

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BCG-medac prašak i otapalo za intravezikalnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži:

BCG (Bacillus Calmette Guérin) bakterija izvedena iz *Mycobacterium bovis*, živa, atenuirana, soj RIVM izveden iz soja 1173-P2

..... 2×10^8 do 3×10^9 vijabilnih jedinica.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za intravezikalnu suspenziju

Bijeli prašak i bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje neinvazivnog urotelnog karcinoma mokraćnog mjehura:

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

BCG-medac namijenjen je za intravezikalnu upotrebu nakon rekonstitucije.

Prije davanja za upute o rekonstituciji BCG-medac suspenzije potražite u dijelu 6.6.

Doziranje

Odrasle i starije osobe

Sadržaj jedne bočice, rekonstituiran i razrijeđen kako je indicirano, potreban je za jedno ukapavanje u mokraćni mjehur.

Početna terapija

BCG terapiju treba započeti oko 2-3 tjedna nakon transuretralne resekcije (TUR) ili biopsije mjehura te u stanju bez traumatske kateterizacije, i ponavljati je u tjednim razmacima kroz 6 tjedana. Kod

srednje i visoko rizičnih tumora nakon toga treba uslijediti terapija održavanja. Sheme za terapiju održavanja opisane su u nastavku.

Terapija održavanja

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

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

Djeca i adolescenti

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

Način primjene

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

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

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

U slučaju da nema specifičnih medicinskih kontraindikacija, preporuča se hiperhidratacija bolesnika kroz 48 sati poslije svakog ukapavanja.

Pacijenti liječeni lijekom BCG-medac trebaju dobiti uputu o lijeku i karticu s upozorenjima za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

Radioterapija mjehura u anamnezi.

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

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

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

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Liječenje simptoma, znakova ili sindroma

Vidjeti dio 4.8.

Mjere opreza pri rukovanju

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

Istjecanje BCG-medaca

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

Općenita higijena za bolesnika

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

Tuberkulinski testovi

Kožni testovi

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

Otkrivanje bakterija Bacillus Calmette Guérin

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

Teške sistemske infekcije BCG-om / reakcije na BCG

Traumatsko ukapavanje može potaknuti ispad BCG septikemije uz mogući septični šok i situacije opasne po život. Mogućnosti liječenja navedene su u dijelu 4.8.

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

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

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

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

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

Povišena tjelesna temperatura ili masivna hematurija

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

Mali kapacitet mjehura

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

HLA-B27

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

Razbuktavanje latentne infekcije BCG-om (uključujući zakašnjelu dijagnozu)

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi u kojima su bakterije BCG-a ostale u organizmu nekoliko godina. Takve latentne infekcije BCG-om mogu se razbuktati godinama nakon prvotne infekcije, posebno kao posljedica granulomatoznog pneumonitisa, apscesa, inficiranih aneurizma, infekcija usatka, presatka ili okolnog tkiva.

Bolesnik mora biti svjestan da je moguće kasno razbuktavanje latentnih infekcija BCG-om te biti informiran o mjerama koje treba poduzeti ako se jave simptomi kao vrućica i gubitak težine nepoznatog uzroka.

Postoji li sumnja na razbuktavanje latentne infekcije BCG-om, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti.

Stariji bolesnici

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

Trudnoća

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

Bolesnici u kontaktu s osobama s imunosupresijom

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

Prijenos spolnim putem

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

Sljedivost

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

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

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

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

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

	<p><u>Često</u> urinarna inkontinencija</p> <p><u>Manje često</u> makroskopska hematurija, retencija mokraće, opstrukcija mokraćnog sustava, kontrakcija mjehura</p> <p><u>Nepoznato</u> zatajenje bubrega, pijelonefritis, nefritis (uključujući tubulointersticijski nefritis, intersticijski nefritis i glomerulonefritis)</p>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<p><u>Nepoznato</u> genitalni poremećaji (npr. vaginalna bol, dispareunija), oligospermija, azospermija</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p><u>Često:</u> povišena tjelesna temperatura >38,5 °C</p> <p><u>Manje često</u> hipotenzija</p> <p><u>Vrlo rijetko</u> periferni edem</p>

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

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

Lokalne nuspojave

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

Osim toga, mogu se pojaviti genitalni poremećaji (npr. vaginalna bol, dispareunija) nepoznate učestalosti.

Prolazna sistemska BCG reakcija

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

Teške sistemske nuspojave/infekcije

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

Klinički znakovi i simptomi infekcije BCG-om / reakcije na BCG na početku jesu povišena tjelesna temperatura >39,5 °C tijekom najmanje 12 sati, povišena tjelesna temperatura > 38,5 °C tijekom najmanje 48 sati i pogoršavanje općeg zdravstvenog stanja. Tipični su znakovi infekcije pojava

milijarne pneumonije i granulomatoznog hepatitisa, nenormalni rezultati pretraga jetrene funkcije (posebno povišene vrijednosti alkalne fosfataze), organska disfunkcija (osim one urogenitalnog sustava) s granulomatoznom upalom na biopsiji tijekom vremena.

