

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BCG VACCINE SSI, prašak i otapalo za suspenziju za injekciju
Cjepivo protiv tuberkuloze (BCG), liofilizirano
Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,1 ml) za odrasle i djecu stariju od 12 mjeseci sadrži:
Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331, živi atenuirani, $2-8 \times 10^5$ cfu.

Nakon rekonstitucije, 1 doza (0,05 mL) za dojenčad do 12 mjeseci starosti sadrži:
Mycobacterium bovis BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331, živi atenuirani, $1-4 \times 10^5$ cfu.

Ovo je višedozni spremnik. Za broj doza u bočici vidi dio 6.5.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju.
Bijeli kristalni prašak (može biti teže vidljiv zbog male količine praška u bočici).
Otapalo je bezbojna otopina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija protiv tuberkuloze.

BCG Vaccine SSI primjenjuje se u skladu s nacionalnim službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli i djeca starija od 12 mjeseci starosti:

Doza od 0,1 ml rekonstituiranog cjepiva injicira se strogo u kožu.

Dojenčad do 12 mjeseci starosti:

Doza od 0,05 ml rekonstituiranog cjepiva injicira se strogo u kožu.

U slučaju potrebe za tuberkulinskim testiranjem prije primjene BCG Vaccine SSI potrebno je slijediti službene nacionalne preporuke.

Način primjene:

Mjesto primjene cjepiva mora biti čisto i suho. Ako se za brisanje kože koristi antiseptik (npr. alkohol), potrebno je pričekati da antiseptik ishlapi prije no što se injicira cjepivo.

Cjepitelj mora biti obučan za primjenu injekcije u kožu.

Cjepivo se injicira strogo u kožu ruke iznad distalnog hvatišta deltoidnog mišića za humerus (otprilike u srednju trećinu nadlaktice), prema sljedećem naputku:

- Koža se zategne između palca i kažiprsta.
- Iglom koja treba biti gotovo paralelna s površinom kože (koso odrezanog vrha prema gore) polagano se insertira otprilike 2 mm u superficijalni sloj dermisa.
- Za vrijeme insercije, igla se mora vidjeti kroz epidermis.
- Otopina se polagano injicira.
- Uzdignuti, bjelkasti mjehurić znak je pravilnog injiciranja.
- Mjesto primjene najbolje je ostaviti nepokriveno kako bi se olakšalo zacjeljivanje.

Cjepivo treba primijeniti štrcaljkom zapremine 1 ml, s obilježenim stotim dijelovima mililitra (1/100 ml), opremljenom s kratkom iglom koso odrezanog vrha (promjera 25G/0,50 mm ili 26 G/0,45 mm). Automatske štrcaljke ili uređaji za višestruko injiciranje ne smiju se koristiti za primjenu cjepiva.

Za upute o rekonstituciji cjepiva prije njegove primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u osoba s poznatom preosjetljivošću na bilo koju komponentu cjepiva ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Cijepljenje se mora odgoditi u osoba koje boluju od teže oblika akutne infekcije praćene temperaturom ili generalizirane kožne infekcije. Ekcem nije kontraindikacija, ali na mjestu primjene ne smije biti lezija.

BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u osoba:

- koje primaju sistemske kortikosteroide ili su na imunosupresivnoj terapiji, uključivo i radioterapiju. Ovo se odnosi i na novorođenčad koja su bila izložena imunosupresivnoj terapiji *in utero* ili putem dojenja, za cijelo vrijeme trajanja maternalne imunosti (npr. majke pod terapijom TNF- α antagonista).
- oboljelih od malignih bolesti (npr. limfom, leukemija, Hodgkinova bolest ili drugi tumori retikuloendotelnog sustava),
- u stanjima primarnih ili sekundarnih imunodeficijencija, u osoba s HIV infekcijom, uključujući i djecu rođenu od HIV-pozitivnih majki, čak i ako ne pokazuju znakove HIV infekcije.
- u kojih nije poznat imunološki status. Cijepljenje je potrebno odgoditi dok se imunološki status ne evaluira.

Učinak cijepljenja s BCG-om može biti pojačan u imunosuprimiranih bolesnika, te je moguća generalizirana BCG-infekcija.

BCG Vaccine SSI ne smije se primijeniti u bolesnika koji primaju antituberkulozne lijekove.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Iako je anafilaksija rijetka, potrebno je osigurati odgovarajući medicinski nadzor tijekom cijepljenja.

Uvijek kada postoji mogućnost, bolesnike treba promatrati 15 do 20 minuta nakon izvršene imunizacije zbog moguće alergijske reakcije.

