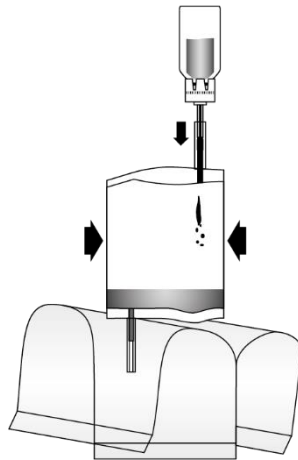
4. Prelomením otvorte mechanizmus v hadičke adaptéra opakovaným ohýbaním dozadu a dopredu. Tým spojíte systém. Držte, prosím, hadičku – nie injekčnú liekovku – počas procesu!



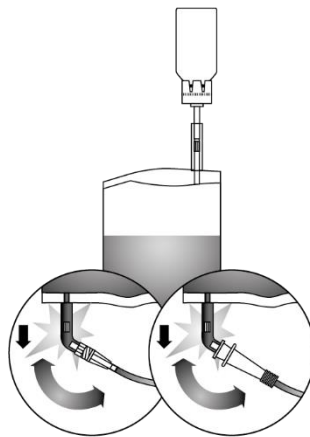
5. Napumpujte tekutinu do liekovky, ale nenaplňte liekovku úplne. Ak prietok nie je možný, znova 2-krát úplne otočte injekčnou liekovkou v rovnakom smere, aby ste zabezpečili, že sa septum úplne prerazí. Tento krok opakujte dovtedy, kým prietok nie je možný.



- Otočte celý systém. Napumpujte vzduch z instilačného systému do injekčnej liekovky na vrchu a prelejte rekonštituovaný BCG-medac do instilačného systému. Injekčnú liekovku neodstraňujte.



- Ponechajte instilačný systém vo zvislej polohe. Teraz odstráňte ochranný obal úplne. Pripojte katéter na instilačný systém. Potom prelomte uzatvárací mechanizmus v časti s hadičkou jeho ohýbaním dozadu a dopredu a instilujte suspenziu BCG-medac do močového mechúra pacienta. Na konci instilácie uvoľnite katéter pretlačením vzduchu. Ponechajte instilačný systém stlačený a vložte ho spolu s katétrom do sáčku na odpad.



Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRACNÉ ČÍSLO

59/0052/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. marca 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. januára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2022