Postoji li sumnja na sistemsku infekciju, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti. Infekcija BCG-om može biti smrtonosna.

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

U slučaju razbuktavanja latentne infekcije većinom se javljaju simptomi povišene tjelesne temperature i gubitka težine nepoznatog uzroka. Nekoliko izvješća o pojedinačnim slučajevima pokazuju da je teško postaviti dijagnozu jer simptomi variraju i liječnici ne sumnjaju na uzročno-posljedičnu vezu s infekcijom BCG-om.

Ispravna i rana dijagnoza te posljedično odgovarajuće liječenje bitni su za ishod i izbjegavanje smrtonosnih posljedica, posebno u starijih i nemoćnih bolesnika. **Imajte na umu da je na ovu temu dostupna kartica s upozorenjima za bolesnika koju treba predati bolesniku (vidjeti i dio 4.4.).** Postoji li sumnja na razbuktavanje latentne infekcije BCG-om, treba se posavjetovati sa specijalistom za zarazne bolesti.

Može se preporučiti dodatna primjena kortikosteroida u slučaju sepse, granulomatoznih reakcija (pluća ili jetra) i drugih imunosno posredovanih reakcija kao što su konjunktivitis, artritis ili Reiterov sindrom.

Preporuke za liječenje nalaze se niže u tablici.

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

	Davati trojnu antituberkuloznu terapiju * kroz 6 mjeseci i terapiju kortikosteroidima niske doze.
8) Sistemska BCG reakcija/infekcija sa znacima septičnog šoka	Definitivno prekinuti liječenje BCG-medacom. Smjesta dati antituberkuloznu terapiju trima lijekovima* u kombinaciji s kortikoterapijom visokih doza i brzog učinka. Zatražiti mišljenje specijalista za zarazne bolesti.

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

**vidjeti gore definiciju

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

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

Mehanizam djelovanja

BCG-medac potiče imunološki sustav i ima antitumorsko djelovanje.

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

BCG-medac nije kompatibilan s hipotoničnim i hipertoničnim otopinama.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti je 2 godine ili 3 godine kad je količina vijabilnih jedinica kod puštanja lijeka u promet veća od 5×10^8 cfu po bočici, ali ne duže od 4 godine od datuma žetve.

Lijek treba primijeniti odmah nakon rekonstitucije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 staklena bočica (staklo tipa I) s praškom u kutiji, 50 mL otapala u PVC vrećici sa spojnikom, kateter i konični adapter za kateter, u kutiji

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

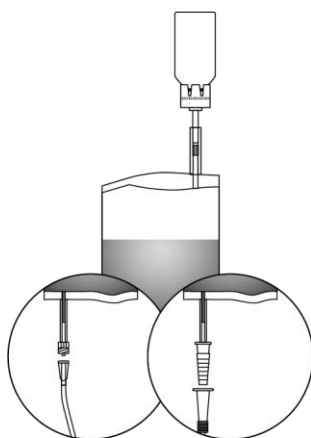
Upute za uporabu/rukovanje

Kateter treba uvoditi pažljivo kako bi se izbjegle ozljede epitela, što može dovesti do razvoja sistemske infekcije BCG-om. Preporučuje se primjena lubrikanta kako bi se smanjio rizik od traumatske kateterizacije i povećala udobnost za bolesnika. Ženama je možda potrebno manje lubrikanta nego muškarcima. Pražnjenjem mjehura nakon kateterizacije smanjuje se količina zaostalog lubrikanta prije nego što se primijeni BCG.

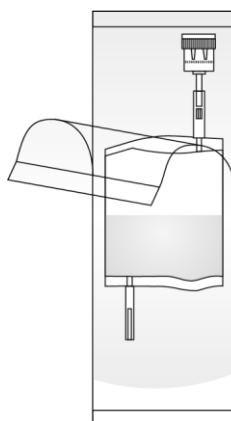
Prije primjene ovaj lijek treba resuspendirati u aseptičnim uvjetima sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (vidjeti dolje). Promiješajte suspenziju laganim okretanjem prije upotrebe. Izbjegavajte dodir kože s BCG-medacom. Preporuča se uporaba rukavica.

Nakon rekonstitucije proizvod je prisutan kao opalescentna suspenzija u vrećici s otapalom. Makroskopski vidljive čestice ne utječu na djelotvornost i sigurnost ovoga lijeka.

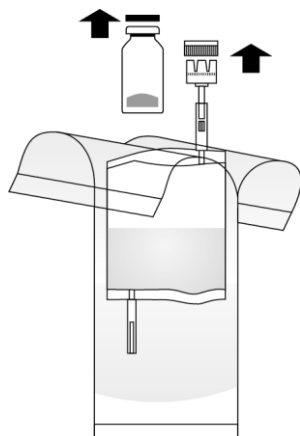
Sljedeće upute za rukovanje primjenjuju se za sustav s koničnim ili Luer-Lock adapterom.