Osobe s pozitivnom reakcijom na tuberkulin (vidjeti nacionalne preporuke za definiciju pozitivne tuberkulinske reakcije) nije potrebno cijepiti. Cijepljenje takvih osoba može rezultirati teškom lokalnom reakcijom.

Preduboko injiciranje cjepiva povećava rizik od ulceracije s istjecanjem gnoja, limfadenitisa i nastanka apscesa (vidjeti dio 4.2 za način primjene).

BCG Vaccine SSI se ne smije primijeniti u krvnu žilu.

Podatke u svezi s nuspojavama izazvanim BCG infekcijom i osjetljivosti soja na antituberkulotike pogledajte u dijelu 4.8.

Potrebno je razmotriti rizik od apneje i potrebu za praćenjem disanja kroz 48-72 sata nakon cijepljenja kod primarne imunizacije posebno rano rođene nedonoščadi (porod s ≤ 28 tjedana gestacije) i osobito kod djece s anamnezom respiratorne nedozrelosti pluća.

S obzirom da je korist od cijepljenja u ovoj skupini djece velika, od cijepljenja ne bi trebalo odustati ili ga odgađati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

BCG Vaccine SSI može se primijeniti istovremeno s drugim inaktiviranim ili živim cjepivima, uključujući kombinirana morbili-rubela-mumps cjepiva.

Druga cjepiva koja se injiciraju istovremeno s BCG Vaccine SSI ne smiju biti primijenjena u istu ruku. Ukoliko se ne injiciraju u isto vrijeme, razmak između primjene bilo koja dva živa cjepiva ne smije biti kraći od 4 tjedna.

U ruku u koju je primijenjeno BCG Vaccine SSI ne bi se smjelo primijeniti drugo cjepivo najmanje tri mjeseca zbog rizika od regionalnog limfadenitisa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nisu zabilježeni štetni učinci na fetus koji se mogu pripisati BCG Vaccine SSI, ne preporučuje se cijepljenje tijekom trudnoće.

Dojenje

Iako nisu zabilježeni štetni učinci na dojenčad koja se mogu pripisati BCG Vaccine SSI, ne preporučuje se cijepljenje majke za vrijeme dojenja.

Međutim, u područjima s visokim rizikom od infekcije tuberkulozom, ako korist od cijepljenja u vrijeme trudnoće i dojenja nadmašuje rizik moguće je primijeniti ovo cjepivo.

Plodnost

Nema raspoloživih kliničkih ili nekliničkih podataka o mogućem utjecaju BCG Vaccine SSI na mušku ili žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BCG Vaccine SSI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Uobičajena reakcija na uspješno cijepljenje uključuje induraciju na mjestu primjene popraćenu lokalnom lezijom koja može nekoliko tjedana kasnije ulcerirati, a zatim zarasti kroz nekoliko mjeseci ostavljajući mali, plosnati ožiljak.

Reakcija na mjestu primjene može uključivati eritem i osjetljivost na dodir te povećanje regionalnog limfnog čvora <1 cm.

Nuspojave su izražene po kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)
 Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
 Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
 Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
 Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Manje često	Rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Povećanje regionalnih limfnih čvorova > 1 cm	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Osteitis
Infekcije i infestacije		Osteomijelitis Supurativni limfadenitis Absces na mjestu primjene
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica Ulceracija na mjestu primjene Iscjedak na mjestu primjene	
Poremećaji imunološkog sustava		Anafilaktična reakcija Alergijska reakcija

Apneja u rano rođene nedonošćadi (porod $s \leq 28$ tjedana gestacije) (vidjeti dio 4.4.)

Tijekom post-marketinškog praćenja sigurnosti lijeka, zabilježena je sinkopa kod bolesnika koji su primili injekciju. Također su prijavljeni napadaji i konvulzije.

Pojačana reakcija na BCG Vaccine SSI može rezultirati ulceracijom s istjecanjem gnoja. To se može pripisati nenamjernoj supkutanoj primjeni ili predoziranju. Treba osigurati uvjete za zacjeljivanje gnojnog ulkusa, a trenje izbjegavati (npr. uska odjeća).

Potrebno je potražiti savjet stručnjaka glede odgovarajućeg režima liječenja sistemskih infekcija ili perzistirajućih lokalnih infekcija nakon cijepljenja s BCG Vaccine SSI.

Osjetljivost BCG soja na antibiotike:

U dijelu 5.1 nalazi se tablica s prikazanim minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) antituberkulotika protiv BCG (Bacillus Calmette-Guerin), Danski soj 1331 (utvrđeno metodom Bactec 460).