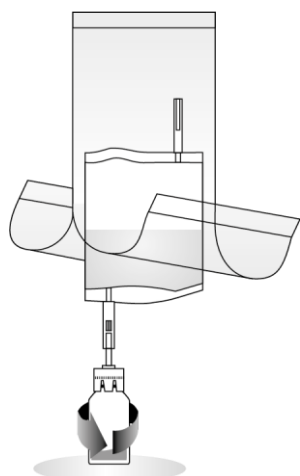
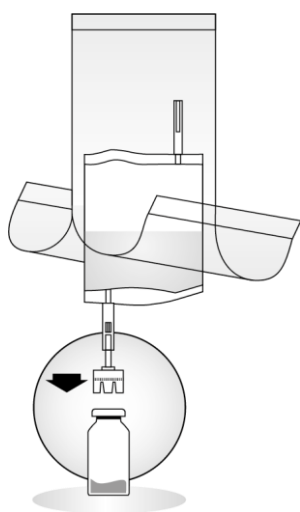
1. Otvorite zaštitnu vrećicu, ali je nemojte sasvim ukloniti! Tako će vršak sustava za ukapavanje biti zaštićen od onečišćenja do posljednjeg trenutka.



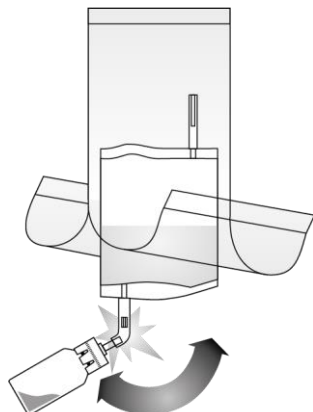
2. Uklonite poklopce s bočice i sustava za ukapavanje. Rastvorite vrećicu za otpad.



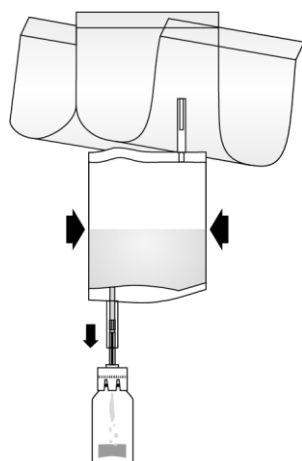
3. Stavite bočicu s lijekom BCG-medac na čvrstu podlogu (npr. stol) te na nju čvrsto i uspravno pritisnite adapter sustava za ukapavanje. Okrenite bočicu 2 puta za 360 stupnjeva u istom smjeru.



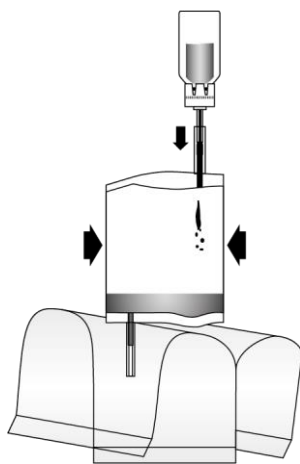
4. Prelomite mehanizam na cjevčici adaptera ponovljenim prelamanjem natrag i naprijed. Time se uspostavlja spoj. Molimo, držite cjevčicu – a ne bočicu – tijekom ovog postupka!



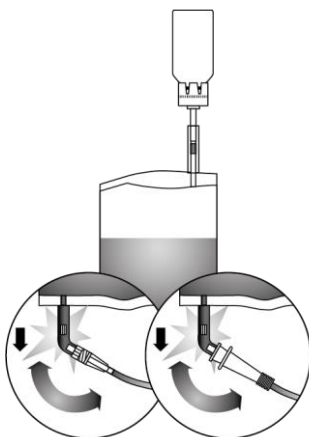
5. Ubrizgajte tekućinu u bočicu, ali nemojte napuniti bočicu do vrha. Ako tok nije moguć, ponovo okrenite bočicu 2 puta za 360 stupnjeva u istom smjeru da biste osigurali potpuno probijanje pregrade. Ponavljajte ovaj korak dok ne omogućite tok.



6. Preokrenite cijeli sustav. Ubrizgajte zrak iz sustava za ukapavanje u bočicu koja je na vrhu i uvucite rekonstituirani BCG-medac u sustav za ukapavanje. Nemojte uklanjati bočicu.



7. Držite sustav za ukapavanje u uspravnom položaju. Sada potpuno uklonite zaštitnu vrećicu. Spojite kateter na sustav za ukapavanje. Potom prelomite mehanizam za zatvaranje na cjevčici na način da ga savijate naprijed-natrag i ukapajte suspenziju lijeka BCG-medac u bolesnikov mjehur. Na kraju ukapavanja oslobodite kateter pritiskujući zrak da izide. Držite sustav za ukapavanje stisnutim i stavite ga zajedno s kateterom u vrećicu za otpad.



Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstraße 6
22880 Wedel
Njemačka

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

HR-H-941213905

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

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

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj 2022.