Minimalna inhibitorna koncentracija izoniazida je 0,4 mg/l. Ne postoji konsenzus prema kojem bi *Mycobacterium bovis* bio klasificiran kao osjetljiv, intermedijarno osjetljiv ili rezistentan na izoniazid kada je MIK 0,4 mg/l. Ipak, temeljeno na kriterijima za *Mycobacterium tuberculosis*, soj se može smatrati kao intermedijarno osjetljiv.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje povećava rizik od gnojnog limfadenitisa i može dovesti do stvaranja pojačanog ožiljka. Prevelika doza povećava rizik od neželjenih komplikacija nakon cijepljenja s BCG-om.

Za liječenje generalizirane BCG infekcije, vidjeti dio 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, cjepivo protiv tuberkuloze, ATK oznaka: J07AN01

MIK vrijednosti za odabrane antituberkulotike protiv BCG Danski soj 1331 dobivene korištenjem Bactec 460 metode su kako slijedi:

Lijek	Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)
Isoniazid	0,4 mg/l
Streptomycin	2,0 mg/l
Rifampicin	2,0 mg/l
Etambutol	2,5 mg/l

BCG Danski soj 1331 je rezistentan na pirazinamid.

Cijepljenje s BCG Vaccine SSI izaziva stanično posredovani imuni odgovor koji stvara različit stupanj zaštite od infekcije s *M. tuberculosis*. Trajanje imunosti nakon cijepljenja s BCG Vaccine SSI nije poznato, no postoje neki pokazatelji da imunost nestaje nakon 10 godina.

Cijepljene osobe normalno postaju pozitivne na tuberkulin nakon 6 tjedana. Pozitivan tuberkulinski test u koži, pokazatelj je reakcije imunološkog sustava na prethodno cijepljenje BCG-om ili na infekciju mikobakterijama. Međutim, odnos između postvakeinalne reakcije tuberkulinskog testa u koži i stupnja zaštite postignute cijepljenjem s BCG-om nije razjašnjen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Evaluacija farmakokinetičkih parametara ne zahtjeva se za cjepiva.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Prašak:

Natrijev glutamat

Otapalo:

Magnezijev sulfat heptahidrat

Kalijev hidrogenfosfat

Citratna kiselina hidrat

L-asparagin hidrat

Željezov (III) amonijev citrat

Glicerol (85 postotni)

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

BCG SSI cjepivo ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

18 mjeseci.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti.

U smislu vijabilnosti, dokazan je uporabni stabilitet cjepiva 4 sata nakon rekonstitucije.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku, pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici od smeđeg stakla I hidrolitičke skupine s gumenim (brombutil) čepom i aluminijskom kapičicom.

1 ml otapala u bočici od bezbojnog stakla I hidrolitičke skupine s gumenim (klorbutil) čepom i aluminijskom kapičicom.

Veličina pakiranja: 10 bočica s praškom i 10 bočica s otapalom.

Jedna bočica rekonstituiranog cjepiva sadrži 1 ml, što odgovara 10 doza za odrasle i djecu stariju od 12 mjeseci (0,1 ml) ili 20 doza za dojenčad do 12 mjeseci starosti (0,05 ml).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija:

Za rekonstituciju BCG Vaccine SSI smije se upotrijebiti samo priloženo otapalo.

Gumeni čep ne smije se brisati antiseptikom ili deterdžentom. Ako se za brisanje gumenog čepa bočice koristi alkohol, mora proći vrijeme potrebno za ishlapljivanje prije no što se injekcijskom iglom probuši njegova površina.

Cjepivo se prije primjene mora vizualno pregledati na prisutnost čestica (prije i nakon rekonstitucije).

Suspenzija cjepiva se priređuje tako da se u bočicu pomoću štrcaljke s dugom iglom doda propisana količina otapala. Pažljivo okretati bočicu nekoliko puta kako bi se liofilizat BCG-a u cijelosti resuspendirao. NE TRESTI BOČICU. Pažljivo rotirati bočicu s resuspendiranim cjepivom prije izvlačenja svake sljedeće doze. Kada se navuče u štrcaljku, suspenzija cjepiva mora biti homogena, blago opalescentna i bezbojna.

S mikrobiološkog stanovišta lijek se nakon rekonstitucije mora odmah upotrijebiti.

U smislu vijabilnosti, dokazan je uporabni stabilitet cjepiva 4 sata nakon rekonstitucije.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima..

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Imunološki zavod d.d.

Rockefellerova 2

HR-10000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-365676071

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.05.1997./ 29.08.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2016.